

**Acylierungsreaktionen an Aminosäure- und Peptidderivaten und
deren Anwendung in der Synthese des Depsipeptides
Miuraenamid E**

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. Katharina Schultz

Saarbrücken

2010

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	III
Verzeichnis der Abkürzungen und Konventionen	V
1 Einleitung	1
2 Kenntnisstand	4
2.1 Miuraenamide und verwandte Cyclodepsipeptide	4
2.1.1 Strukturanalyse der Miuraenamide	4
2.1.2 Miuraenamide als Antimikrobiotika	6
2.1.3 Strukturell verwandte Naturstoffe	7
2.2 C-Acylierungsreaktionen an Aminosäuren	11
2.3 Palladiumkatalysierte allylische Alkylierung von Ketonen	14
2.3.1 Stereochemie und Dynamik der allylischen Substitution	15
2.3.2 Regioselektivität in der allylischen Substitution	18
2.3.3 Allylische Alkylierungen an unstabilierten Ketonenolaten	21
3 Ziel der Arbeit	25
4 Ergebnisse und Diskussion	26
4.1 Synthese der Acyleinheit	26
4.1.1 C-Acylierung von Aminosäurederivaten	26
4.1.2 C-Acylierung von Dipeptiden	32
4.1.3 Oxidation zu Pyrazinonen	35
4.2 Synthese und Modifikation von α-Aminoketonen	38
4.2.1 Überführung der Acylierungsprodukte in Phenylketone	39
4.2.2 Pd-katalysierte allylische Alkylierung von α -Aminophenylketonen	40
4.2.3 Synthese von α -Aminobenzylketonen	44
4.2.4 Allylierung der α -Aminobenzylketone	47
4.3 Synthese von Miuraenamid-Derivaten	55
4.3.1 Retrosynthetische Betrachtung	55
4.3.2 Synthese der Polyketideinheit	57
4.3.3 Synthese der Tripeptideinheit	60
4.3.4 Esterknüpfung unter Steglich-Konditionen	63
4.3.5 Untersuchungen zur Acylierung	64
4.3.6 Ringschlussynthese	66
5 Zusammenfassung	71

6	<i>Experimenteller Teil</i>	77
6.1	<i>Allgemeine Angaben</i>	77
6.2	<i>Allgemeine Arbeitsvorschriften</i>	80
6.3	<i>Synthese der Verbindungen</i>	85
7	<i>Anhang</i>	181
8	<i>Literaturverzeichnis</i>	189

Verzeichnis der Abkürzungen und Konventionen

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift	d. Th	der Theorie.
abs.	absolut	EDCI	<i>N</i> -Ethyl- <i>N'</i> -(3-aminopropyl)-carbodiimid
Ac	Acetyl	ee	Enantiomerenüberschuss
Å	Ångström	EE	Essigsäureethylester
Bn	Benzyl	ESI	Elektronensprayionisation
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-	Et	Ethyl
bs	breites Signal	GC	Gaschromatographie
Bu	Butyl	h	Stunde
Bz	Benzoyl	HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence
CI	Chemische Ionisierung	HMDS	Hexamethyldisilazan
CDI	Carbonyldiimidazol	HMQC	Heteronuclear-Multiple-Quantum -Coherence
COSY	Correlated Spectroscopy	HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
d	duplett	HRMS	Hochaufgelöste Massenspektrometrie
δ	Chemische Verschiebung	HMPA	Hexamethylphosphorsäure-triamid
dba	Dibenzylidenaceton	HOBt	1-Hydroxybezotriazol
DC	Dünnschichtchromatographie	HV	Hochvakuum
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid	<i>i</i> -Bu	<i>iso</i> -Butyl
DCM	Cichlormethan	<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyl
DCE	Dichlorethan	LDA	Lithium-Diisopropylamid
DCU	Dicycloheylharnstoff	LHMDS	Lithium-Hexamethyldisilazid
DEAD		LICA	Lithium- <i>N,N</i> -isopropylcyclohexylamid
DIBAlH	Diisobutylaluminiumhydrid	LTMP	Lithium-Tetramethylpiperidin
DIPA	Diisopropylamin	M	molar
DIPEA	Diisopropylethylamin	m	Multipllett
DMAP	Dimethylaminopyridin	Me	Methyl
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid		
DMSO	Dimethylsulfoxid		
DPPA	Diphenylphosphorylazid		
dr	Diastereomerenverhältnis (diastereomeric ratio)		
ds	Diastereoselektivität		

MHz	Megahertz	<i>s</i> -Bu	<i>sec</i> -Butyl
min	Minute(n)	SG	Schutzgruppe
MS	Massenspektroskopie	sh	Signalhaufen
N	normal	Smp.	Schmelzpunkt
n.b.	nicht bestimmt	t	Triplett
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium	<i>t</i> -Bu	<i>tert.</i> -Butyl
NADH	reduziertes Nicotinamidadenindinukleotid	TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance (Kernspinresonanz)	TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
NOESY	Nuclear-Overhauser-Effect Spectroscopy	TBTU	<i>O</i> -(Benzotriazo-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium- tetrafluoroborat
Ph	Phenyl	Tf	Triflat
Piv	Pivaloyl	TFA	Trifluoracetyl
Pr	Propyl	TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
ppm	parts per million	TFAOH	Trifluoressigsäure
q	Quartett	THF	Tetrahydrofuran
R	Rest	TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> - Tetramethylethylendiamin
<i>rac</i>	racemisch	TMS	Trimethylsilyl
RT	Raumtemperatur	Tos	Toluol-4-sulfonyl
rs	Regioselektivität	UV	Ultraviolett
s	Singulett	<i>t</i> _R	Retentionszeit
sept	Septett	Z	Benzyloxycarbonyl

1 Einleitung

In Zeiten wachsender Bedeutung von Antikrebsmitteln wie Epothilon¹ und durch Entdeckung neuer potentieller Krebstherapeutika wie Tubulysin, ziehen Myxobakterien als Produzenten vielfältiger Sekundärmetabolite die Aufmerksamkeit auf sich (Abbildung 1.1).² Obwohl die gram-negativen Bakterienstämme relativ schwer zu isolieren und zu kultivieren sind, gelten sie auch als wichtige Quelle neuartiger Antibiotika und anderer antimikrobieller Wirkstoffe, die weder in Aktinomyceten noch in Pilzen zu finden sind.³ Bevor Ende der 1990er Jahre Myxobakterien auch aus marinen Umgebungen isoliert werden konnten, galten sie lange als ausschließlich terrestrische Mikroorganismen. Halophile und halotolerante Stämme wurden seither nur selten gefunden, konnten jedoch mit der Produktion von wirksamen Naturstoffen, wie z. B. Haliangicin, das Interesse auf sich ziehen.⁴

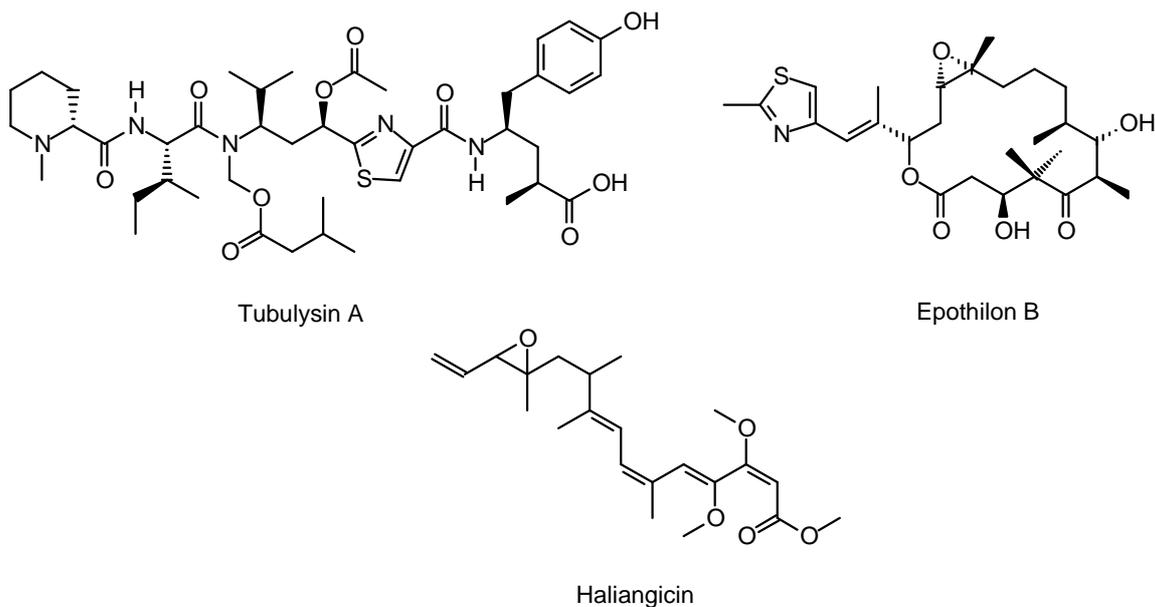


Abbildung 1.1: Bedeutende Naturstoffe aus Myxobakterien

2006 isolierte die Gruppe um Iizuka und Ojika einen weiteren Vertreter dieser marinen Myxobakterien, den Stamm SMH-27-4, welcher nach seiner taxonomischen Einordnung *Paraliomyxa miuraensis* genannt wurde. Es stellte sich heraus, dass dieser bisher unbekannte Bakterienstamm neuartige antimikrobielle Makromoleküle, die Miuraenamide produziert (Abbildung 1.2). Diese cyclischen Depsipeptide sind ein Hybrid aus Polyketid und Peptid. Ausschlaggebend für die Namensgebung waren der Fundort des Stammes, die japanische Halbinsel Miura und eine der auffälligen Struktureinheiten, das Enamid im Peptidbaustein.⁵

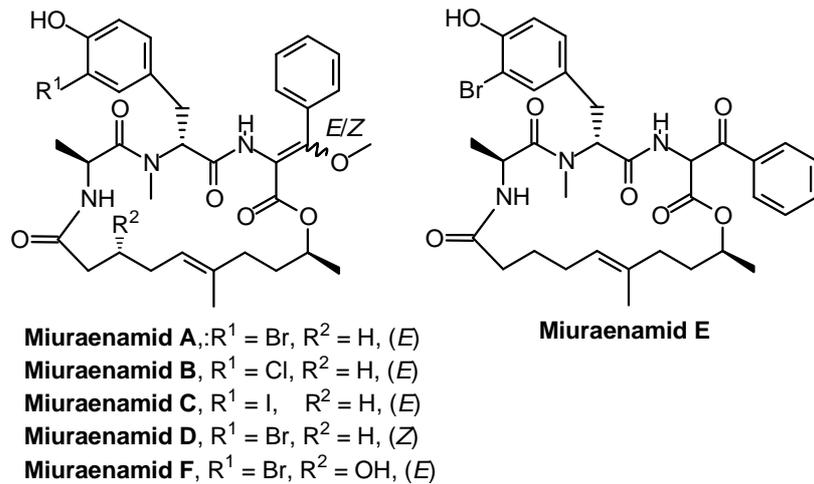


Abbildung 1.2: Miuraenamide A – F

Die Miuraenamide zeigten sich spezifisch wirksam gegenüber dem Pflanzenschädling *Phytophthora capsici*, einem krankheitserregenden Pilz⁶. Die Gattung der „Phytophthora“, zu Deutsch „Pflanzenvernichter“, haben im Verlauf der Menschheitsgeschichte erhebliche Schäden an Kulturpflanzen verursacht. *Phytophthora infestans*, der Erreger der Knollenfäule, führte zum Beispiel zur großen Hungersnot in Irland, bei der durch Ausfall der Kartoffelernte über eine Millionen Iren verhungerten. Der pathogene Pilz *Phytophthora capsici* befällt vorwiegend Paprikagewächse (Paprika, Chili) aber auch Gurken, Kürbisse, Tomaten und Bohnen und führt dadurch besonders auf dem amerikanischen Kontinent zu herben Verlusten im Gemüseanbau. Die sogenannte „Chili-Welke“ verursacht Wurzel-, Blatt- und Fruchtfäule und zeigte sich sehr persistent und schwer einzudämmen, da die befruchteten Sporen des Pilzes über Jahre hinweg auch unter ungünstigen Umweltbedingungen keimfähig bleiben. Bisher konnte auf chemischem Wege mit Fungiziden wie Metalaxyl und Metam-Natrium gegen das Pflanzenpathogen vorgegangen werden, doch gerieten diese auf Grund von vermehrten Resistenzproblemen und gesundheitskritischen Abbauprodukten ins Abseits. (Abbildung 1.3).⁷

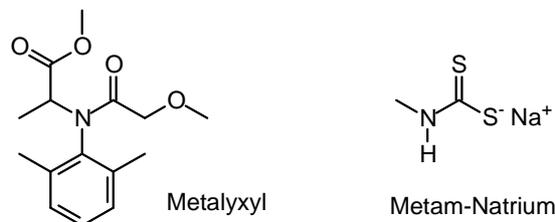


Abbildung 1.3: *Phytophthora*-Fungizide

Die Entwicklung neuer Fungizide zur Bekämpfung von Schadpilzen muss deshalb konsequent verfolgt werden. Dabei können einerseits Wirkstoffe synthetischen Ursprungs, meist einfache,

kostengünstig herzustellende Verbindungen zum Erfolg führen. Andererseits bieten sich Naturstoffe als vielversprechende Alternative an, da sie mit ihrer strukturellen Vielfalt eine nahezu unendliche Quelle an biologisch aktiven Verbindungen darstellen. Solche natürliche Substanzen haben den Vorteil, dass sie an den Stoffwechsel von lebenden Zellen angepasst und besonders umweltverträglich sind (Abbaubarkeit, keine Persistenz).⁸

Wie bei den fungiziden Miuraenamiden sind bei vielen anderen Fungiziden, Antibiotika, Immunsuppressiva, Antitumormitteln und Insektiziden modifizierte Aminosäuresequenzen essentiell für die medizinische und biologische Wirkung. In der Natur sind derart modifizierte Aminosäuren in den Sekundärmetaboliten diverser Organismen, wie etwa Bakterien, Pilzen, Pflanzen und marinen Schwämmen zu finden. Da das natürliche Vorkommen der bioaktiven Naturstoffe jedoch beschränkt und die fermentative Herstellung meist zu aufwendig ist, muss die Entwicklung eines weiten Spektrums an Synthesemethoden zur Herstellung dieser wertvollen Substanzen vorangetrieben werden, um den Bedarf für Wirkstoffstudien und -produktion abzudecken.⁹

Die vorliegende Arbeit soll daher einen Beitrag zur Synthese modifizierter Aminosäuren leisten (Kapitel 4.1) und eine Strategie zur Synthese von potentiell fungiziden Miuraenamid-Derivaten entwickeln (Kapitel 4.3). Um die Bandbreite synthetischer Methoden zu erweitern, wurden außerdem Untersuchungen zur Palladium-katalysierten allylischen Allylierung von α -Aminoketonen durchgeführt (Kapitel 4.2).

2 **Kenntnisstand**

2.1 ***Miuraenamide und verwandte Cyclodepsipeptide***

Iizuka und Ojika konnten 2006 das neue, halophile Myxobakterium *Paraliomyxa miuraensis* aus küstennahen Bodenproben isolieren (siehe auch Kapitel 1). Bekanntlich sind diese Mikroben eine bedeutende Quelle für potentielle Wirkstoffe und so wurde auch dieser Stamm auf die Produktion von bioaktiven Sekundärmetaboliten untersucht. Dabei machte die erfolgreiche Identifizierung neuer cyclischer Depsipeptide, der Miuraenamide auf sich aufmerksam (siehe auch Abbildung 1.2).⁵ Nach der Isolierung der Miuraenamide A und B durchgeführte erste biologische Tests wiesen auf eine hervorragende selektive fungizide Wirkung hin. Daraufhin wurde die Kultivierung des Stammes, die Isolierung, Charakterisierung und Analyse der Bioaktivität dieser und weiterer Miuraenamide vorangetrieben. Aus einer 20 Liter Langzeitfermentation (18 Tage) konnten sechs verschiedene Cyclodepsipeptidderivate isoliert werden. Als Hauptkomponente wurden 19.6 mg Miuraenamid A gefunden, gefolgt von 1.9 mg Miuraenamid E, 0.5 mg Miuraenamid F und jeweils 0.4 mg Miuraenamid B und D sowie 0.1 mg Miuraenamid C.⁶

2.1.1 **Strukturanalyse der Miuraenamide**

Die Strukturaufklärung wurde durch Massen- und NMR-Spektroskopie sowie durch UV- und IR-Spektrometrie initiiert und anschließend durch weiterführende NMR-Experimente (HMQC, HMBC und NOESY) spezifiziert. Derivate A, B und C (Abbildung 2.1) weisen sehr ähnliche NMR-Spektren auf, die sich lediglich im Bereich der Signale der halogensubstituierten Phenylgruppen unterscheiden. Dies unterstützte die Annahme aus den Ionisierungsmustern und HR-MS-Analysen, dass es sich um Kongenere handelt, in denen das Bromatom im Miuraenamid A durch Iod (Miuraenamid B) bzw. Chlor (Miuraenamid C) substituiert vorliegt.

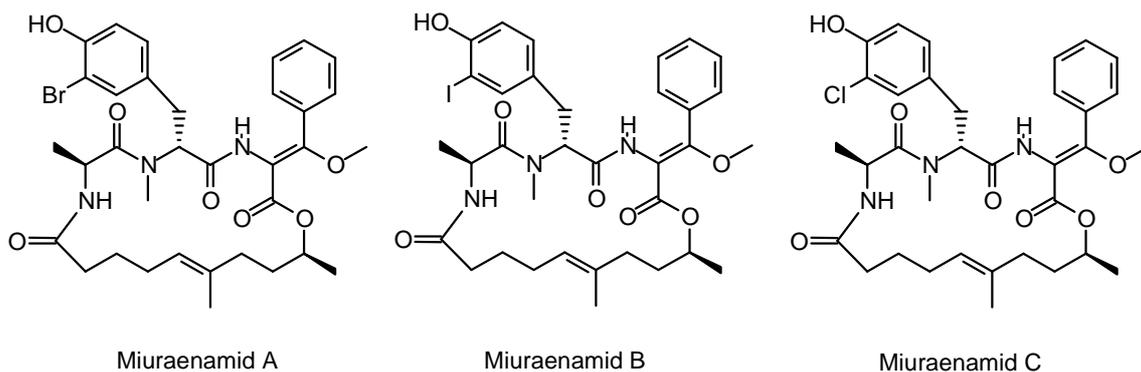


Abbildung 2.1: Miuraenamids A – C

Verschiebungen im NMR-Spektrum des Derivates D (mit der gleichen Masse wie A) weisen auf eine Isomerisierung der Doppelbindung in der Enoleinheit hin (Abbildung 2.2). Durch NOE-Experimente konnte das Vorliegen des (*Z*)-Isomers bestätigt werden. HR-MS-Analyse und aussagekräftige Signale im NMR-Spektrum zeigten, dass im Miuraenamid E der Enolether durch eine Ketogruppe ersetzt ist, wohingegen alle anderen Strukturelemente denen von Miuraenamid A entsprechen. Das einzige Derivat, in welchem eine Abweichung im Polyketidbaustein gefunden wurde, ist das Miuraenamid F. An einer der Methylengruppen ist ein H-Atom durch eine Hydroxyfunktion substituiert. Mithilfe der modifizierten Mosher-Methode (Veresterung mit α -Methoxy- α -trifluormethylphenylessigsäurechlorid und anschließender $^1\text{H-NMR}$ -Analyse) konnte eine (*R*)-Konfiguration für das entsprechende Kohlenstoffatom festgestellt werden.⁶

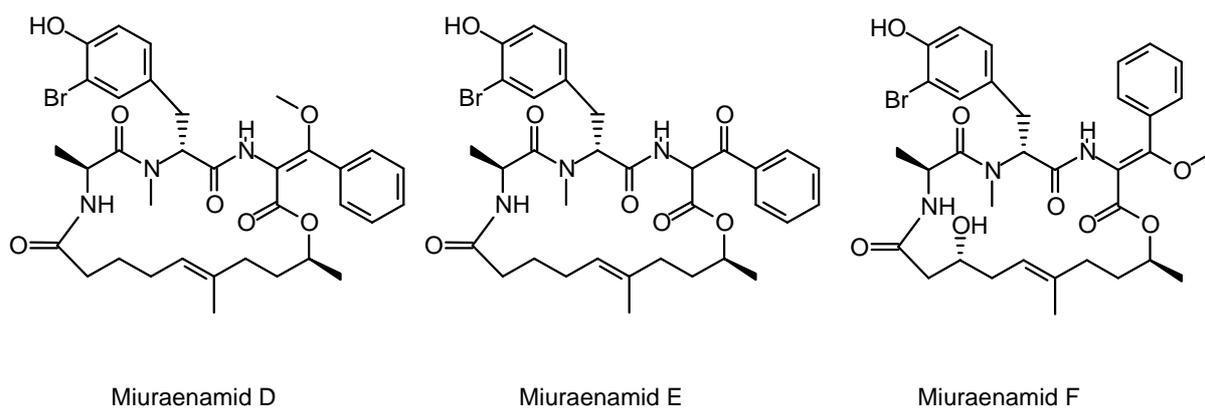


Abbildung 2.2: Miuraenamids D-F

Die absolute Konfiguration des mit dem Peptid-C-Terminus veresterten, sekundären Alkohols wurde durch Hydrolyse des cyclischen Esters und anschließender NMR-Analyse nach Mosher

festgestellt.¹⁰ Die Peptideinheit konnte durch die Marfey-Methode analysiert werden. Hierbei wird das Molekül durch konzentrierte HCl in einzelne Aminosäuren hydrolysiert, diese mit *L*- oder *D*-FDLA-Derivaten (1-Fluoro-2,4-dinitrophenyl-5-*L/D*-leucinamid) umgesetzt und anschließend mit entsprechenden *D*- und *L*-Standardderivaten mittels LC/MS-Analyse verglichen.¹¹

2.1.2 Miuraenamide als Antimikrobiotika

Das Wirkungsspektrum von Miuraenamid A wurde an Pilzen, Hefen und Bakterien getestet. Interessanterweise konnte hierbei selektive Inhibition des Pilzes *Phytophthora capsici* beobachtet werden, wobei der Naturstoff bei anderen Pilzen und bei Hefen nur moderate und bei Bakterien gar keine biologische Aktivität zeigt.⁵

Eine Studie zur Struktur-Wirkungs-Beziehung der Miuraenamide und einiger modifizierter Derivate ergab, dass der Austausch der Halogenatome in den Miuraenderivaten A, B und C keinen Einfluss auf die antimykotische Wirkung hat und bei allen drei Naturstoffen eine exzellente Inhibition beobachtet werden konnte. (Tabelle 2.1) Weiterhin wurde gezeigt, dass die makrocyclische Struktur essentiell für die Wirkung ist. Die Einführung der Hydroxyfunktion, wie im Miuraenamid F, sowie eine Derivatisierung der OH-Gruppe im Br-Tyrosin-baustein des Derivates A wirken sich negativ auf die Hydrophobie des Polyketidbausteins bzw. auf die Hydrophilie der Peptideinheit aus, was zur Senkung der Bioaktivität führt. Eine bedeutende Rolle für die gute Hemmung des Pilzwachstums scheint auch die Struktur des Dehydrophenylalaninrestes zu spielen. Dies spiegelt sich in der verringerten Aktivität des A-Isomers Miuraenamid D und noch deutlicher bei dem Ketonderivat E wider.

Tabelle 2.1: Plattendiffusionstest – Minimale Hemmkonzentration der Miuraenamide für die Hemmung von *Phytophthora capsici*.

Miuraenamid	A	B	C	D	E	F
Dosis [µg]	0.025	0.025	0.025	1	10	0.13

Es ist wahrscheinlich, dass neben der makrocyclischen Struktur die interessante (*E*)-β-Methoxyacrylateinheit verantwortlich für die inhibitorische Wirkung der Miuraenamide ist. Metabolite mit diesem Pharmakophor, wie z.B. Strobilurin A, Melithiazol

C, Cystothiazol C (Abbildung 2.3) und Haliangicin (Abbildung 1.1) sind dafür bekannt die Atmungskette der Pilze zu beeinflussen.¹² Sie hemmen spezifisch die NADH-Oxidase, die für den Elektronentransport im Komplex III der Atmungskette verantwortlich ist. Miuraenamid A und B wurden auf diese Antioxidaseaktivität geprüft und konnten die Enzymaktivität bei einer Minimalkonzentration von 100 μ M vollständig hemmen.¹³

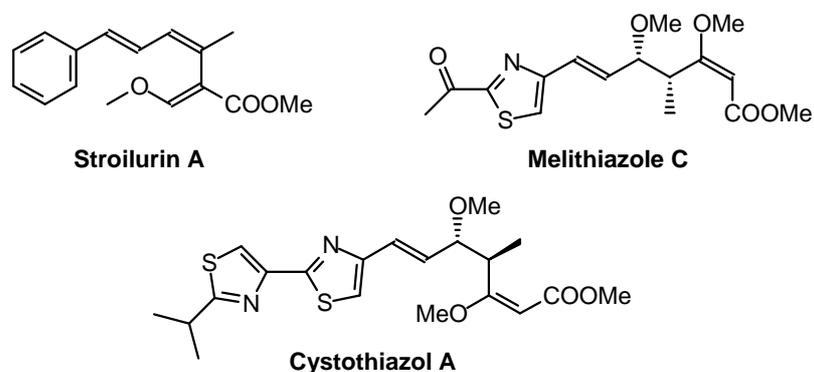


Abbildung 2.3

2.1.3 Strukturell verwandte Naturstoffe

Bemerkenswert ist die Ähnlichkeit der Miuraenamidstruktur mit der von anderen Polyketid-Peptid-Derivaten wie zum Beispiel das Geodiamolid¹⁴, Seraganid¹⁵ und Doliculide¹⁶. Sie wurden aus marinen Schwämmen bzw. Mollusken isoliert, doch wird vermutet, dass ihre wahre Quelle unbekannte halophile Myxobakterien sind (Abbildung 2.4). Cyclodepsipeptide sind durch ihre große strukturelle Vielfalt sowie ein breites Spektrum an Bioaktivität geprägt. Es wurden sowohl cytotoxische, antibiotische und antimykotische als auch anti-inflammatorische und immunsuppressive Effekte nachgewiesen.^{17,18} Die im Folgenden vorgestellten, strukturverwandten Cyclodepsipeptide besitzen sowohl eine Tripeptideinheit als auch ein langkettiges Polyketidsegment ähnlicher Kettenlänge. Trotz starker Überlappungen der Molekülstruktur zeigen sie zum Teil unterschiedliche biologische Aktivität. Zur Gruppe dieser Cyclodepsipeptide zählen u. a. die Jaspamide (Jaspaklinoide) und Chondramide, die Geo-diamolide, Seragamide und das Neosiphoniamolid.

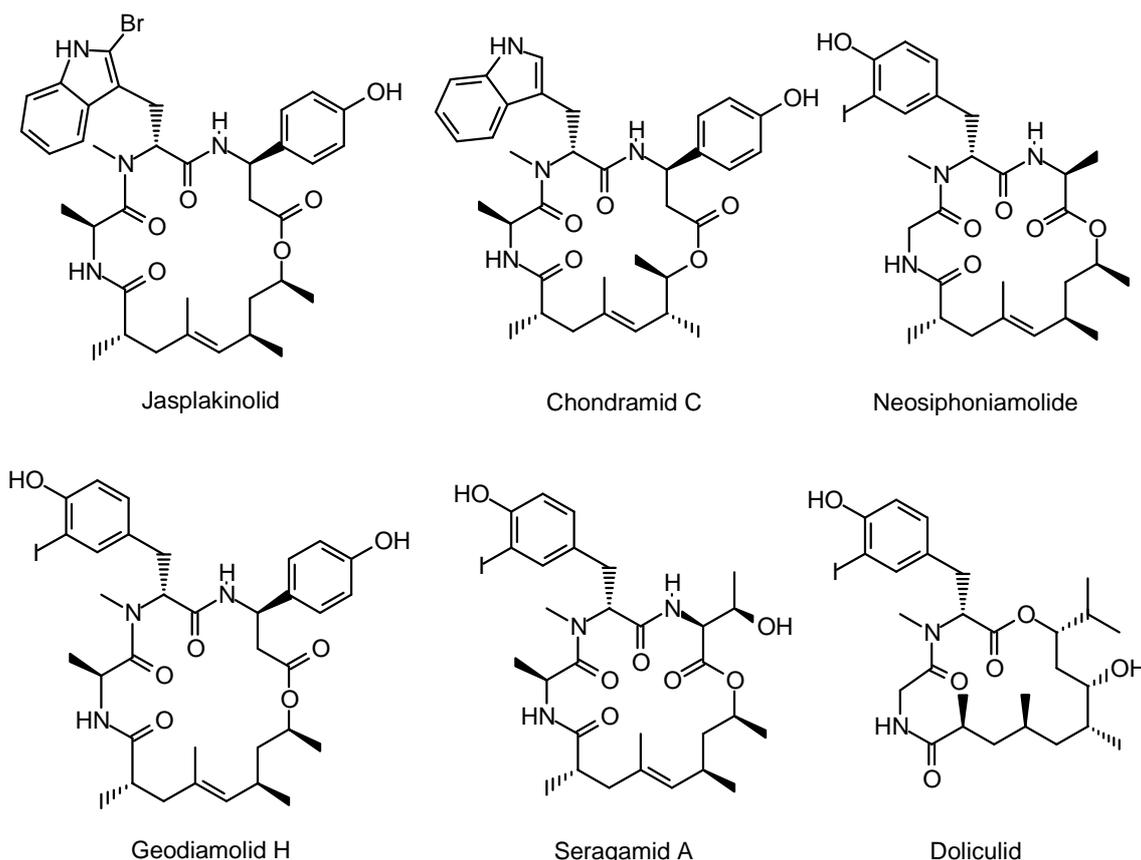


Abbildung 2.4: Strukturell verwandte Cyclodepsipeptide

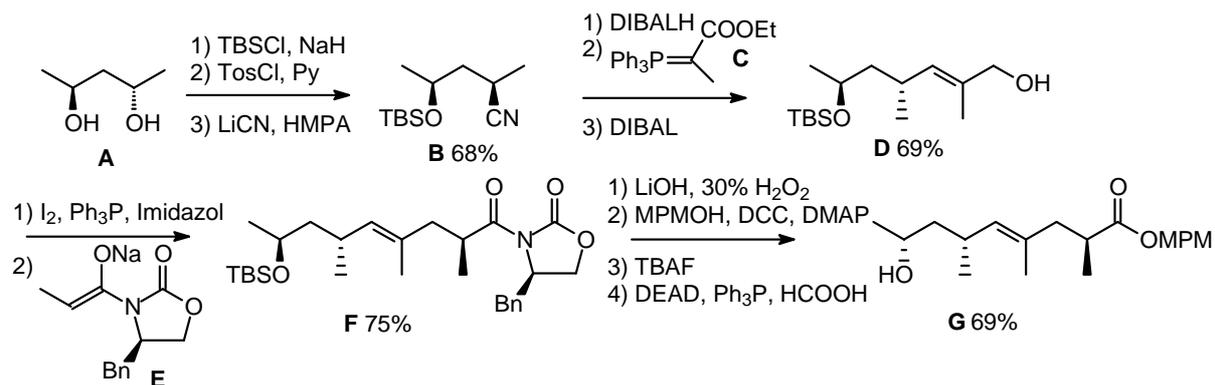
Bemerkenswerte Analogie weisen die Jasplakinolide und Chondramide auf. Signifikant unterscheiden sie sich lediglich durch die zusätzlich eingefügte Methylengruppe in das Polyketidsegment des Jasplakinolides. Chondramide¹⁹, die Sekundärmetabolite des Myxobakteriums *Chondromyces crocatus*, und Jasplakinolide²⁰, erstmals 1986 isoliert aus dem marinen Schwamm *Jaspis*, haben auffallende cytotoxische Eigenschaften. Die exzellente Antitumorwirkung der Substanzen ist auf ihre Erhöhung der Aktin-Polymerisation in Tumorzellen zurückzuführen. Für die Aufrechterhaltung der Zellform und für bedeutende zelluläre Vorgänge ist ein reguliertes Gleichgewicht zwischen polymerem F-Aktin und monomerem G-Aktin essentiell. Die Moleküle bringen die Aktin-abhängigen Vorgänge zum Zusammenbrechen und stoppen somit den Tumorwachstum.²¹ Zusätzlich zur anti-proliferativen Wirkung sind antihelminthische, insektizide und fungizide für die Jasplakinolide bekannt.²² Kürzlich konnte, durch Totalsynthese, die exakte Struktur des Chondramids A bestimmt werden. Zuvor war diese anhand vergleichender Analysen mit dem bekannten Jasplakinolid vorhergesagt worden.

Geodiamolide, Seragamide und Neosiphoniamolid unterscheiden sich ebenfalls nur geringfügig in ihrer Struktur untereinander und von den zuvor genannten Naturstoffen. Die lange bekannten Geodiamolide, erstmals 1987 aus einem Schwamm *Geodia sp.* isoliert, und die Seragamide aus dem Schwamm *Suberites japonicus* unterscheiden sich mitunter nur minimal in den Aminosäureseitenketten. Beide Molekülgruppen zeigen zum Zelltod führende Wechselwirkungen mit Aktin, die denen von Chondramiden und Jasklakinoliden entsprechen.^{23,24} Für das Neosiphoniamolid, isoliert aus dem Schwamm *Neosiphonia superstes*, wurden bisher lediglich fungizide Wirkungen nachgewiesen.²⁵

Vergleichbare antiproliferate Effekte an Krebszellen wurden für das Dolicolid dokumentiert, welches sich strukturell jedoch durch eine längere Polyketideinheit und das Fehlen einer Aminosäure von zuvor erwähnten Makrocyclen unterscheidet. Dieser Naturstoff aus der marinen Breitfußschnecke *Dolabella auricularia* besitzt Aktin-stabilisierende Wirkmechanismen, identisch denen von Jasplakinolid und Chondramid.²⁶

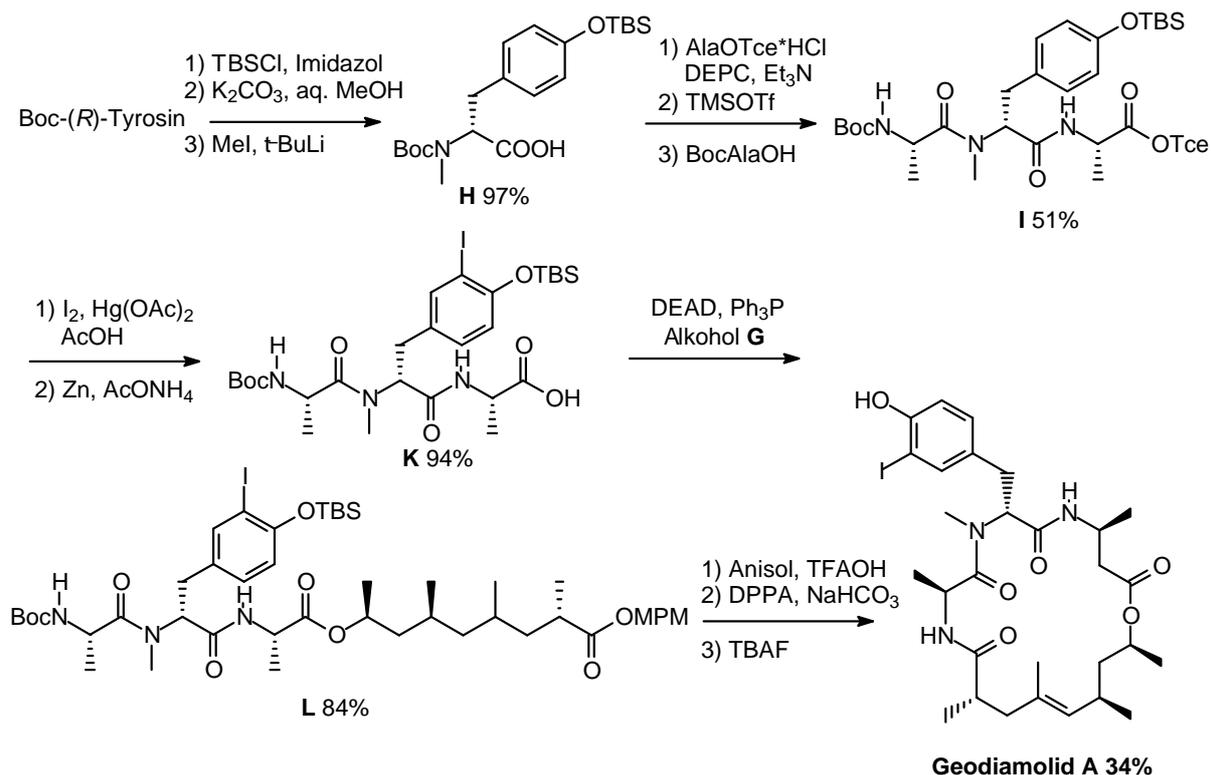
Ein weiterer Vorteil, neben der Bioaktivität, ist die Zellgängigkeit dieser Verbindungen, was sie zu attraktiven Zielstrukturen in der Wirkstoffforschung macht. Daher stehen die Isolierung und die Synthese der vielversprechenden Leitstrukturen im Mittelpunkt vieler Forschungsvorhaben. In Hinblick auf die strukturelle Komplexität der Moleküle stellt die Synthese der Moleküle hohe Anforderungen besonders hinsichtlich Modularität und Flexibilität.

In Vertretung für diese Substanzklasse sind im Folgenden prägnante Aspekte der Totalsynthese des Geodiamolides A nach Hamada und Shioiri geschildert.²⁷ Ausgehend vom Diol **A** erfolgte nach Monosilylierung und Tosylierung der zweiten Hydroxygruppe die Überführung ins Cyanid **B** mittels Lithiumcyanid und HMPA unter Inversion des Stereozentrums (Schema 2.1). Dibalreduktion zum Aldehyd, anschließende Wittigreaktion mit dem Phosphoran **C** und erneute Dibalreduktion lieferten den ungesättigten Alkohol **D**. Gefolgt von der Umwandlung in das Iodid konnte in einer asymmetrischen Evans-Alkylierung mit dem Oxazolidinonnatriumenolat **E** ein weiteres Stereozentrum selektiv in die Kohlenstoffkette eingeführt werden. Anschließend wurde von Verbindung **F** das Auxilliar abgespalten und die freie Säure als 4-Methoxyphenylmethylester (MPM) geschützt. Die Entfernung der TBS-Schutzgruppe und eine Mitsunobu-Reaktion mit Ameisensäure zur Invertierung des Stereozentrums am sekundären Alkohol resultierten in dem fertigen Polyketidsegment **G**.



Schema 2.1: Synthese der Polyketideinheit des Geodiamolides A

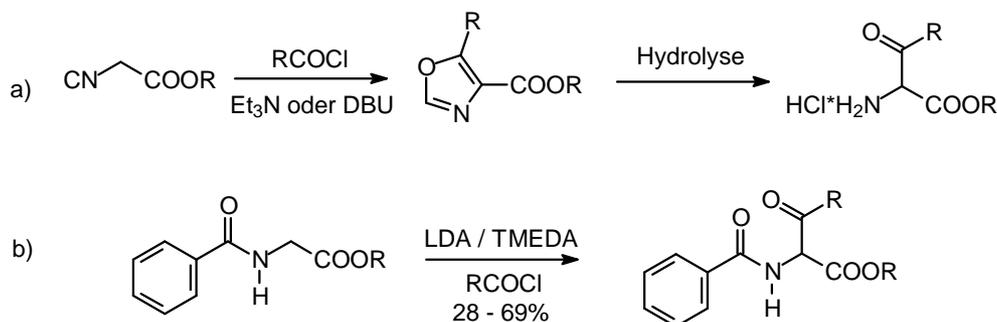
Für die Synthese der Peptideinheit wurde Boc-(*R*)-Tyrosin TBS-geschützt, der parallel entstandene Silylester verseift und mit Methyljodid und *t*-BuLi am Stickstoff methyliert (Schema 2.2). Die modifizierte Aminosäure **H** wurde mit (*S*)-Alanintrichlorethylester geknüpft, die Boc-Gruppe vom Dipeptid entfernt und die Peptideinheit mit der Knüpfung des Boc-(*S*)-Alanins vervollständigt (Verbindung **I**). Iodierung am Aromaten, Spaltung des Tce-Esters und die Esterknüpfung der beiden Naturstoffsegmente unter Mitsunobu-Bedingungen resultierte in der linearen Vorstufe **L**. Anschließend wurde die Boc-Schutzgruppe abgespalten, der MPM-Ester zur freien Säure verseift, diese mit DPPA/ NaHCO_3 aktiviert. Die Makrolaktamisierung wurde nach 3 Tagen aufgearbeitet und ergab nach der TBS-Entschützung mit TBAF das Geodiamolid A. In den letzten Jahren folgten Totalsynthesen der interessanten Cyclopeptide, bei denen moderne Methoden wie die Festphasensynthese oder Ringschlussmetathese Anwendung fanden.



Schema 2.2: Synthese der Peptideinheit und Cyclisierung zum Geodiamolid A

2.2 C-Acylierungsreaktionen an Aminosäuren

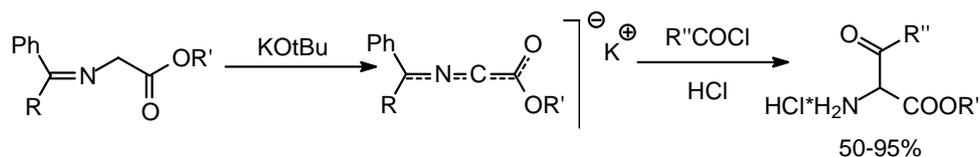
Acylierungen von Aminosäurederivaten führen zu α -Amino- β -ketoestern. Diese bilden wichtige Intermediate auf dem Weg zu pharmazeutisch interessanten Verbindungen wie β -Hydroxyaminosäuren (wie z.B. in Papuamiden) oder heterocyclischen Aminosäuren (z.B. Furanomycin), kommen aber auch als Bausteine in Naturstoffen vor (z. B. Miuraenamide, Kapitel 2.1).²⁸ In frühen Ansätzen erfolgte die Synthese von α -Amino- β -Ketoestern ausgehend von β -Ketoestern über Diazotierungsreaktionen und anschließende partielle Reduktion oder durch Grignardreaktion an Oxazolonen.²⁹ Desweiteren konnten Acylierungsreaktionen an Cyanoessigsäureestern a) unter Verwendung von Säurechloriden durchgeführt werden (Schema 2.3). Über die Zwischenstufe der Oxazole wurden *N*-ungeschützte α -Amino- β -ketoester erhalten. Folgereaktionen waren hier aufgrund der freien Aminofunktion problematisch, so dass Harding *et al.* ausgehend von Benzoyl-geschützten Glycinestern b) die Acylierung weiterentwickelten. Die Untersuchungen beschränkten sich auf Hippursäurederivate und lieferten schlechte Reproduzierbarkeit und geringe Ausbeuten.³⁰



Schema 2.3: Frühe Acylierungen mit Säurechloriden

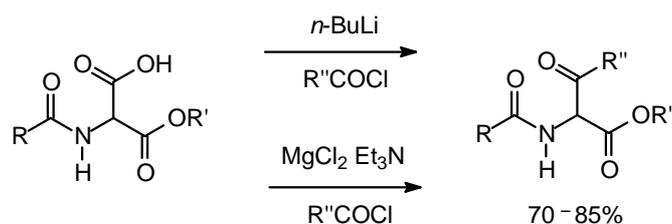
Auch Beam *et al.* nutzen Phenylacetyl-geschützte Glycinerester für die Acylierungen. Umsetzungen mit Säurechloriden führten allerdings zu Diacylierungen. Wurden stattdessen Ester eingesetzt, konnte lediglich mit 4-Aminobenzoat Produkt erhalten werden.³¹ Vandewalle und Battersby wendeten die Acylierung von Hippursäureestern mit Säurechloriden in Naturstoffsynthesen an und erhielten moderate Ausbeuten für diesen Schritt.³²

1993 beschrieben Singh *et al.* die Synthese von Peptidmimetika mit α -Amino- β -ketoestern als Intermediate. Ihre Strategie beschränkte sich auf die Verwendung von Aminosäurederivaten, deren Stickstoff-Funktion als Imin geschützt war. Diese Schiffischen Basen wurden mit Kalium-*t*-butylat deprotoniert und mit diversen Säurechloriden in Ausbeuten von 50 – 95% acyliert (Schema 2.4). Laut Singh konnten die entstandenen α -Amino- β -ketoester-Hydrochloride anschließend mit der Boc- oder Z-Schutzgruppe geschützt werden und sogar einer Peptidknüpfung unter sehr sensiblen Bedingungen unterworfen werden.³³



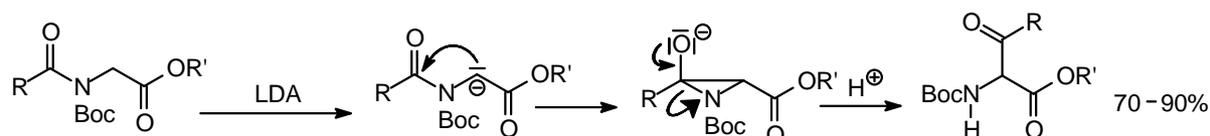
Schema 2.4: Acylierung von Ketiminderivaten nach Singh

Die Aktivierung der α -CH-Funktion in Glycinderivaten durch die acidifizierende Carboxylgruppe machten sich Schmidt und Krysan zunutze. Der Malonsäurebaustein ermöglichte die Acylierung und Alkylierung der α -Position nach der Deprotonierung mit *n*-Buthyllithium oder unter milderer Bedingungen mit $MgCl_2/Et_3N$. Die anschließende Decarboxylierung lieferte die α -Amino- β -ketoester (Schema 2.5). Es wurde weiterhin festgestellt, dass lediglich die Säurechloride als Vertreter der Carbonylverbindungen reagieren und die aromatischen bessere Ausbeuten lieferten als alifatische lineare Säurechloride. Elektronenziehende oder -schiebende Substituenten hatten keine bemerkenswerten Auswirkungen, wohingegen ein Überschuss an Malonat die Reaktion positiv beeinflusste.³⁴



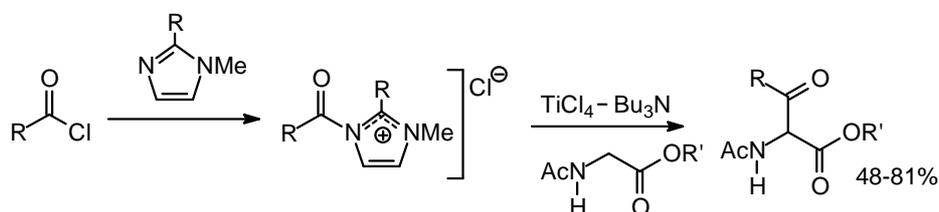
Schema 2.5 Acylierung an *CH*-aktivierten Glycinesterderivaten

Ein besonders interessanter Ansatz zur Gewinnung von α -Amino- β -ketoestern wurde von Hamada et al. verfolgt. Sie beschreiben die *N-C*-Acylmigration ausgehend von Acylimiden (Schema 2.6). Die intramolekulare Acylwanderung wurde hier durch Deprotonierung mit LDA initiiert, woraufhin das entstandene Carbanion an der Ketogruppe angreift und intermediär ein 3-Ring entsteht. Unter Spaltung der *C-N*-Bindung wird das gewünschte Produkt 70 – 90% erhalten.³⁵



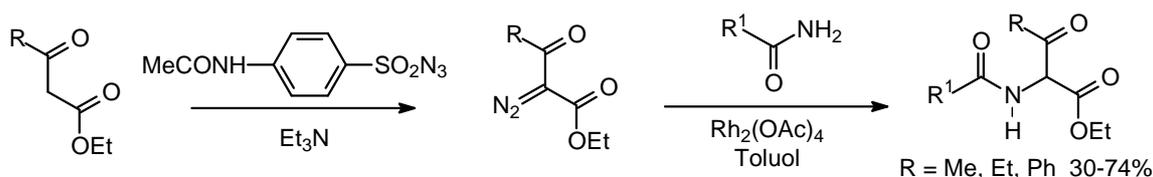
Schema 2.6: α -Amino- β -ketoester durch *N-C*-Acylwanderung

Eine ebenso effiziente Methode ist die gekreuzte Claisenkondensation nach Tanabe (Schema 2.7).³⁶ Die chemoselektive Kondensation von stabilisierten Säurechloriden mit α -*CH*-aciden Estern unter Verwendung von $\text{TiCl}_4/\text{Bu}_3\text{N}$ liefert die Ketoester in Ausbeuten von 48 – 81 %. Da sich die Säurechloride unter den Reaktionsbedingungen zu Säuren zersetzen, wurden sie in ihre Imidazolderivate überführt, die als aktivierte elektrophile Acylammoniumintermediate reagieren. Mit dieser Methode ist es außerdem möglich α -Aminoketone zu synthetisieren.

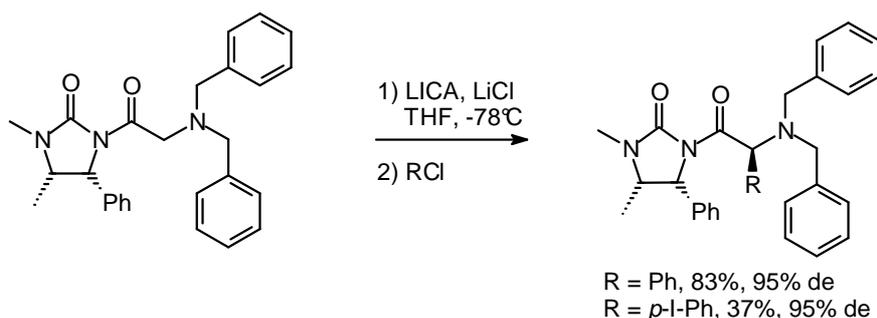


Schema 2.7: Gekreuzte Claisenkondensation

Über einen völlig verschiedenen Mechanismus erhalten Moody *et al.* Zugang zu acylierten Aminosäuren. Durch Diazotransfer konnten hier β -Ketoester in Diazocarbonylverbindungen überführt werden, die anschließend Rhodium-katalysiert als Metallcarbenoide in die *NH*-Bindung eines Amides insertieren (Schema 2.8).³⁷


 Schema 2.8: Rh-katalysierte *NH*-Insertion

2001 veröffentlichten Caddick *et al.* Auxilliär-gesteuerte diastereoselektive Acylierungen geschützter Glycinanaloge. Es gelang ein Imidazolidinon-substituiertes Glycinderivat mit Lithium-*N,N*-isopropylcyclohexylamid (LICA) zu deprotonieren und in Anwesenheit von LiCl mit Benzoylchlorid zum α -Acyl-Produkt in 83% Ausbeute und 95% de umzusetzen (Schema 2.9). Wichtig für den Erfolg der Reaktion war die langsame Zugabe des Elektrophils. Ein *para*-Iod-substituiertes Benzoylchlorid lieferte ähnliche Selektivitäten, jedoch nur 37% Ausbeute. Die Verwendung nichtaromatische Acylchloride führte mit dieser Methode zu keinem gewünschten Produkt.³⁸



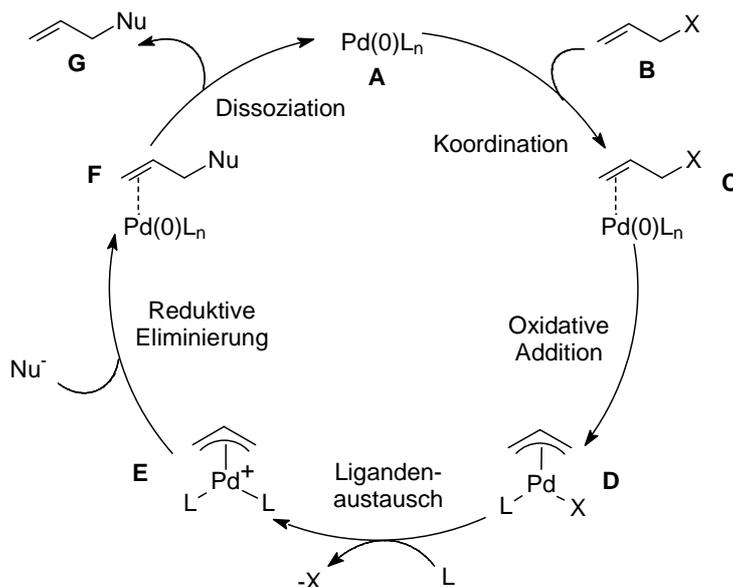
Schema 2.9: Diastereoselektive Acylierung

2.3 Palladiumkatalysierte allylische Alkylierung von Ketonen

Ein unersetzliches Tool in der Naturstoffsynthese sind *C-C*-Knüpfungsreaktionen. Besonders die Übergangsmetall-vermittelten Reaktionen stellen eine effiziente und vielseitige Methode dar, mit deren Hilfe komplizierte Kohlenstoffgerüste spezifisch, selektiv und unter milden Bedingungen aufgebaut werden können.

Die weitestgehend durch Tsuji und Trost entwickelte Palladium-katalysierte allylische Alkylierung gewährleistet den asymmetrischen Aufbau neuer stereogener Zentren durch Umsetzung geeigneter Allylderivate mit Nucleophilen, wodurch die Reaktion einen außerordentlichen Stellenwert in der organischen Synthese erzielt hat. Dabei bildet sich ausgehend von einem Allylsubstrat **B** durch Koordination eines ligandenstabilisierten Pd(0)-Komplexes **A** an dessen Doppelbindung ein η^2 -Olefin-Pd-Komplex **C** (Schema 2.10). Durch oxidative Addition des Palladiums entsteht ein η^3 -Allyl-Pd(II)-Komplex **D**, welcher in

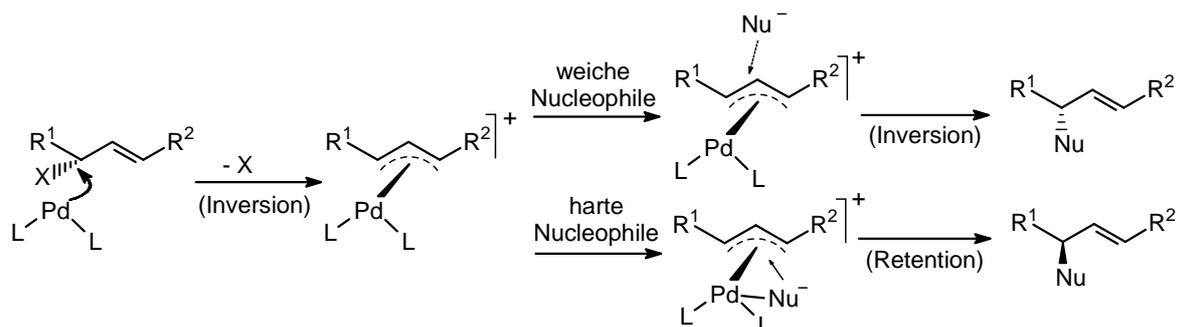
Anwesenheit von neutralen Liganden L (z. B. Phosphin, Lösemittelmoleküle) durch Austausch der anionischen Abgangsgruppe X (z.B. X = Carbonat, Carboxylat, Phosphat) in einen kationischen η^3 -Komplex **E** übergeht. Mit einer erhöhten Elektrophilie gegenüber **D** kann Komplex **E** nun von einem Nucleophil (z.B. Nu^- = Malonat, Enolat, Enamin) angegriffen werden, woraufhin sich unter reduktiver Eliminierung wieder ein neuer η^2 -Olefin-Komplex **F** bildet. Dissoziation des Komplexes führt zur Freisetzung des Knüpfungsproduktes **G** und zur Regenerierung des Pd(0)-katalysators **A**, wodurch sich der Katalysezyklus schließt.³⁹



Schema 2.10: Katalysezyklus der Pd-katalysierten allylischen Alkylierung

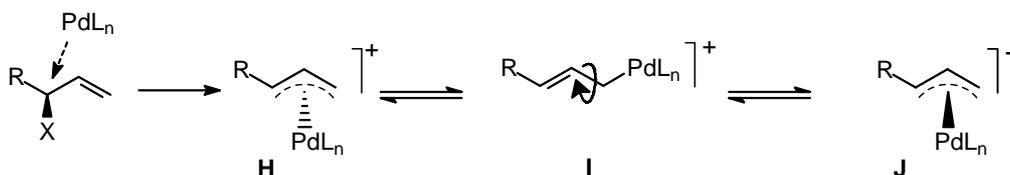
2.3.1 Stereochemie und Dynamik der allylischen Substitution

Sobald substituierte Allylderivate verwendet werden, gewinnt der stereochemische Verlauf der Allylierung an Interesse. Die oxidative Addition des Pd(0)-Komplexes an das Allylderivat verläuft unter Inversion des chiralen Zentrums an der Abgangsgruppe (Schema 2.11). Dem folgend sind, abhängig vom Charakter des angreifenden Nucleophils, zwei Reaktionswege zu unterscheiden. Weiche Nucleophile, wie Enolate, Malonate, Phenole oder Amine, greifen von der dem Palladium entgegengesetzten Seite an den η^3 -Allyl-Palladium-Komplex an, wobei durch die erneute Inversion der Substitutionsschritt unter Gesamtretention verläuft. Dahingegen koordinieren harte Nucleophile (wie Organometallverbindungen und Hydride) zuerst an das Palladium, bevor sie von der gleichen Seite die Allylspezies angreifen. Hierbei verläuft der Prozess unter Gesamtinversion.

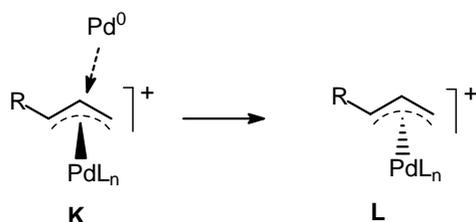


Schema 2.11: Stereochemischer Verlauf in Abhängigkeit des Nucleophils

Ein wichtiger Aspekt der Allylierungsreaktion ist jedoch die Eigenschaft des η^3 -Allyl-Palladium-Komplexes, Isomerisierungen zu unterliegen, was zum Verlust der chiralen Information führt. Besonders die π - σ - π -Isomerisierung (Schema 2.12) hat einen großen Einfluss auf den Verlauf der Reaktion. Hierbei handelt es sich um einen Umlagerungsprozess des optisch aktiven η^3 -Allyl-Palladium-Komplexes **H**, der zwischenzeitlich in einen η^1 - σ -Komplex **I** übergeht und durch Rotation um die Einfachbindung mit dem Komplex **J** im Gleichgewicht liegen kann.⁴⁰


 Schema 2.12: π - σ - π -Umlagerung des Allyl-Palladium-Komplexes

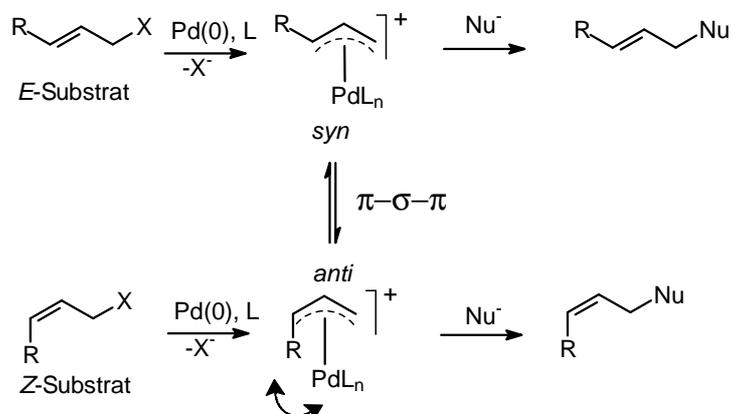
Ebenso kann es zu Inversion des η^3 -Allyl-Palladium-Komplexes **K** durch einen Metall-Metall-Austausch kommen (Schema 2.13). Besonders bei hohen Katalysator-Konzentrationen greift hierbei überschüssiges Palladium den η^3 -Komplex nukleophil von der gegenüberliegenden Seite an, was zur Ausbildung des enantiomeren η^3 -Allylkomplexes **L** führt.⁴¹



Schema 2.13: Metall-Metall-Austausch

Die *syn-anti*-Isomerie ist eine weitere bemerkenswerte Eigenschaft der Allylkomplexe. Allylsubstrate bilden, abhängig von der Olefingeometrie des Substrates, mit der vorhandenen

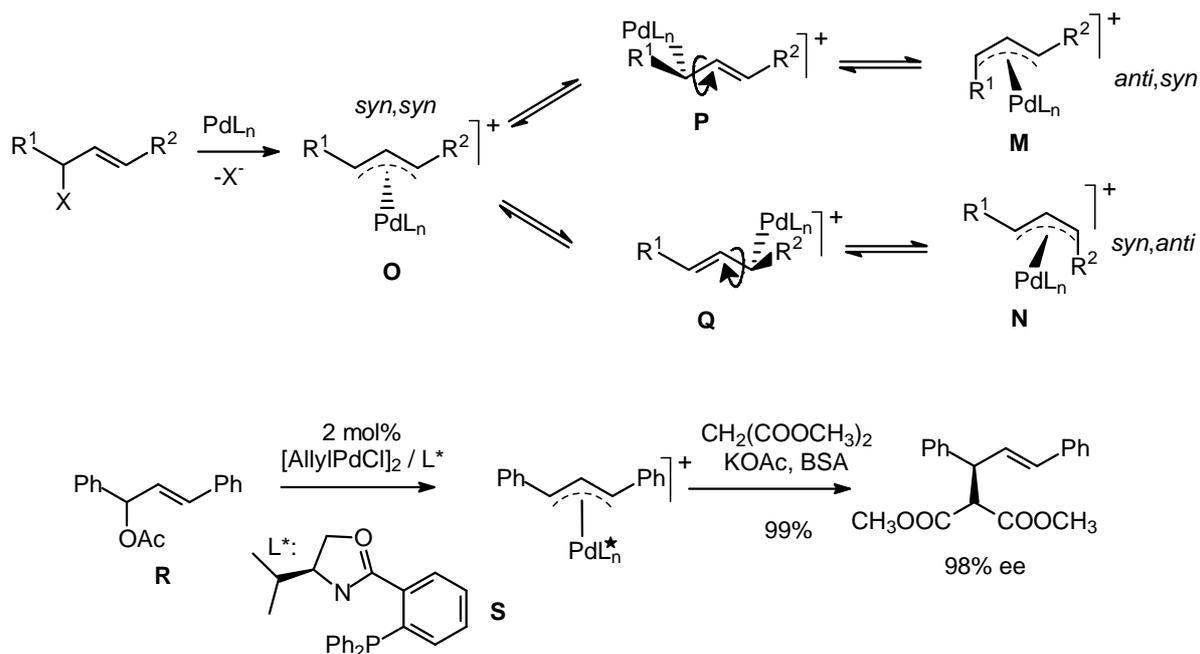
Pd-Spezies einen *syn*- bzw. *anti*- η^3 -Komplex (Schema 2.14), welche über eine schnelle π - σ - π -Umlagerung mit einem verzweigten σ -Komplex im Gleichgewicht stehen.



Schema 2.14: *syn-anti*-Isomerisierung

Die Wechselwirkungen zwischen dem Rest R und der Koordinationssphäre des Palladiums begünstigen thermodynamisch die *syn*-Form, wodurch (*E*)-konfigurierte Produkte bevorzugt entstehen.⁴² Mittels geeigneter Liganden oder Allylsubstituenten gelingt es allerdings, das Gleichgewicht zugunsten des *anti*-Komplexes zu beeinflussen oder durch Einsatz hochreaktiver Nucleophile bei tiefen Temperaturen die π - σ - π -Isomerisierung komplett zu unterdrücken und somit eine selektive Übertragung der (*Z*)-Geometrie zu ermöglichen.⁴³

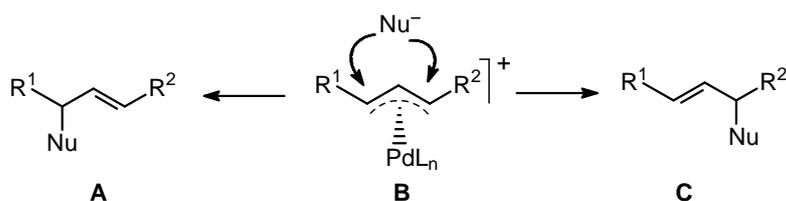
Bei 1,3-substituierten Allylsystemen müssen zwei Szenarien unterschieden werden. Sind die Substituenten R¹ und R² gleich, so entstehen zwei enantiomere *syn,anti*- η^3 -Komplexe (**M**, **N**), die über den achiralen *syn,syn*-Komplex **O** miteinander im Gleichgewicht stehen (Schema 2.15). Die Isomerisierung verläuft über die rotationslabilen η^1 - σ -Komplexe **P** und **Q**. Thermodynamisch begünstigt ist wieder der *syn,syn*-Komplex **O**, welcher durch seine *meso*-Symmetrie die stereoselektive Steuerung der Allylierung durch chirale Liganden zulässt. Dieses wurde zum Beispiel mittels optisch aktiver *N,P*-Liganden von Helmchen *et al.* ausgenutzt. Es gelang durch den nucleophilen Angriff eines Malonats an ein racemisches 1,3-Diphenylallylsubstrat **R** in Anwesenheit des Liganden **S** eine Enantioselektivität von 98% zu induzieren.⁴⁴


 Schema 2.15: Isomerisierung bei $R_1 = R_2$

Neben den Liganden können auch koordinierende Lösemittel die Isomerisierungen beeinflussen, indem sie mit dem σ -Komplex wechselwirken und das Elektronendefizit am Palladium ausgleichen. Im Falle von Allylsubstraten mit unsymmetrischen Liganden ($R^1 \neq R^2$) ist der syn,syn -Komplex **O** chiral und kann somit die optische Aktivität eines Allylsubstrates auf das Produkt übertragen (substratinduzierte asymmetrische Allylierung).

2.3.2 Regioselektivität in der allylischen Substitution

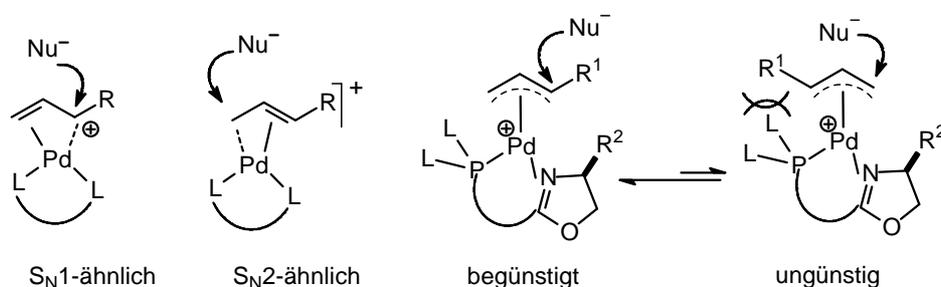
Der Angriff des Nucleophils auf den π -Komplex **A** kann generell an zwei Positionen stattfinden, woraus zwei Regioisomere **B** und **C** resultieren können (Schema 2.16). Welche Position nun bevorzugt wird, hängt von verschiedenen Aspekten ab. Unter anderem ist der Charakter des Nucleophils ausschlaggebend. Dabei greifen stabilisierte Carbanionen und Amine, also weiche Nucleophile, bevorzugt an der sterisch weniger gehinderten Position an, wohingegen Allylierungsreaktionen mit harten Nucleophilen aufgrund der Koordination an das Palladium am sterisch mehr gehinderten Ende stattfinden.⁴⁵



Schema 2.16

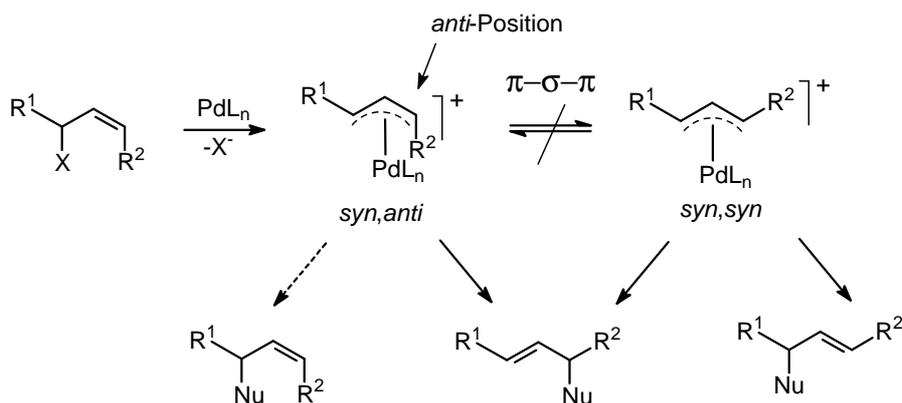
Neben den sterischen Effekten der Reste R^1 und R^2 spielen auch die elektronischen Eigenschaften der Allylsubstrate eine bedeutende Rolle. Eine elektronenziehende Gruppe (z.B. Ester, Nitril)⁴⁶ dirigiert den Angriff des Nucleophils auf die gegenüberliegende Seite des Allylkomplexes, wohingegen Thioether, tertiäre Amine oder direkt am Allylterminus gebundene Ether den Angriff des Nucleophils auf die Allylposition benachbart zum Heteroatom dirigieren.⁴⁷

Spezielle Liganden sind ebenso in der Lage, gezielt die Regioselektivität der Substitution zu manipulieren. So erfolgt zum Beispiel bei monosubstituierten Allylderivaten der nucleophile Angriff über eine S_N2 -ähnliche Reaktion bevorzugt am sterisch weniger gehinderten unsubstituierten Ende (Schema 2.17). Beim Einsatz eines N,P -Liganden wie des von Pfaltz *et al.* entwickelten Binaphthylphosphitoxazolin-Liganden, kann die Reaktion allerdings in Richtung des verzweigten Substitutionsproduktes gezwungen werden. Elektronegative Phosphorliganden erhöhen die Elektrophilie des Palladiums und damit den S_N1 -Charakter des Allylkomplexes. Sterische Wechselwirkungen der Binaphthylliganden (L) mit dem Substrat und *trans*-Effekte des Phosphors unterstützen somit den Angriff in substituierte Position.⁴⁸



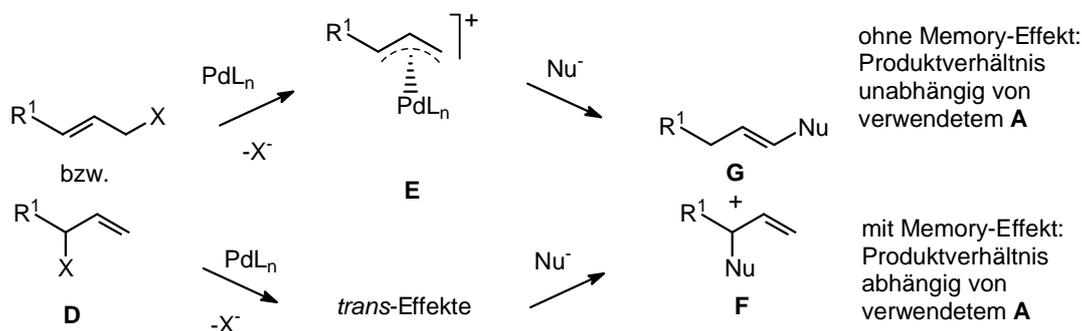
Schema 2.17: Ligandeneffekte

Die erhöhte Reaktivität der *anti*-Position gegenüber der des *syn*-Allylterminus in η^3 -Komplexen bietet theoretisch eine weitere Möglichkeit zur Differenzierung des nucleophilen Angriffs (Schema 2.18). Um diese Begebenheit auszunutzen und die Bildung des thermodynamisch begünstigten *syn-syn*-Komplexes zu verhindern, muss durch die Wahl der Reaktionsbedingungen die π - σ - π -Umlagerung unterdrückt werden.^{39,49}



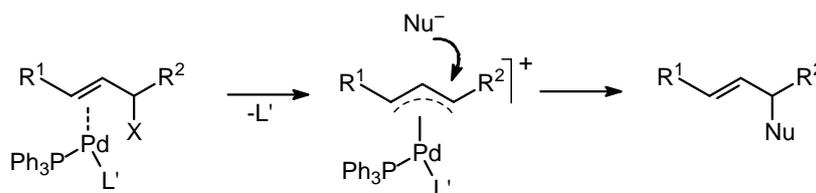
Schema 2.18: *syn-anti*-Differenzierung

Nicht zuletzt hat der sogenannte Memory-Effekt einen Einfluss auf die Regioisomerie. Dieses Phänomen beschreibt die Beobachtung, dass zueinander regioisomere Allylsubstrate **D** nicht im gleichen Verhältnis zu verzweigtem (**F**) und unverzweigtem Produkt (**G**) umgesetzt werden, was der allgemeinen Annahme widerspricht, dass ein identisches η^3 -Intermediat **E** durchlaufen wird (Schema 2.19).



Schema 2.19: Memory-Effekt

Diese Effekte lassen sich unter anderem durch einen unsymmetrisch substituierten Palladium-Komplex erklären. Wird die zweite Koordinationsstelle des Palladiums anstelle von einem Phosphin durch einen anionischen Liganden oder Lösemittel (L') (Schema 2.20) besetzt, verstärkt sich der *trans*-Effekt des Phosphins, wodurch sich der Phosphorligand bei dem Angriff des Palladiums auf das Substrat *trans* zur Abgangsgruppe ausrichtet. Die gleichen Wechselwirkungen führen dazu, dass das Nucleophil an der vorherigen Position der Abgangsgruppe angreift und aus einem verzweigten Substrat vorzugsweise ein verzweigtes Produkt resultiert.⁵⁰



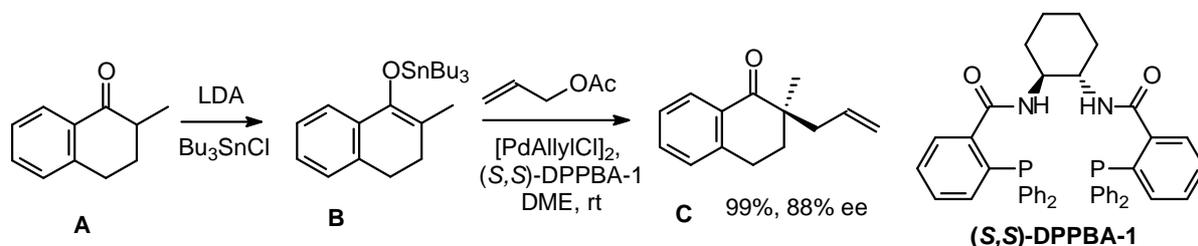
Schema 2.20: Angriff an unsymmetrisch substituierten Palladium-Komplex

2.3.3 Allylische Alkylierungen an unstabilisierten Ketonenolaten

Die Erforschung der Palladium-katalysierten allylischen Alkylierung fokussierte sich lange Zeit auf die Verwendung stabilisierter „weicher“ Nucleophile, vor allem Malonate, deren Umsetzung mit substituierten Allylsubstraten lediglich zur Ausbildung eines neuen Stereozentrums in der Allylposition führt. Das Interesse an unstabilisierten Nucleophilen, wie zum Beispiel Metallenenolaten, nahm Anfang der 1980er Jahre initiiert durch Untersuchungen von Trost und Keinan zu.⁵¹ Waren erste Versuche mit Acetophenon noch von unerwünschter Diallylierung geprägt, konnten Fiaud und Malleron unter Verwendung des sterisch anspruchsvolleren Cyclohexenylacetats gezielt Monoallylierung erreichen.⁵² Die Umsetzungen substituiertes Allylderivate in hohen Ausbeuten und Regioselektivitäten wurden durch bahnbrechende Ergebnisse mit Zinnenolaten ermöglicht.⁵³ Die Rolle des Gegenions wurde von Negishi und John untersucht, wobei Bor ähnliche Ergebnisse wie Sn erzielte, Mg-, Al-, Ti- und Si-Enolate jedoch nicht zufriedenstellend reagierten.⁵⁴ Von erfolgreichen Reaktionen von Kaliumenolaten mit isolierten π-Palladium-Komplexen konnten Åkermark und Jutland berichten.⁵⁵

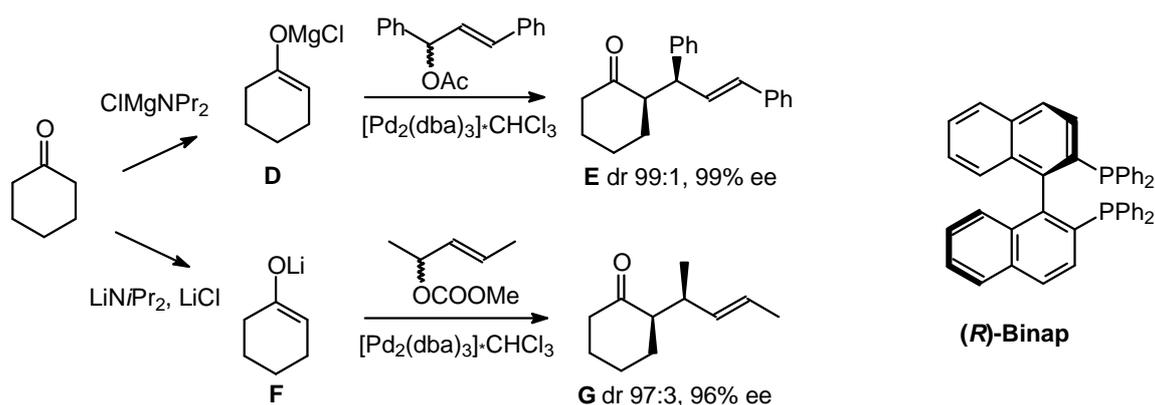
Stereoselektive Varianten der Palladium-katalysierten allylischen Alkylierung eines nicht stabilisierten Ketonenolates wurden jedoch erst um die Jahrtausendwende herum entwickelt. So unterwarfen Trost und Schroeder ein aus 2-Methyltetralon **A** erzeugtes Zinnenolat **B** der Reaktion mit Allylsubstrat unter Einfluss des bidentalen Trost-Liganden DPPBA-1 (Schema 2.21). Dieser ist fähig, enantiotop Seiten zu unterscheiden, dirigiert den Angriff bevorzugt auf die *Si*-Seite des Palladium-Komplexes und führt somit in exzellenter Ausbeute zu Keton **C** von mit hoher Enantioselektivität von 88% *ee*. Dieses Protokoll konnte auf die Umsetzung von substituierten Allylsubstraten mit hohen *ee*-Werten erweitert werden, Variation der Ringgröße der cyclischen Ketone führte allerdings zu drastischen Selektivitätseinbrüchen. In allen Fällen konnte Epimerisation und Doppelallylierung durch Anwesenheit eines α-Substituenten ausgeschlossen werden. Dass durch Austausch des DPPBA-1 mit einem

Ferrocenylphosphin-Liganden eine enantioselektive Allylierung auch über das Lithiumenolat möglich ist, konnten Hou und Dai beweisen.⁵⁶ Wird der Methylsubstituent am Tetralon durch Fluor oder andere lineare Alkylreste ausgetauscht und das Keton in einen entsprechenden Silylenolether überführt, können ebenfalls sehr gute Ausbeuten und Stereoselektivitäten erzielt werden.⁵⁷



Schema 2.21

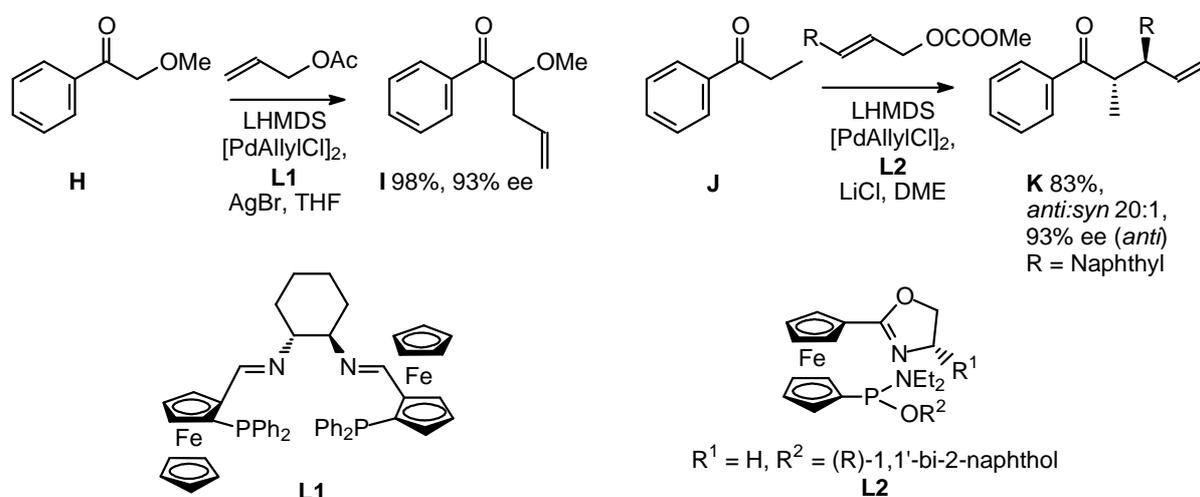
Braun *et al.* berichteten 2000 über die erste diastereo- und enantioselektive Allylierung von Cyclohexanon. 1,3-Diphenyl-allylacetat reagiert hierbei in Anwesenheit des Binap-Liganden mit einem Magnesiumenolat **D** nahezu ausschließlich zum *syn*-Diastereomer **E** mit einem Enantiomerenüberschuss von 99% (Schema 2.22). 1,3-Dimethyl-allylcarbonat hingegen benötigt eine reaktivere Enolatspezies. Unterstützt durch Lithiumchlorid konnte das Lithiumenolat **F** zum Diastereomer **G** mit einem *syn/anti*-Verhältnis von 97:3 und einem *ee* von 96% für das Hauptdiastereomer umgesetzt werden (Schema 2.22).⁵⁸



Schema 2.22

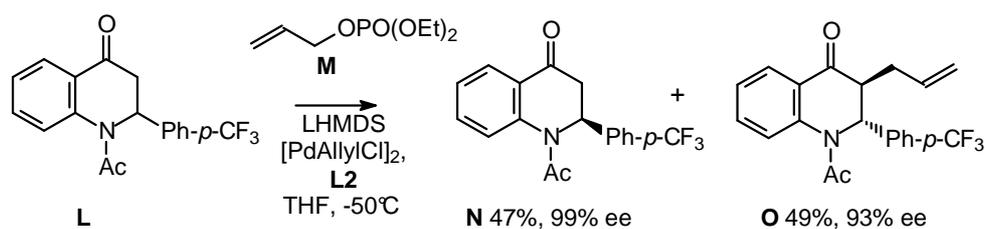
Auch die hochselektive Allylierung acyclischer Ketone war mit dieser Methode möglich. Essentiell für den Erfolg des Reaktionsschrittes ist die Kontrolle der Enolatstruktur. Beste Ergebnisse dafür konnten Hou *et al.* für die Allylierung des α -Methoxyacetophenons **H** unter Verwendung von LHMDS als Base und Zusatz von AgBr in Anwesenheit eines

Ferrocenliganden **L1** mit „chiraler Tasche“ erhalten. Unter vermutlicher Ausbildung eines (*Z*)-Chelatenolates als Zwischenstufe wurde das allylierte Keton **I** mit einem Enantiomerenüberschuss von 93% synthetisiert (Schema 2.23). Unter Einsatz eines Ferrocenyl-oxazolinliganden **L2** gelang es außerdem, acyclisches Keton **J** Palladium-katalysiert mit monosubstituierten Allylcarbonaten zu nahezu ausschließlich verzweigten Allylketonen **K** (dr > 98:2) mit *syn/anti*-Verhältnissen bis 21:1 und *ee*-Werten von 92 – 99% umzusetzen. Die vorzugsweise Bildung des verzweigten bzw. linearen Produktes konnte gezielt durch die Verwendung von Kupfer- und Lithiumhalogeniden beeinflusst werden.⁵⁹



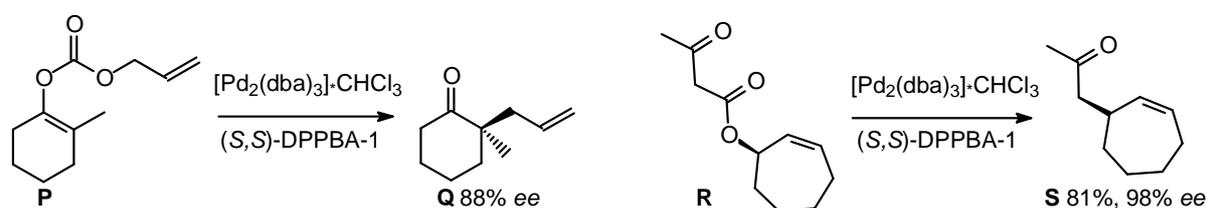
Schema 2.23: Stereoselektive Allylierung acyclischer Ketone

Kürzlich gelang es Hou *et al.*, mit Hilfe der Palladium-katalysierten allylischen Alkylierung erfolgreich eine dynamisch kinetische Racematspaltung an einem Ketonderivat durchzuführen. 2-Substituierte 2,3-Dihydro-4-chinolone wie z.B. **L** werden bei -50°C mit Allylphosphat **M** umgesetzt, wobei das optisch aktive (*S*)-Derivat **N** in einer Ausbeute bis zu 47% mit einem Enantiomerenüberschuss von 99% zurückgewonnen wird, während das (*R*)-Isomer *trans*-stereoselektiv in Ausbeuten bis zu 49% mit *ee*-Werten von 83 – 93% zum Produkt **O** allyliert wird. Die besten Werte ergab das *p*-CF₃-Ph-substituierte Chinolon (Schema 2.24, **L2** siehe Schema 2.23).⁶⁰



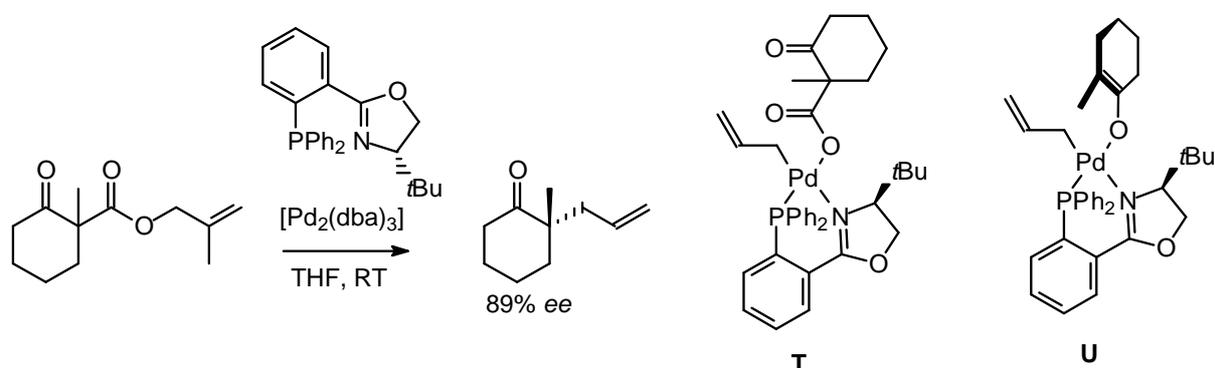
Schema 2.24: Dynamisch kinetische Racematspaltung

Allylenolcarbonate und Allyl- β -ketoester sind Ausgangsverbindungen für die Untersuchungen von Stoltz *et al.*, Trost *et al.* und Tunge *et al.*⁶¹ Sie werden als Enolatvorstufen **P** bzw. **R** in Anwesenheit einer Palladium-Spezies und einem chiralen Liganden (z.B. DBBPBA-1, Schema 2.21) unter Freisetzung von CO₂ zu allylierten Ketonen **Q** mit bis zu 88% *ee* bzw. **S** mit bis zu 98% *ee* umgesetzt (Schema 2.25). Interessanterweise erhält das Produkt **Q** genau die entgegengesetzte Konfiguration als bei Verwendung von Lithiumenolaten und gleichem Katalysator-Ligand-System. Kontrollexperimente suggerieren, dass es erst zur Decarboxylierung und dann zur C-C-Bindungsknüpfung kommt und zwischenzeitlich ein echtes Ketonenolat vorliegt.



Schema 2.25: Decarboxylierende allylische Alkylierung

Vor kurzem konnten Stoltz *et al.* den Verlauf des Mechanismus über einen η^1 - σ -Carboxylat-Komplex **T** durch Röntgenstrukturanalyse nachweisen. Von dessen Ähnlichkeit zum theoretisch berechneten Enolat-Komplex **U** schließen Stoltz *et al.* auf die tatsächliche Existenz des letzteren und können so den stereochemischen Verlauf der Allylierung erklären (Schema 2.26).⁶² Weitere Beispiele für Palladium-katalysierte allylische Alkylierungen an Ketonen sind in verschiedenen Übersichtsartikeln zusammengefasst.⁶³



Schema 2.26: Mechanistische Untersuchungen der decarboxylierenden Allylierung

3 Ziel der Arbeit

Eine wertvolle Struktureinheit für die Naturstoffsynthese sollte durch die Acylierung von Aminosäure- und Peptidestern zugänglich gemacht werden. Wie schon früher im Arbeitskreis Kazmaier gezeigt werden konnte, bilden *N*-geschützte Aminosäureesterenolate in Anwesenheit von Metallionen stabile, temperaturbeständige Komplexe, die mit ihrer fixierten Enolatgeometrie als hervorragende Nucleophile eingesetzt werden können.⁶⁴ Durch Umsetzen dieser reaktiven Spezies mit Säurechloriden sollte das breite Spektrum der Reaktionen erweitert und durch gezielte Untersuchung der Reaktionsbedingungen die selektive Synthese von C-acylierten Aminosäurederivaten ermöglicht werden (Kapt. 4.1).

Im Laufe der Arbeit zeigte sich, dass sich die Acylierungsprodukte auch einfach zu Aminoketonen umsetzen lassen, woraus sich ein neuer interessanter Aspekt ergab. Es sollte deshalb untersucht werden, inwiefern sich die an Aminosäureestern und Peptiden gut erforschte Palladium-katalysierte allylische Alkylierung auch auf die α -Aminoketonderivate übertragen lässt (Kapt. 4.2).

Kürzlich wurden von Ojika *et al.* die neuartigen Miuraenamide aus seltenen Myxobakterien, dem *Paralyomyxa miuraensis* Stamm SMH-27-4, isoliert (Kapt. 2.1). Dabei wurde deren biologische Aktivität und speziell die potentielle Wirkung als Fungizid hervorgehoben. Die begrenzten Mengen isolierbarer Cyclodepsipeptide lassen eine effektive Synthese der Derivate als wünschenswert erscheinen. Die Entwicklung einer gut zugänglichen Synthesestrategie (Kapt. 4.3) unter Anwendung der zuvor optimierten Acylierungsmethode (Kapt. 4.1) war von großem Interesse und somit Ziel dieser Arbeit. Die Synthese der Polyketideinheit, deren Knüpfung mit der Peptideinheit und der finale Ringschluss als Schlüsselschritte wurden dabei besonders untersucht.

4 Ergebnisse und Diskussion

4.1 Synthese der Acyleinheit

4.1.1 C-Acylierung von Aminosäurederivaten

C-acylierte Aminosäuren spielen in verschiedenen Bereichen der Wirkstoffsynthese eine interessante Rolle. Zwar sind sie selbst nur selten in bioaktiven Naturstoffen wie dem Miuraenamid **E** (Abbildung 4.1) anzutreffen, sie sind jedoch hauptsächlich als Bausteine zur Synthese von interessanten potentiellen Wirkstoffen, wie etwa den hoch selektiven Endothelin-A Antagonisten der FR-139317-Familie (Schema 4.1, **A**) oder dem cytotoxischen IB-01211 **B**, von Bedeutung.^{65 66 67 68} Auch andere Folgesynthesen an der Acyleinheit, wie zum Beispiel die dynamisch kinetische Racematspaltung durch Reduktion zu Hydroxyestern **C**, motivieren α -Amino- β -ketoester allgemein zugänglich zu machen.⁶⁹

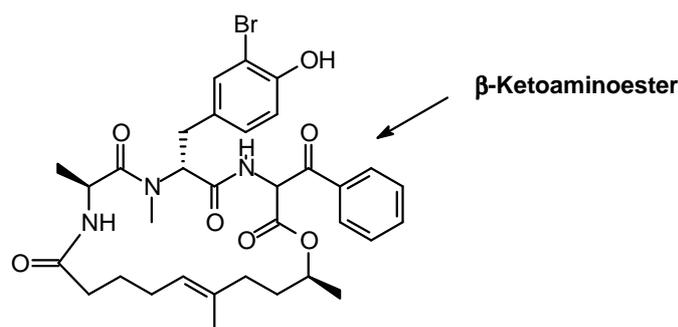
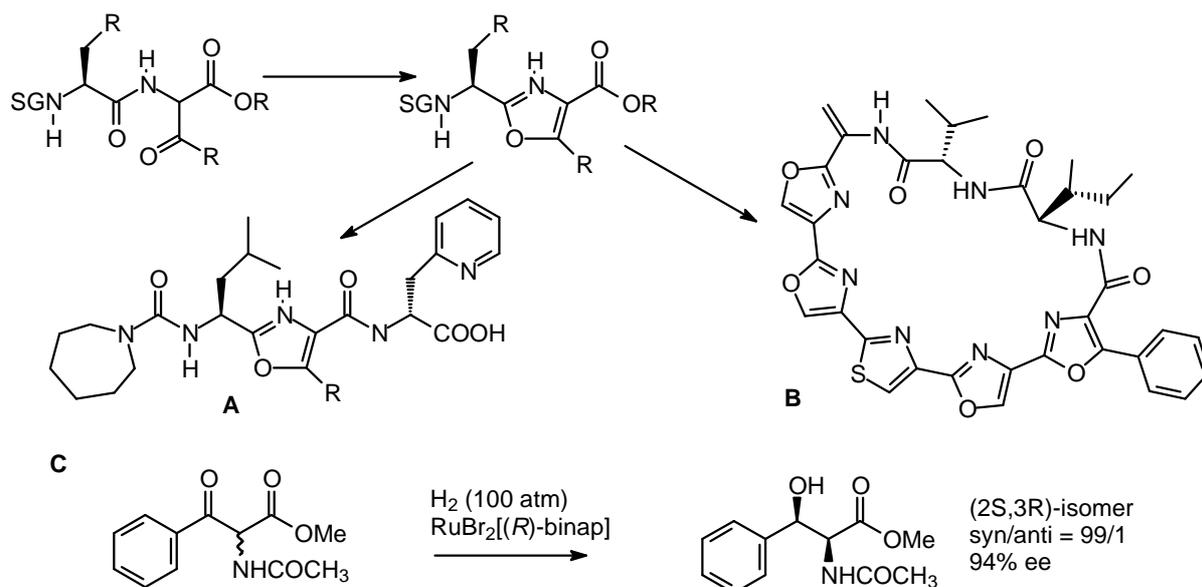


Abbildung 4.1: Acyleinheit im Miuraenamid E



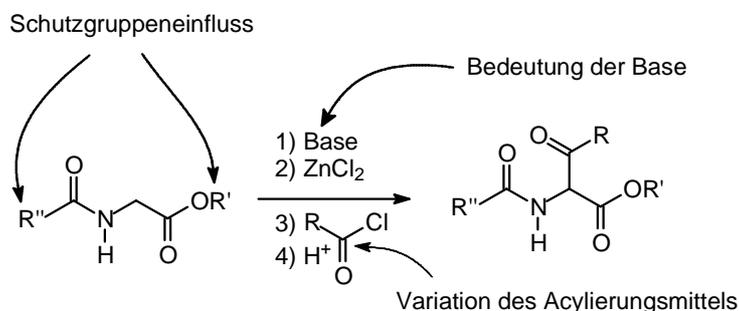
Schema 4.1: Endothelin-A Antagonist **A**, IB-01211 **B**, kinetische Racematspaltung **C**

Enolate bilden als nucleophile Carbanionen eine wichtige reaktive Zwischenstufe zur C-C-Knüpfung. Sie sind konjugierte Basen zu α -CH-aciden Verbindungen. Säurekonstante und Resonanzstabilisierung nach der Deprotonierung bestimmen die Base, die für eine vollständige Enolatbildung benötigt wird.

Im Arbeitskreis Kazmaier wurde in den letzten Jahren die Umsetzung chelatverbrückter Aminosäureesterenolate zu hochfunktionalisierten Aminosäuren entwickelt.⁶⁴ Der Deprotonierung mit einer Lithiumbase folgt ein Transmetallierungsschritt, der das Lithiumenolat in einen Metall-Chelatkomplex überführt. Diese Enolate sind besonders stabil und ihre Reaktivität und Selektivität kann durch geeignete Wahl der Metallsalze variiert werden. Durch die Fixierung der Enolatgeometrie werden Reaktionen wie die Esterenolat-Claisen-Umlagerung und Palladium-katalysierte allylische Alkylierung mit einem hohen Grad an Diastereoselektivität möglich. Dieses System sollte genutzt werden, um regioselektiv Aminosäurederivate in α -C-Position zu acylieren. Die Variabilität der Schutzgruppen bei dieser Methode sollte ein weiterer Vorteil gegenüber der in Kapitel 2.2 beschriebenen sein.

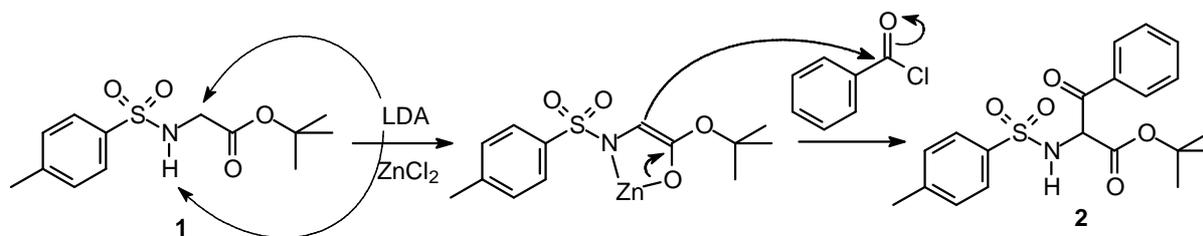
Optimierung der Reaktionsbedingungen

Es sollte sowohl die Variation verschiedener Reaktionsparameter auf die Produktbildung untersucht werden, als auch der Einfluss von Schutzgruppen und Acylierungsmittel (Schema 4.2). Zunächst wurde die Acylierung an geschützten Aminosäureestern optimiert, bevor ihre Anwendung auch auf Peptide und letztendlich auf Intermediate in der Naturstoffsynthese erweitert werden konnte. Es wurde besonders darauf hin gearbeitet, die N-Acylierung als Nebenreaktion zu eliminieren und die Reaktion für verschiedene Acylierungsmittel zu optimieren.



Schema 4.2: Modifikationsmöglichkeiten in der Acylierung von Glycinerenolaten.

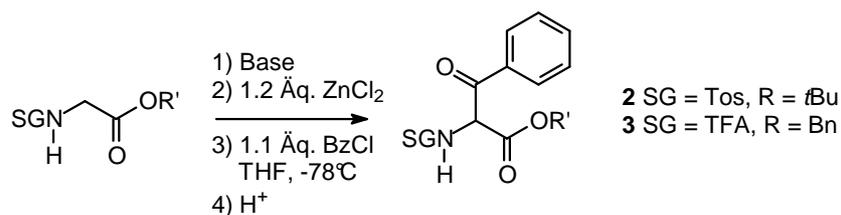
Als Ausgangspunkt für die Untersuchungen wurden die Reaktionsbedingungen zur Darstellung des Zink-chelatisierten Glycinerenolats analog denen von F. L. Zumpe gewählt.⁷⁰ *N*-Tosyl-glycin-*t*-butylester **1** wurde als Modellsubstanz ausgesucht, deren Schutzgruppen unempfindlich gegenüber den Reaktionsbedingungen und der Aufarbeitung sind. Benzoylchlorid als gut zugängliches Reagenz war das Acylierungsmittel der Wahl, welches später ebenso für die Naturstoffsynthese benötigt wurde (Schema 4.3). Vorgelegt wurde eine Lithiumbase in Tetrahydrofuran (THF) bei -78°C unter Schutzgas. Durch Zutropfen des ebenso in THF gelösten Aminosäureesters bildet sich das entsprechende Dilithiumenolat. Durch Zusatz von gelöstem Zinkchlorid erfolgt eine Transmetallierung zum hochreaktiven „chelatisierten“ Zinkesterenolat, welches anschließend mit dem entsprechenden Elektrophil zum Acylglycinerster **2** umgesetzt werden kann.



Schema 4.3

Zunächst sollten die optimale Base und Basenkonzentration ermittelt werden. Vor allem sterisch anspruchsvolle Lithiumamidbasen, die ausreichend basisch aber nicht übermäßig nucleophil sind, eignen sich gut zur Enolatbildung. Die Untersuchungen starteten mit dem Einsatz von 3.1 Äquivalenten LDA (Lithiumdiisopropylamid) und ergaben 54% acyliertes Produkt **2** (Tabelle 4.1). Die Erhöhung der Basenmenge auf 3.8 Äquivalente (Eintrag 4) führte zu geringen Ausbeuteerhöhungen, allerdings auch zu vermehrtem Auftreten von Nebenreaktionen wie der *N*-Acylierung. Schnelles Abbrechen der Reaktion nach 30 – 60 min wirkte sich positiv auf Ausbeute und Reinheit aus. Der Einsatz von weniger Base (Eintrag 1) brachte keine Verbesserung der Ergebnisse.

Tabelle 4.1: Variation der Basenmenge und de Basenstärke



Eintrag	SG	R	Base	Basenäquivalente	Ausbeute	Produkt
1	Tos	<i>t</i> -Bu	LDA	2.6	31%	2
2	Tos	<i>t</i> -Bu	LDA	3.1	54%	2
3	Tos	<i>t</i> -Bu	LDA	3.5	53%	2
4	Tos	<i>t</i> -Bu	LDA	3.8	61%	2
5	Tos	<i>t</i> -Bu	LDA	6	18%	2
6	Tos	<i>t</i> -Bu	LHMDS	3.8	59%	2
7	Tos	<i>t</i> -Bu	LTMP	3.8	59%	2
8	TFA	Bn	LDA	3.1	48%	3
9	TFA	Bn	LHMDS	3.1	60%	3
10	TFA	Bn	LTMP	3.1	62%	3

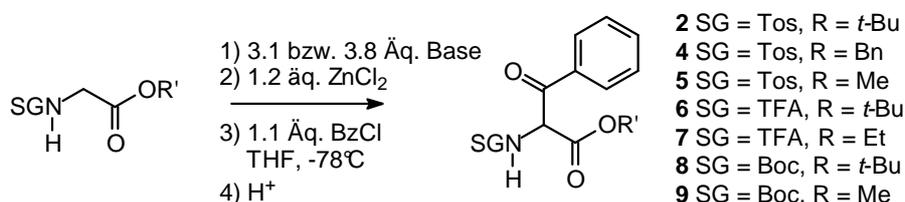
Als nächstes sollte die Stärke der Base reduziert werden, um Nebenreaktionen zu unterdrücken und somit saubere Produktbildung zu ermöglichen. Mit Abnahme der Basenstärke und Zunahme des sterischen Anspruchs von LDA zu LHMDS (Hexamethyldisilazan, Eintrag 6) wurden zwar weniger Nebenreaktionen beobachtet, jedoch konnte keine Ausbeutesteigerung erzielt werden. Auch die Verwendung von LTMP (Lithium-tetramethylpiperidin, Eintrag 7) hat keinen Einfluss auf die Produktausbeute, vereinfacht aber die Aufarbeitung, da nur noch die Abtrennung von unumgesetztem Edukt nötig ist.

Für Glycinderivate mit der weniger inerten Schutzgruppe Trifluoacetat (TFA) wurden 3.1 Äquivalente Base als Optimum ermittelt. Da die Verwendung von LDA bei TFA-geschützten Aminen bekanntlich zu Problemen führt, sollte auf das weniger starke LHMDS zurückgegriffen werden. Beim Vergleich der drei Lithiumbasen (Eintrag 8 – 10) stellte sich heraus, dass mit LHMDS eine höhere Ausbeute von 60% erzielt wurde als mit LDA und das sperrige LTMP hier die besten Ergebnisse mit 62% Ausbeute für **3** hervorbrachte. Es wurde

jedoch für weitere Untersuchungen an TFA-geschützten Derivaten mit dem deutlich billigeren LHMDS weitergearbeitet.

Um den Einfluss der Schutzgruppen zu verdeutlichen, wurden weitere geschützte Glycinester umgesetzt. Die Variation der Säureschutzgruppe sollte sich auf die Acylierungsreaktion durch Veränderung der elektronischen und strukturellen Verhältnisse im Enolat auswirken. Der Austausch der *t*-Butylgruppe am C-Terminus mit der sterisch weniger anspruchsvollen Methylgruppe hatte genauso wenig positive Auswirkung auf die Reaktion wie die Verwendung der Benzylgruppe (Tabelle 4.2).

Tabelle 4.2: Variation des Esters und der *N*-Schutzgruppe.



Eintrag	SG	R	Base	Basen- äquivalente	Ausbeute	Produkt
1	Tos	<i>t</i> -Bu	LDA	3.8	61%	2
2	Tos	Bn	LDA	3.8	50%	4
3	Tos	Me	LDA	3.8	53%	5
4	TFA	<i>t</i> -Bu	LHMDS	3.1	67%	6
5	TFA	Et	LHMDS	3.1	22%	7
6	Boc	<i>t</i> -Bu	LDA	3.1	83%	8
7	Boc	Me	LDA	3.1	79%	9

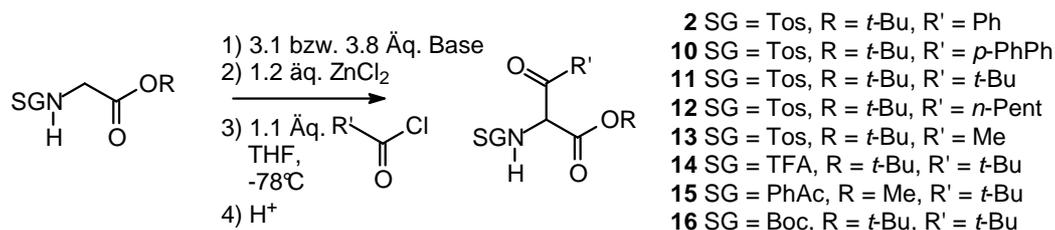
Einen stärkeren Effekt sollte die Variation der *N*-Schutzgruppe erzielen. Durch den Elektronenzug bei Tos- und TFA-geschützten Derivaten erhöht sich die *CH*-Acidität und somit die Enolisierungstendenz. Den Ergebnissen aus Tabelle 4.2 zufolge konnte durch die Verwendung der Carbamoylschutzgruppe Boc die Ausbeute auf 83% für das Produkt **8** (Eintrag 6) angehoben werden. Eine weniger elektronenziehende Gruppe am Stickstoff scheint dementsprechend von Vorteil zu sein. Der Boc-geschützte Glycinmethylesters konnte

ebenfalls mit guten Ausbeuten (79%, Eintrag 7) zum Acylierungsprodukt **9** umgesetzt werden.

Variation des Acylierungsmittels

Des Weiteren wurden Untersuchungen zur Variabilität des Acylierungsmittels durchgeführt. Im Falle des Tos-geschützten Glycin-*t*-Butylesters gelang die Acylierung mit dem sterisch anspruchsvollen Pivaloylchlorid am besten (Tabelle 4.3). Bei der Verwendung von Hexanoylchlorid sank die Ausbeute wieder ab, und das Acylierungsprodukt mit der kürzesten Alkylkette konnte nur in geringen Ausbeuten erhalten werden. Acylierungsmittel ohne *CH*-acide Position sind folglich zu bevorzugen. Alle bisher diskutierten Produkte liegen laut NMR-Spektroskopie bei Raumtemperatur und in CDCl₃ gelöst als Keton vor, die Alkylderivate hingegen befinden sich im Gleichgewicht mit ihren Enolautomeren. Auf Grund der guten Ergebnisse für die Acylierung mit Pivaloylchlorid wurden weitere Glycinester entsprechend acyliert (Einträge 3, 6 – 7).

Tabelle 4.3: Variation des Acylierungsmittels



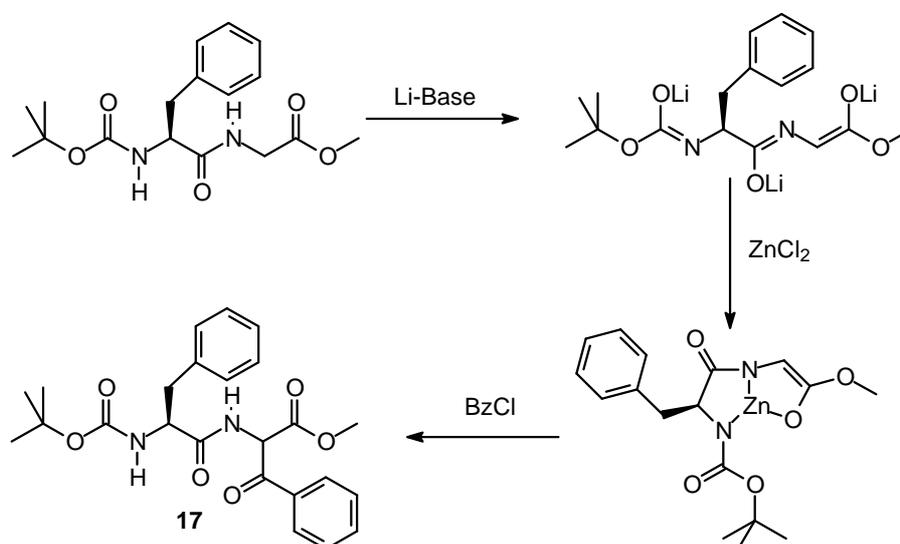
Eintrag	SG	R	R'	Base	Basenmenge	Ausbeute	Produkt
1	Tos	<i>t</i> -Bu	Ph	LDA	3.8	61%	2
2	Tos	<i>t</i> -Bu	<i>p</i> -PhPh	LDA	3.8	53%	10
3	Tos	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	LDA	3.8	68%	11
4	Tos	<i>t</i> -Bu	<i>n</i> -Pent	LDA	3.1	47%	12
5	Tos	<i>t</i> -Bu	Me ^a	LDA	3.1	8%	13
6	TFA	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	LHMDS	3.1	93%	14
7	PhAc	Me	<i>t</i> -Bu	LDA	3.1	37%	15
8	Boc	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	LDA	3.1	23%	16

^a mit Ethylacetat umgesetzt, da AcCl grundsätzlich *N*-acyliert

Eine hervorragende Ausbeute von 93% konnte für die Acylierung des TFA-Glycin-*t*-Butylesters erhalten werden (Verbindung **14**). Obwohl zuvor gute Ergebnisse für Boc-derivate erreicht werden konnten, ließen sich diese mit Pivaloylchlorid schlecht acylieren (Eintrag 7). Das mag auf den räumlichen Anspruch der drei *t*-Butylgruppen zurückzuführen sein. Bei dem Phenylacetyl-geschützten Derivat könnten Nebenreaktionen an der *CH*-aciden *N*-Schutzgruppe für die niedrige Ausbeute von **15** verantwortlich sein, es wurden jedoch keine konkreten Verbindungen isoliert.

4.1.2 C-Acylierung von Dipeptiden

Für die Acylierung der Aminosäureester konnten sehr gute Ergebnisse erzielt werden, was dazu ermutigte die Methode auf Dipeptidderivate zu übertragen. Das *N*- und *C*-terminalgeschützte Peptid wurde dafür von drei Äquivalenten Lithiumbase deprotoniert und das entstandene Polyolithiumenolat unter Bildung eines Chelatkomplexes mit ZnCl_2 transmetalliert, bevor die Acylierung durchgeführt wurde (Schema 4.4).

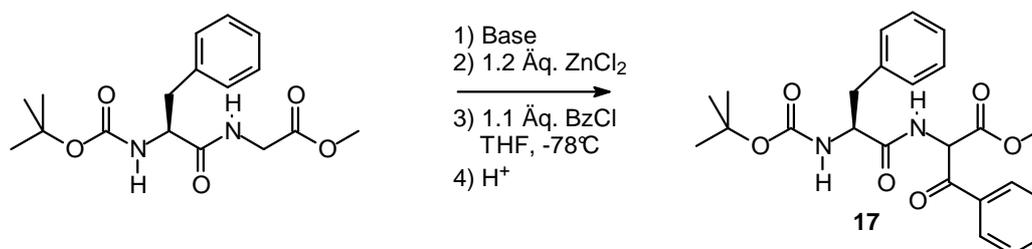


Schema 4.4 Acylierung von Dipeptiden

Zur Übertragung der Reaktionsbedingungen sollte es lediglich nötig sein, die Menge der Base anzupassen und die Konditionen ansonsten analog denen der Acylierung von Aminosäureestern zu halten. Wurden 3.1 Äquivalente LDA verwendet, so konnten lediglich 43% des acylierten Dipeptides **17** erhalten werden (Tabelle 4.4). Eine Erhöhung der Basenmenge auf 3.5 Äq. konnte die Ausbeute geringfügig steigern und der Austausch von LDA gegen

LHMDS lieferte ebenso eine geringe Ausbeutesteigerung. Beste Ergebnisse konnten mit 4 Äq. LHMDS erzielt werden. Eine weitere Erhöhung der LHMDS-Menge ließ die Produktausbeute wieder sinken. Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 4.4: Acylierung von BocPheGlyOMe

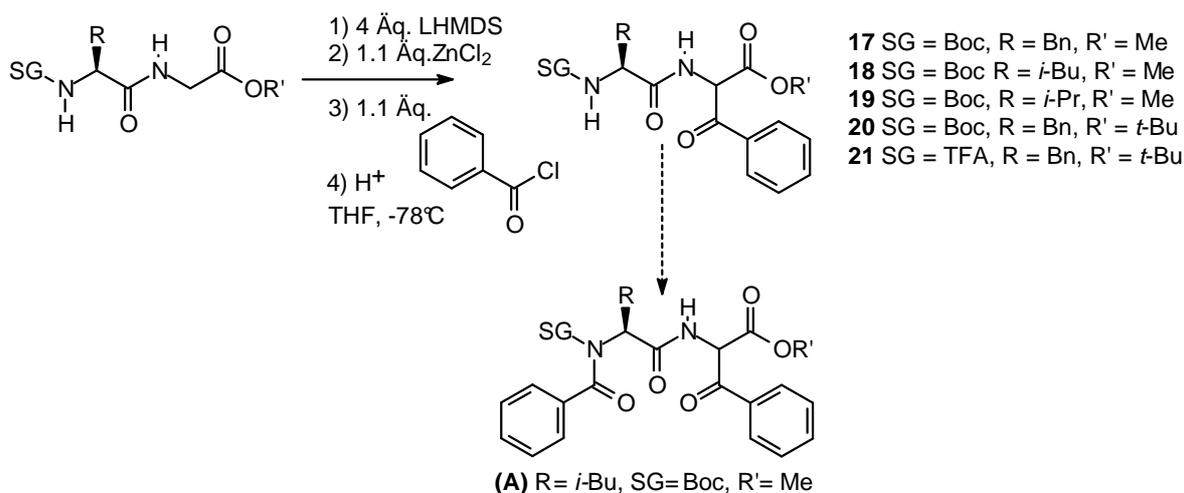


Eintrag	Base	Basenmenge	Ausbeute 17
1	LDA	3.1	43%
2	LDA	3.5	51%
3	LHMDS	3.5	55%
4	LHMDS	4	65%
5	LHMDS	4.4	54%

Variation der Peptidseitenkette

Die Variabilität der Dipeptidacylierung konnte durch Austausch der Peptidseitenkette demonstriert werden. Die Ergebnisse in Tabelle 4.5 zeigen, dass die Seitenketten kaum Einfluss auf die Produktbildung haben (Verbindung **17** - **21**). Deutlich wird außerdem, dass sich der Austausch des Methylrestes gegen den *t*-Butylester wie schon bei den Aminosäureestern positiv auswirkt und somit der benzylierte Boc-Phenylalanyl-glycin-*t*-butylester **20** zu 77% erhalten werden konnte. Ein gewisser Einbruch der Ausbeute wurde bei Verwendung der TFA-Schutzgruppe (Verbindung **21**) beobachtet.

Tabelle 4.5: Dipeptidacylierungen



Eintrag	R (Aminosäure)	SG (N-Schutzgruppe)	R' (Ester)	Ausbeute	Produkt
1	Bn (Phe)	Boc	Me	65%	17
2	<i>i</i> -Bu (Leu)	Boc	Me	70% ^a	18
3	<i>i</i> -Pr (Val)	Boc	Me	67%	19
4	Bn (Phe)	Boc	<i>t</i> -Bu	77%	20
5	Bn (Phe)	TFA	<i>t</i> -Bu	54%	21

^a zusätzlich zum Produkt **18** wurden 21% des *N*-Acyl-Produktes **A** gebildet

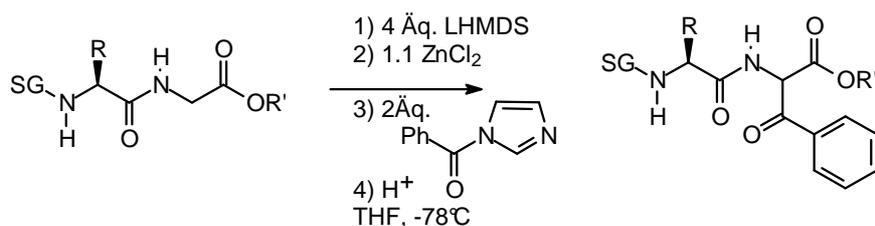
Die moderaten Ausbeuten waren auf unvollständigen Umsatz zurückzuführen. Auch der Einsatz von Acylierungsmittel im Überschuss konnte die Ausbeute nicht steigern. Wurden deutlich mehr als 1 Äq. Säurechlorid verwendet, so wurde die vermehrte Entstehung von *N*-acyliertem (**A**) beobachtet, welche die Aufreinigung des Produktes behinderten. Unumgesetztes Edukt konnte vom Produkt getrennt und somit zurückgewonnen werden.

Acylierung mit Imidazolid

Zusätzlich wurde untersucht, inwiefern die Verwendung des Benzoesäureimidazolides als Acylierungsmittel den Verlauf der Reaktion begünstigt.

Das Imidazolid konnte nach Standardliteratur dargestellt werden und wurde ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.⁷¹ Die Ergebnisse in Tabelle 4.6 machen deutlich, dass für alle verwendeten Dipeptide eine Ausbeuteerhöhung erzielt werden konnte. Es wird vermutet, dass die geringe Abnahme der Reaktivität des Acylimidazols im Vergleich zur Säurechloridaktivität dazu ausreicht, die Reaktion gezielt am α -Kohlenstoffatom des Nucleophils ablaufen zu lassen und Nebenreaktionen zu unterdrücken.

Tabelle 4.6 Acylierung mit Imidazolid



Eintrag	R (AS)	SG	R' (Ester)	Ausbeute	Produkt
1	Bn (Phe)	Boc	Me	77%	17
2	Bn (Phe)	Boc	t-Bu	83%	20
3	Bn (Phe)	TFA	t-Bu	60%	21

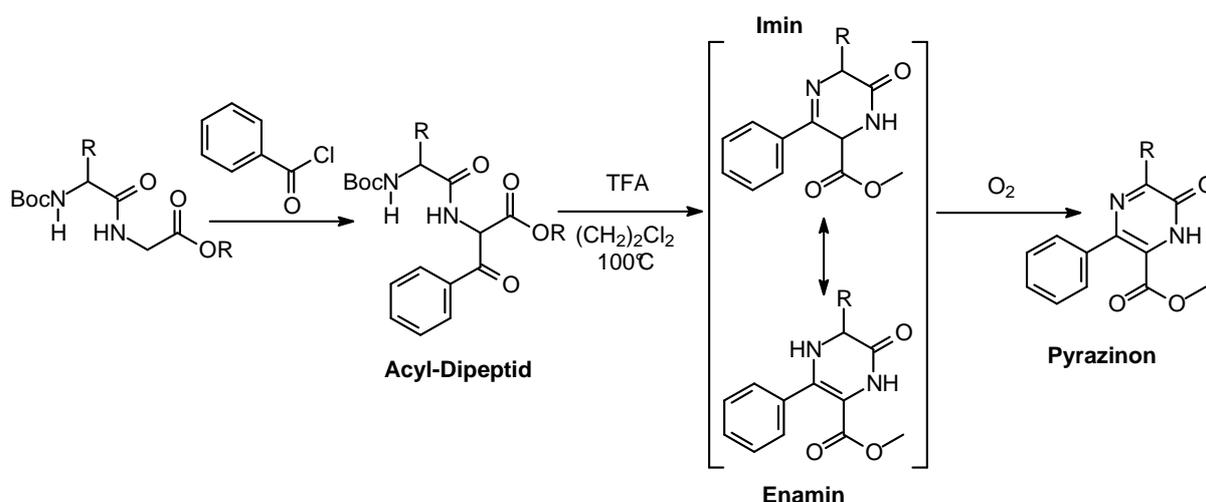
Die Erkenntnisse über die C-Acylierung von Peptidderivaten sollten in die Naturstoffsynthese der Miuraenamidderivate eingehen. Ergebnisse zur Synthese der acylierten Depsipeptidderivate sind in Kapitel 4.3.5 beschrieben.

4.1.3 Oxidation zu Pyrazinonen

Angeregt durch Synthesen von Oxazolen, Indolen und Imidazolonen⁷², deren Derivate sich als Pharmazeutika bereits etabliert haben, sollten modifizierte Dipeptide zu potentiellen Wirkstoffmolekülen umgesetzt werden. Pyrazinone und die daraus zugänglichen Pyrazine sind Heterocyclen, die eine große Vielfalt biologischer Funktionen aufweisen, wie zum Beispiel das Pyrazinamid, welches zur Tuberkulosebekämpfung eingesetzt wird.⁷³ Weiterhin finden Pyrazinone Anwendung in der Synthese von Pyrazin-Lumineszenzfarbstoffen, die in Elektrolumineszenzgeräten verwendet werden.⁷⁴

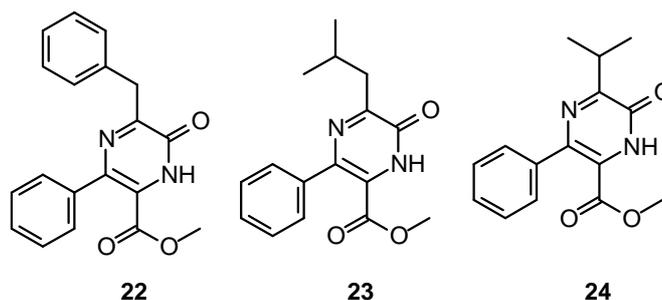
Die durch die Acylierung erhaltenen Dipeptidmethylester (Kapitel 4.1.2) wurden analog zu den Untersuchungen von Janda et al. N-terminal geschützt und einer Cyclisierung

unterworfen (Schema 4.5).⁷⁵ Es konnte mittels Dünnschichtchromatographie beobachtet werden, dass nach kurzer Zeit (15 – 30 min) das Edukt verbraucht ist und sich zwei neue Verbindungen gebildet haben. Wie sich im NMR-Spektrum zeigte, setzte sich im Falle des Valinderivates die zweite Verbindung fast vollständig zum Pyrazin-6-on um. Beim Phenylalanin- und Leucinderivat verblieb ein Teil des Cyclisierungsintermediates unoxidiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.7 zusammengefasst. Es wird vermutet, dass die leichten elektronischen Unterschiede im Ringsystem, verursacht durch den Substituenteneinfluss der Reste R, hier ausreichen, um die Aromatisierungstendenz zu beeinflussen und somit die Ausbeutedifferenzen verursachen.



Schema 4.5: Cyclisierung und Oxidation zum Pyrazinon

Tabelle 4.7 Cyclisierungsprodukte

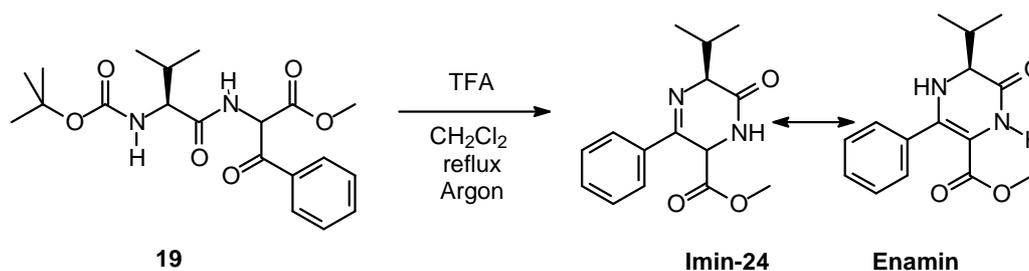


Eintrag	R (AS)	Pyrazinon	Imin	Produkt
1	Bn (Phe)	53%	38%	22
2	i-Bu (Leu)	57%	24%	23
3	i-Pr (Val)	86%	Spuren	24

Als nächstes sollte untersucht werden, ob es bei zusätzlicher Sauerstoffzufuhr möglich ist, die Reaktion vollständig auf die Seite des Pyrazinons zu bringen. Dazu wurde über eine

Glaskanüle gasförmiger Sauerstoff durch das Reaktionsgemisch geleitet. Es konnten allerdings nur 88% des Valin-Pyrazinones **24** erhalten werden. Ein ähnlicher Versuch zur Cyclisierung und Oxidation von Phe-Dipeptid **17** zu Pyrazinon **22** unter Sauerstoffatmosphäre bei Raumtemperatur führte nicht zur gewünschten Ausbeutesteigerung, längeres Erhitzen jedoch könnte den gewünschten Effekt erzielen.

Der Versuch, die Reaktion auf der Stufe des Intermediates abzufangen, wurde ebenfalls mit dem Valinderivat **19** durchgeführt. Unter Argon wurde das in absolutem Dichlormethan gelöste Dipeptid unter Rückfluss erhitzt (Schema 4.6). In somit sauerstofffreier Atmosphäre cyclisierte das verseifte Dipeptid mit 80%iger Ausbeute zum cyclischen Imin (**Imin-24**), welches mit dem tautomeren Enamin im Gleichgewicht zu stehen scheint. Im NMR-Spektrum zeigen sich die Verbindungen im Verhältnis 3:4, wobei zusätzlich Spuren des oxidierten Pyrazinons zu erkennen waren. Das deutet auf die Empfindlichkeit der Zwischenstufe hin, die hier anscheinend während der Aufarbeitung oder unter Messbedingungen oxidiert.

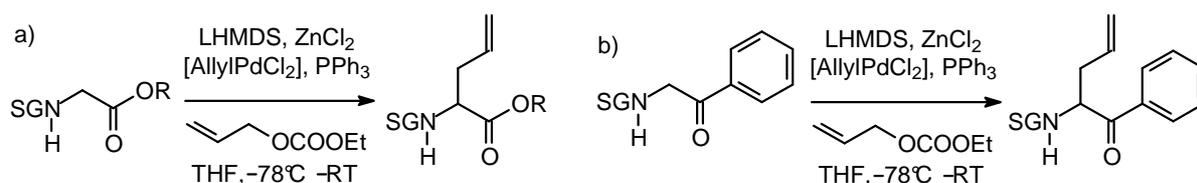


Schema 4.6: Cyclisierung des acylierten Dipeptides unter Sauerstoffausschluss

4.2 Synthese und Modifikation von α -Aminoketonen

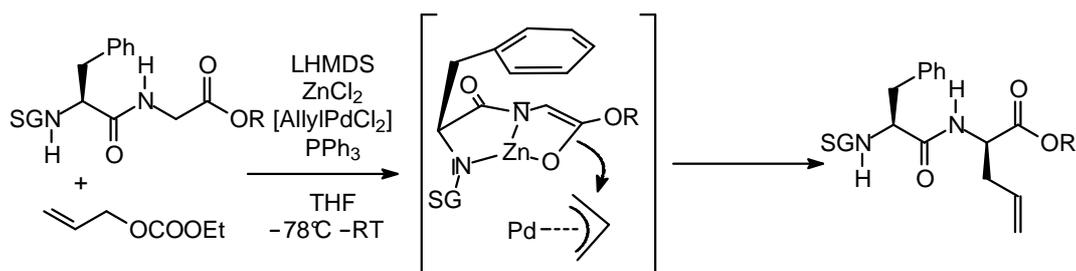
In Kapitel 2.3 wurde über die Palladium-katalysierte allylische Alkylierung von Ketonen berichtet. Einer der Forschungsschwerpunkte der letzten Jahre in der Arbeitsgruppe Kazmaier stellt die Synthese unnatürlicher Aminosäuren dar. Chelatisierte Glycinesterenolate, wie sie in Kapitel 4.1 verwendet wurden, konnten erfolgreich als Nucleophile in Aldol-Additionen, Michael-Additionen, Esterenolat-Claisenumlagerungen und Palladium- und Rhodium-katalysierten allylischen Alkylierungen eingesetzt werden.⁶⁴

Es war nun von großem Interesse, die für Glycinester etablierte Palladium-katalysierte allylische Alkylierung (Schema 4.7 a) auch zur Modifizierung von α -Aminoketonen (Schema 4.7 b) einzusetzen. Die Methode sollte zur Einführung diverser Seitenketten in das Aminoketongerüst und damit zur Synthese interessanter neuartiger Bausteine führen. Die rigiden Aminoketone könnten zum Beispiel durch Austausch von Aminosäurebausteinen in Peptidwirkstoffen die Rückgrateigenschaften beeinflussen, was bei den Untersuchungen von biologischen Wirkmechanismen genutzt werden könnte. Die zuvor synthetisierten benzylierten Aminosäureester (siehe Kapitel 4.1.1) sollten dafür in einfache α -Aminophenylketone überführt und anschließend der allylischen Alkylierung unterworfen werden.



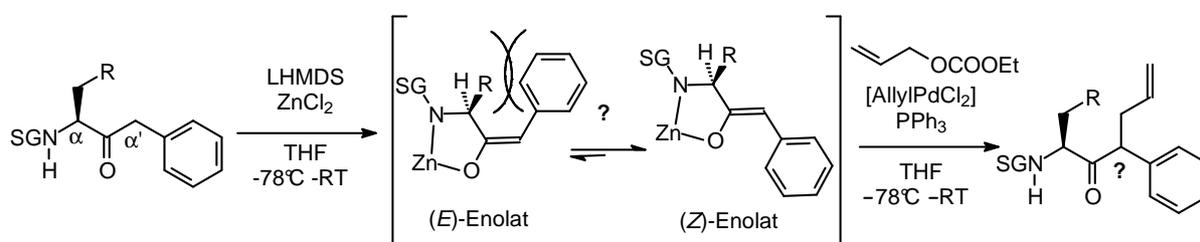
Schema 4.7: Allylische Alkylierungen an a) Aminosäureestern und b) Aminoketonen

J. Deska hatte in seiner Dissertation gezeigt, dass dreifach deprotonierte Dipeptide an ein Zinkion koordinieren und der so fixierte Chelatenolatkomplex durch die Aminosäureseitenkette einseitig abgeschirmt wird. Das Elektrophil kann dadurch nur noch von einer Seite angreifen, wodurch es zu exzellenten Diastereoselektivitäten kommt (Schema 4.8)⁷⁶.



Schema 4.8: Allylische Alkylierung eines Zn-Chelatdipeptidenolatkomplexes

Dadurch inspiriert, sollte nun untersucht werden, ob im Falle von α -Aminobenzylketonen ebenso eine α -ständige Seitenkette den stereochemischen Verlauf einer allylischen Alkylierung in α' -Position beeinflussen kann. Im Unterschied zu den Dipeptidenolaten, kann das Zinkion nur zweifach an ein Aminobenzylketonenolat koordinieren (Schema 4.9). Die Doppelbindungsgeometrie ist somit erst einmal unfixiert, was einen unspezifischen Verlauf der Reaktion verursachen würde. Es sollte nun die spannende Frage geklärt werden, ob sich die Ausrichtung der Benzylgruppe und somit die Doppelbindungsgeometrie durch Wechselwirkung der Benzylgruppe mit der Seitenkette R beeinflussen lässt. 1,3-Allylspannungen oder Orbitalwechselwirkungen mit einem π -System (im Falle einer aromatischen Seitenkette R = Ar) könnten die bevorzugte Bildung eines Enolates hervorrufen und somit die Grundlage für einen stereoselektiven Verlauf der Reaktion legen.



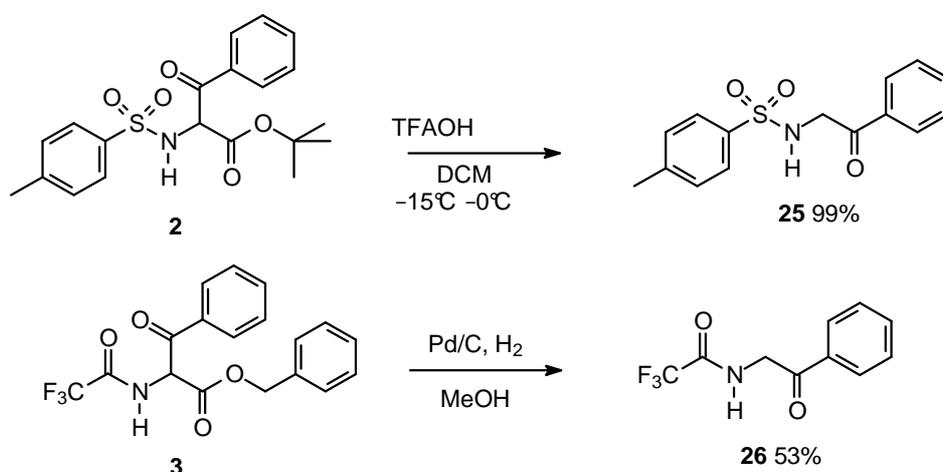
Schema 4.9: Allylische Alkylierung eines Zn-Chelat-Aminobenzylketonenolat

Erste Erkenntnisse über die Pd-katalysierte allylische Alkylierung von α -Aminophenyl- und -benzylketonen konnten im Rahmen dieser Arbeit gewonnen werden und sind in den folgenden Kapiteln zusammengefasst.

4.2.1 Überführung der Acylierungsprodukte in Phenylketone

Um den benzylierten Tos-Glycin-*t*-butylester **2** in das entsprechende Phenylketon zu überführen, wurde dieser mit Trifluoressigsäure (TFAOH) bei niedrigen Temperaturen behandelt. Dabei erfolgten die Spaltung des Esters zur Säure und deren anschließende Decarboxylierung. Der β -Keto-Aminoester **2** konnte dadurch nahezu quantitativ in das Tos-

geschützte α -Aminophenylketon **25** überführt werden (siehe Schema 4.10). Zur Synthese des TFA-geschützten α -Aminophenylketons **26** wurde der Benzylester **3** mit Wasserstoff in Anwesenheit von Palladium auf Aktivkohle zur Säure hydriert, welche subsequent decarboxylierte. Die moderate Ausbeute von 53% ist eventuell auf die Hydrierung der Ketogruppe und unvollständige Decarboxylierung zurückzuführen. Letztere könnte durch erhöhte Temperatur umgangen werden. Die Nebenprodukte wurden jedoch nicht weiter isoliert. Das Derivat **26** konnte zusätzlich durch Überführung von TFA-Glycin in das Säurechlorid und anschließender Friedel-Crafts-Acylierung von Benzol nach literaturbekannten Vorschriften dargestellt werden.⁷⁷



Schema 4.10: Esterspaltung und Decarboxylierung zu Aminoketonen

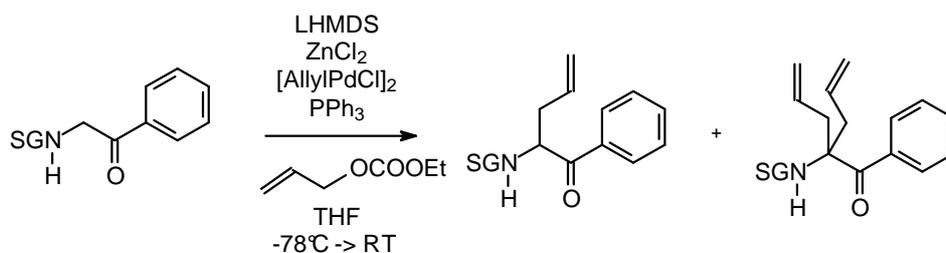
4.2.2 Pd-katalysierte allylische Alkylierung von α -Aminophenylketonen

Die Grundlagen zur Palladium-katalysierten allylischen Alkylierung wurden bereits in Kapitel 2.3 beschrieben. Motiviert durch den erfolgreichen regioselektiven und stereoselektiven Verlauf dieser Reaktion bei Aminoestern und Peptiden sollten im Folgenden die Erkenntnisse auf α -Aminoketone angewendet werden. Zu Beginn wurde das Tos-geschützte Ketonderivat **25** analog der Aminosäureesterchemie mit 2.5 Äquivalenten LHMDS und ZnCl_2 in das Zinkenolat überführt. Es wurde dabei angenommen, dass sich ebenfalls ein Zn-Chelatkomplex bildet. Dieser wurde bei -78°C der zuvor hergestellten Allylcarbonat/Pd-Katalysatorlösung zugeführt. Hierbei dienen 1 mol% des Allylpalladiumchlorid-Dimers als Palladiumquelle und Triphenylphosphan als Ligand. Zunächst wurden 2 Äquivalente des unsubstituierten Allylcarbonats zur Alkylierung eingesetzt (Tabelle 4.8).

Hierbei konnte das gewünschte C-allylierte Produkt **27** in einer Ausbeute von 80% im Gemisch mit 9% des diallylierten Ketons **28**, welches sich säulenchromatographisch nicht

vom Monoallylketon trennen ließ. Erhöhung der Basen- und Katalysatormenge hatten keinen positiven Effekt auf die Ausbeute. Bei der Allylierung des TFA-geschütztem Aminoketons **26** wurden neben 21% **29** eine erstaunlich hohe Menge diallyliertes Produkt **30** als Gemisch gefunden. Die Verwendung von nur einem Äquivalent Carbonat reduzierte dieses auf 4% und lieferte 95% gewünschtes Produkt **29**.

Tabelle 4.8: Allylierung von α -Aminophenylketonen



Eintrag	SG	Carbonat [Äq.]	Monoallyliert	Diallyliert ^a
1	Tos	2	80% 27	9% 28
2	TFA	2	21% 29	72% 30
3	TFA	1	95% 29	3% 30

^a Das diallylierte Produkt konnte nicht vom Monoallyl-Keton getrennt werden

Dass die allylierten Phenylketone als Keto-Tautomer vorliegen, kann sowohl für die gelöste Substanz als auch für die feste Form bestätigt werden. Enol signale konnten in den NMR-Spektren (gelöst in CDCl_3 , 25°C) bei keiner der Verbindungen beobachtet werden. Für das allylierte Aminoketon **27** war es möglich eine Röntgenstrukturanalyse zu erhalten, die eine Bindungslänge für die $\text{C}=\text{O}$ -Doppelbindung von 1.22 \AA ergab, welche dem Standardwert entspricht (Abbildung 4.2).⁷⁸

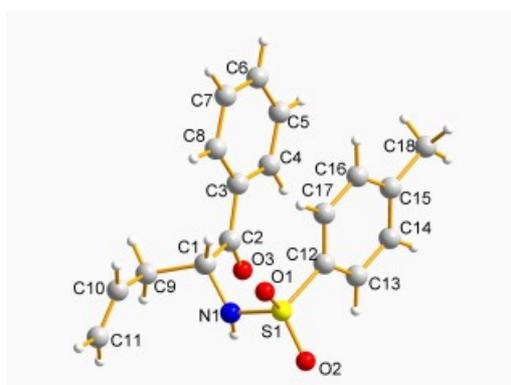
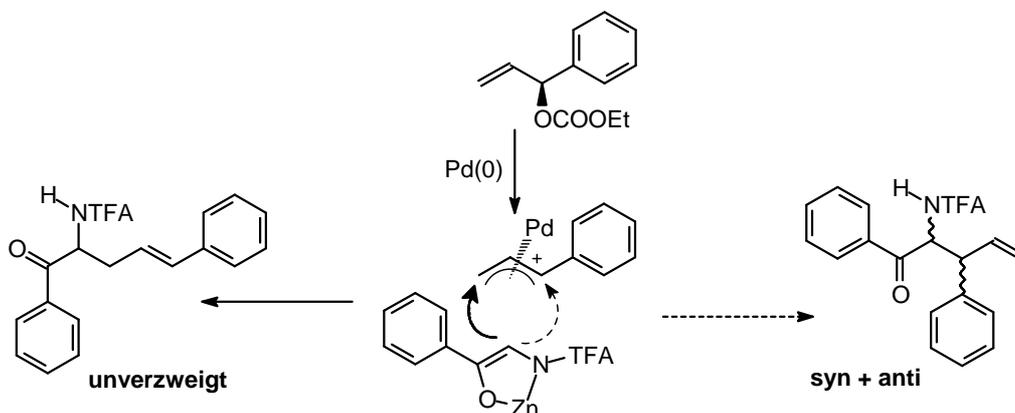


Abbildung 4.2 Röntgenstruktur des Aminoketons **27**

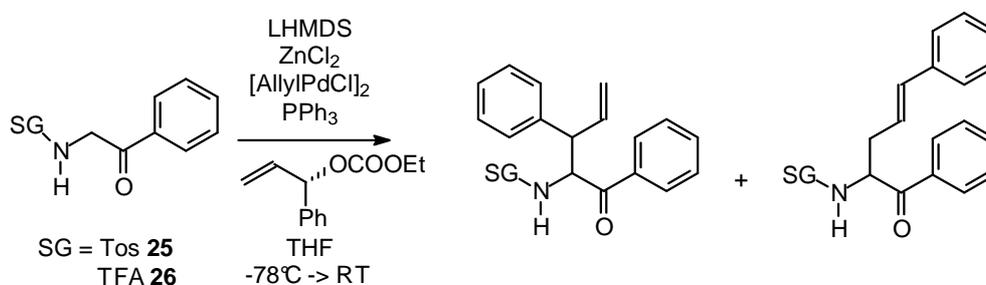
Untersuchungen zur Regioselektivität

Unsymmetrisch substituierte Allylderivate können vom Nucleophil an zwei verschiedenen Zentren angegriffen werden. Zahlreiche Untersuchungen an Pd-katalysierten Allylierungen zeigten, dass der Angriff bevorzugt am sterisch weniger gehinderten Allylterminus stattfindet und somit das lineare Produkt bevorzugt gebildet wird (Schema 4.11).



Schema 4.11: Angriff an den planaren Allyl-Pd-Komplex

Im Folgenden sollte gezeigt werden, inwiefern diese Beobachtungen auch auf geschützte Aminoketonenolate zutreffen. Dazu wurden sowohl das Tos-Aminoketon **25** als auch das TFA-Aminoketon **26** mit dem Phenyl-substituierten Carbonat Ethyl-(1-phenyl-2-propenyl)-carbonat umgesetzt. Die Ergebnisse sind in nachstehender Tabelle 4.9 zusammengefasst.



Eintrag	N-Schutzgruppe	Carbonat [Äq.]	Ausbeute	Linear / verzweigt	dr ^a
1	Tos	2	64% 31	80:20	67:33
2	TFA	2	46% ^b 32	67:33	92:8
3	TFA	1	81% 32	74:26	95:5
4	TFA	1 Acetat	60% 32	94:6	

(dr) = Diastereomerenverhältnisse; ^a NMR-spektroskopisch bestimmt

^b zusätzlich 10% doppelt alkyliertes Produkt

Entgegen den Erwartungen, dass sich auf Grund des sterisch weniger gehinderten Angriffs an der terminalen Position und der Konjugation der Doppelbindung zum Phenylring im unverzweigten Produkt hauptsächlich das lineare Produkt bildet, wurden bei den ersten Versuchen 20 – 33% verzweigtes Produkt erhalten (Eintrag 1-3). Auch hier konnte im Fall des TFA-Derivates durch Reduzieren der Carbonatmenge die Doppelallylierung unterdrückt und somit die Ausbeute auf 81% **32** gesteigert werden. Wurde anstelle des Carbonates das weniger reaktive Acetat verwendet, so konnte fast ausschließlich das unverzweigte Produkt isoliert werden. Allerdings fiel die Gesamtausbeute auf 60%, was eventuell auf Nebenreaktionen der *CH*-aciden Acetylgruppe am Allylsubstrat zurückzuführen ist. Der bevorzugte Angriff der chelatisierten Aminoketonenolate an die sterisch weniger gehinderte Position des unsymmetrischen Allylkomplexes zeigt, dass sich diese Verbindungen, in Hinblick auf die Regioselektivität, wie weiche Nucleophile verhalten.

Diastereoselektivität bei verzweigten Allylierungsprodukten

Der Angriff des Nucleophils auf den höher substituierten Allylterminus erzeugt zwei neue benachbarte Stereozentren. Dabei wurden im Falle des Tos-Derivates **31** Diastereomere im Verhältnis 2:1 gebildet, wohingegen das verzweigte allylierte TFA-Aminoketon **32** in sehr hohen Diastereoselektivitäten (95:5) erhalten werden konnte (Tabelle 4.9, Eintrag 2 und 3). Die höhere Diastereoselektivität für das TFA-Derivat könnte darauf hindeuten, dass sich das TFA-geschützte Aminoketon eindeutiger am Palladiumkomplex ausrichtet, zum Beispiel mit den Phenylresten voneinander entfernt (Abbildung 4.3). Die sperrigere Tosylgruppe hingegen könnte in dem Fall eine eindeutige Ausrichtung verhindern, da sie ebenfalls mit der Phenylgruppe des Pd-Allylkomplexes wechselwirkt, was die schlechteren Selektivitäten für das Tosylderivat erklären würde. Um diese Überlegung zu untermauern, bedarf es jedoch weiterer Experimente und Untersuchungen dazu, welches Isomer (*syn* oder *anti*) bevorzugt gebildet ist.

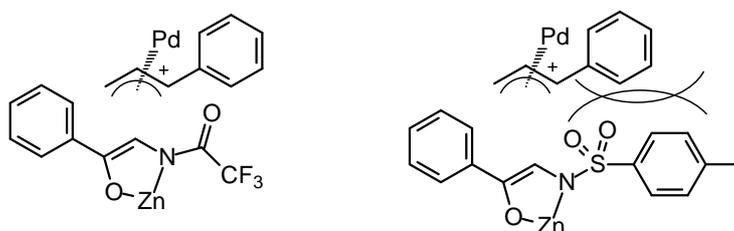
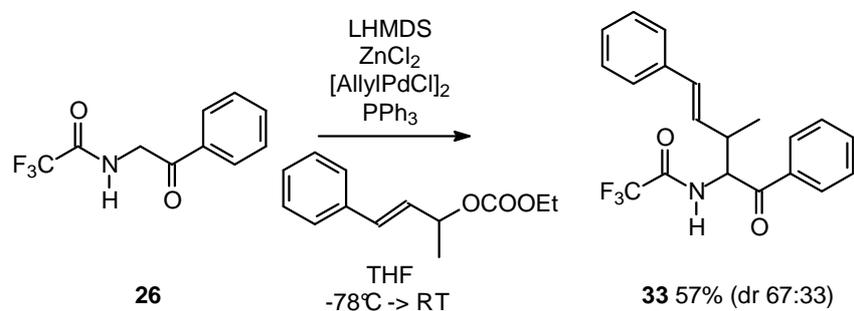


Abbildung 4.3: Überlegung zur Ausrichtung der Ketonenolate zum Pd-Allylkomplex

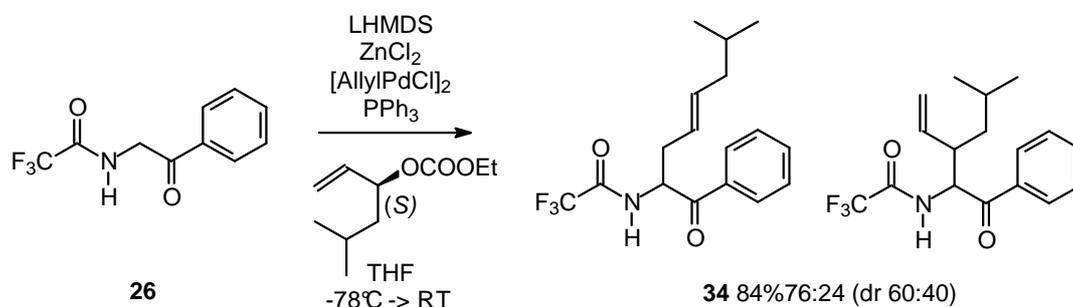
Auf Grund der guten Ergebnisse für die TFA-Aminoketone wurden zwei weitere Allylderivate unter etablierten Bedingungen umgesetzt. Die Umsetzung mit Ethyl-(4-Phenyl-

3-buten-2-yl)-carbonat⁷⁹ liefert genau ein Regioisomer **33** mit einer Ausbeute von 57%. Enttäuschenderweise entstanden die Diastereomeren nur in einem Verhältnis von 2:1 (Schema 4.12).



Schema 4.12

Das Ethyl-(5-methyl-1-hexen-3-yl)-carbonat bildet einen unsymmetrischen Allyl-Pd-Komplex, mit nur einem sterisch anspruchsvollen Substituenten. Demzufolge wurde eine hohe Diastereoselektivität erwartet. Vorwiegend konnte das lineare Allylprodukt (64%) synthetisiert werden, wohingegen 20% des verzweigten Derivates entstanden (Schema 4.13). Das Verhältnis der Diastereomere lag allerdings ebenfalls nur bei 3:2. Zusätzlich zur Gesamtausbeute von 84% konnten noch 9% zweifach C-allyliertes Produkt gefunden werden.



Schema 4.13: Allylierung des TFA-Derivates

Untersuchungen zur Enantioselectivität und Chiralitätstransfer, Bestimmung der exakten Konfiguration der stereogenen Zentren und Variation der Allylderivate bilden interessante Ansätze für weitere Forschungsvorhaben.

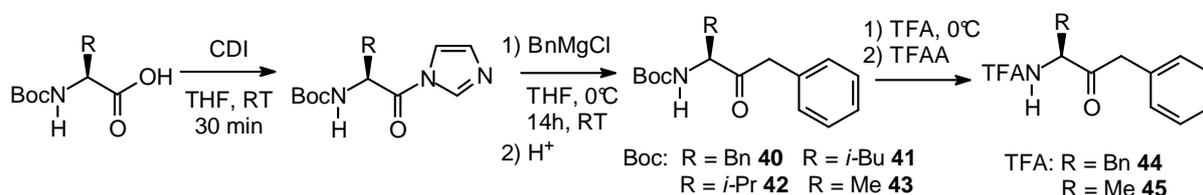
4.2.3 Synthese von α -Aminobenzylketonen

Die Substanzklasse der α -Aminoketone ist besonders in Hinblick auf deren koordinationsfähige *N*- und *O*-Atome ein wertvoller Baustein in der Inhibitor-Forschung. So wurden zum Beispiel die Arginylbenzylketon-Tripeptidanaloga **A** und **B** als Inhibitor des humanen CT-Thrombins, welches für die Blutgerinnung bei Thrombose verantwortlich ist, entwickelt

Für die Synthese von TFA-geschützten Benzylketonen bedurfte es einer anderen Herangehensweise, da die oben beschriebene Benzylolithium-Route das Produkt nur in Ausbeuten von 26 – 40% lieferte und partielle Racemisierung beobachtet wurde.

Daher wurde angestrebt die analogen Boc-Aminoketone zu synthetisieren und diese entsprechend auf die TFA-Schutzgruppe umzuschützen (Tabelle 4.11). Da sich die Boc-geschützten Aminoketone mit der Benzylolithium-Methode nur mit 72% Enantiomerenüberschuss herstellen ließen, wurde hierfür eine Synthesesequenz gewählt, die über ein Aminosäureimidazolid verläuft, welches leicht in quantitativen Ausbeuten hergestellt und ohne weitere Aufreinigung in einer Grignardreaktion zum Keton umgesetzt werden konnte.⁸²

Tabelle 4.11: Synthese des Benzylketons über Aminosäureimidazolid



Eintrag	R (Aminosäure)	Ausbeute über zwei Stufen BOC	Ausbeute Umschützung zu TFA
1	Bn (Phe)	81% 40 (er>99:1)	95% 44
2	<i>s</i> -Bu (Ile)	54% 41 (er 99:1)	n.d.
3	<i>i</i> -Pr (Val)	45% 42 (er 99:1)	n.d.
4	Me(Ala)	78% 43 (er>99:1)	89% 45
5	<i>i</i> -Bu (Leu)	---	37% 46 (er 70:30) ^a

^a Das TFA-Leucyl-Derivat wurde über die BnLi-Methode synthetisiert.

Die Benzylketone liegen sowohl in Lösung als auch in fester Form als Keto-Tautomer vor. Enolsignale konnten in den NMR-Spektren (gelöst in CDCl₃, 25°C) bei keiner der Verbindungen beobachtet werden. Für das von Valin abgeleitete α -Aminoketon **42** konnte ferner eine Röntgenstrukturanalyse angefertigt werden (Abb. 4.5). Die C=O-Bindungslänge der Ketogruppe beträgt 1.23 Å, was der Standardlänge für Ketone entspricht.⁷⁸

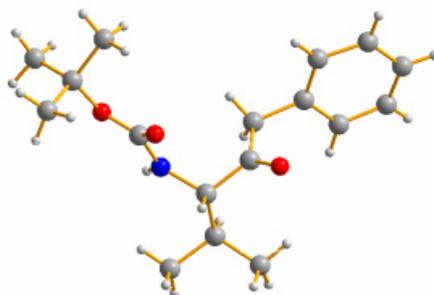
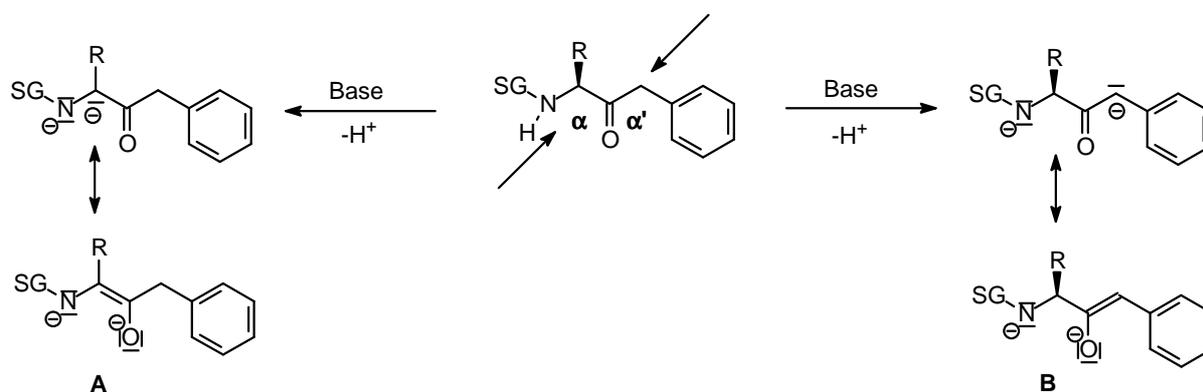


Abbildung 4.5 Röntgenstruktur der Verbindung **42**

4.2.4 Allylierung der α -Aminobenzylketone

Mit den α -Aminobenzylketonen standen besonders interessante Fragestellungen im Raum. Wie verläuft die Enolatbildung bei zwei möglichen Enolisierungszentren? Bildet sich unter den Standard-Enolisierungsbedingungen ein Zink-Chelatkomplex? Hat die ehemalige Aminosäureseitenkette R einen Einfluss auf den stereochemischen Verlauf der Reaktion?

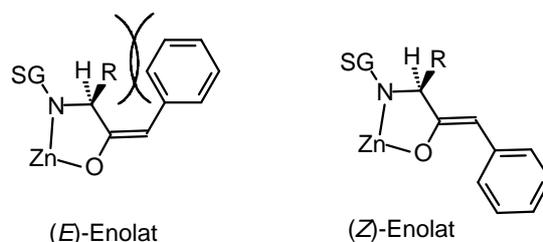
α -Aminobenzylketone besitzen zwei Kohlenstoffzentren, an denen C-Alkylierung stattfinden kann. Es galt nun herauszufinden, inwiefern die Kontrolle der Regioselektivität der Enolisierung möglich ist. Wie in Schema 4.14 beschrieben, kann entweder unter Deprotonierung des α -Zentrums das Enolat **A** entstehen, wodurch die chirale Information verloren geht, oder die α' -Position zum Enolat **B** unter Erhalt des Stereozentrums deprotoniert werden. Durch die Stabilisierung des Enolates in Benzylposition und die sterische Hinderung der α -Position, sollte die Deprotonierung mit starken sterisch anspruchsvollen Basen am α' -C-Atom bevorzugt werden.



Schema 4.14: Regioselektivität der Enolatbildung

Die Enolatgeometrie wird durch komplexe Koordinationseffekte zwischen der Lithiumbase (mit ihren sterisch anspruchsvollen Substituenten), dem Kation und den Heteroatomen des Aminoketons während des Deprotonierungsschrittes bestimmt. Die sterisch anspruchsvollen

Substituenten nehmen dabei die energetisch günstigste Position ein. Im Falle des Aminobenzylketons wird angenommen, dass sich auf Grund der Wechselwirkungen (1,3-Allylspannung) zwischen der Benzylgruppe und dem Aminoalkylrest die weniger gehinderte (*Z*)-Geometrie bevorzugt ausbildet (Abb. 4.6). Wird das Enolat mit einem koordinierenden Metall wie dem Zinkion fixiert, so befindet sich der 5-gliedrige Chelatkomplex mit der Enolatdoppelbindung in einer Ebene.



Schema 4.6: Geometrie der Enolatdoppelbindung

Wird weiterhin angenommen, dass der elektrophile Angriff an das planare Enolat nun von der Seite geschieht, die nicht von der Seitenkette R abgeschirmt ist, würde dies in der bevorzugten Bildung des (*S,R*)-Diastereomeren resultieren (Schema 4.15).

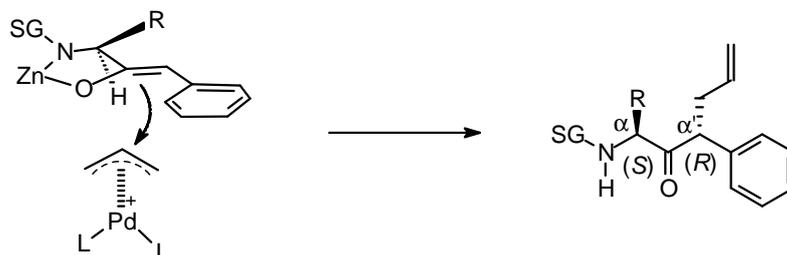
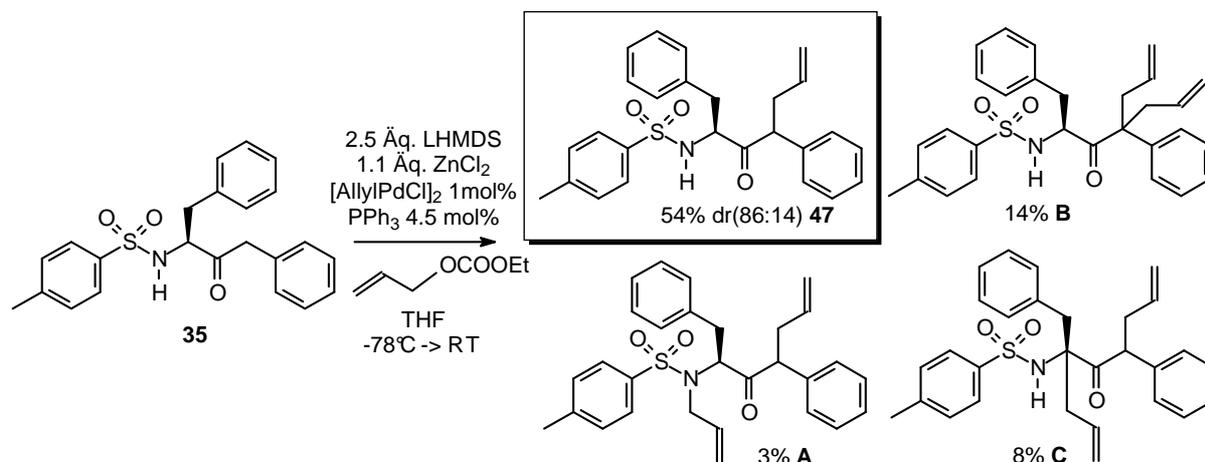


Abbildung 4.15 Angriff des Enolates an Allyl-Pd-Komplex

Im Falle der Palladium-katalysierten Allylierungsreaktion greift das nucleophile Enolat den Allyl-Palladiumkomplex bevorzugt auf der dem Palladium gegenüberliegenden Seite an. Aus den vielseitigen Eigenschaften der Allyl-Pd-Komplexe ergeben sich etliche Möglichkeiten gezielt Chiralitätszentren in Aminoketonderivate einzuführen. Doch zuerst sollte geprüft werden, ob eine induzierende Wirkung der α -Seitenkette auf das α' -Zentrum zu beobachten ist. Dementsprechend wurden zur Enolatbildung die Bedingungen gewählt, die sich schon für die Enolisierung der Aminosäureester und Aminophenylketone (Kapitel 4.2.2) bewährt hatten. Das (*3S*)-1,4-Diphenyl-3-(*N*-tosyl-amino)-2-butanon **35** konnte bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in THF mit Hilfe von 2.5 Äq. LHMDS deprotoniert werden. Durch Zugabe von 1.1 Äq. ZnCl_2 wurde das Lithiumenolat in den Zn-Chelatkomplex überführt. Zur nun folgenden allylischen Alkylierung

wurde 1.0 Äq. unsubstituiertes Ethyl-Allylcarbonat in Anwesenheit von 1.0 mol% $[\text{AllylPdCl}]_2$ und 4.5 mol% Triphenylphosphin (PPh_3) dem Enolat zugeführt.



Schema 4.16: Allylierung des Benzylketons **35**

Die Reaktion lieferte vorwiegend das gewünschte α' -allylierte Produkt **47** (54%) mit einem Diastereomerenverhältnis von 86:14. Außerdem wurden *N*-allyliertes Produkt **A**, doppelt allyliertes Keton **B** sowie α,α' -disubstituiertes Keton **C** in geringen Mengen (siehe Schema 4.16) erhalten. Die beobachtete α -Allylierung zeigte, dass unter den gewählten Reaktionsbedingungen nicht nur ausschließlich α' -Enolat gebildet wurde. Allerdings gelang es durch Zugabe eines unpolaren Lösemittels die α -Allylierung zu unterdrücken und durch Abbruch der Reaktion bei 10°C die Reaktion vollständig (91%) auf das gewünschte α' -Allylprodukt **47** zu lenken (Tabelle 4.12, Eintrag 1). Die hohe Diastereoselektivität (dr 95:5) spricht dafür, dass bei Zusatz von 20% Hexan zum THF die Komplexbildung ungehindert abläuft und eine Seitenketteninduktion den Eintritt des neuen Substituenten steuert.

Tabelle 4.12: Optimierung der Reaktionsbedingungen

Eintrag	Base	Lösemittel	MX_n	Ausbeute 47 (dr)	Nebenprodukte
1	LHMDS	THF, Hexan	ZnCl_2	91% (95:5) ^{a,b}	---
2	Cs_2CO_3	THF, Hexan	ZnCl_2	21% (77:23) ^a	29% A , 15% <i>N</i> -allyl, 5% Edukt
3	$\text{KO}^t\text{-Bu}$	THF	ZnCl_2	13% (88:12) ^a	78% Edukt
4	LHMDS	THF, Hexan	CoCl_2	27% (82:18) ^a	19% A
5	LHMDS	THF, Hexan	NiCl_2	75% (82:18) ^a	15% A (dr 5:1)
6	LHMDS	THF, Hexan	MnCl_2	10% (64:36) ^a	90% Edukt

^a Diastereomerenverhältnisse aus NMR-Spektren bestimmt; ^b HPLC dr 98:2

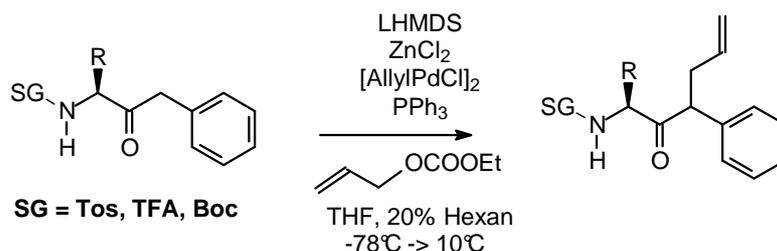
Bei Verwendung von weniger starken Basen wie Cs_2CO_3 oder $\text{KO}t\text{-Bu}$ unter gleichen Bedingungen konnten lediglich 13% bis 21% des gewünschten Produktes **47** mit schlechteren Diastereomerenverhältnissen erzeugt werden (Tabelle 4.12, Eintrag 2 und 3). Alkylierung am α -Kohlenstoff wurde hierbei jedoch nicht beobachtet.

Der Einfluss des Metallsalzes auf die asymmetrische Induktion sollte durch Austausch des ZnCl_2 gegen Co-, Ni- und Mn-Chlorid erforscht werden (Eintrag 4-6). Aus den Experimenten ging hervor, dass lediglich NiCl_2 gute Ausbeuten und eine gute Diastereoselektivität liefert, es jedoch an die stereochemische Induktion wie bei Verwendung des ZnCl_2 nicht heranreicht. (Eintrag 5)

Variation der Schutzgruppen und Seitenkette

Welchen Einfluss die Aminoketonseitenkette R auf die allylische Alkylierung hat, wird in folgendem Abschnitt diskutiert. Die Reaktionen wurden in THF/Hexan durchgeführt und bei 10°C abgebrochen. Grundsätzlich verliefen die Allylierungen der Tosyl- und Boc-geschützten Aminoketone in guten bis sehr guten Ausbeuten unter der bevorzugten Bildung eines Diastereomers (Tabelle 4.13). Die sterisch anspruchsvolleren Seitenketten lieferten Diastereomerenverhältnisse größer 95:5 (Einträge 1, 2, 8 und 9) und selbst die Methylgruppe in Verbindung **49** Stereoisomere im Verhältnis 90:10. Ein deutlicher Einbruch der Diastereoselektivitäten ist bei den TFA-Derivaten zu beobachten (Eintrag 5 und 6). Dies könnte auf eine Racemisierung am α -Zentrum zurückzuführen sein. In allen Fällen wurde auf der HPLC unter Verwendung der chiralen Säule „Reprosil Chiral-NR 8 μm “ zuerst das Hauptdiastereomer und anschließend das Nebendiastereomer eluiert. Dementsprechend ist davon auszugehen, dass eine einheitliche Steuerung durch die (*S*)- α -Stereozentren erfolgt. Die absolute Stereochemie am α' -Kohlenstoff wurde bisher nicht bestimmt.

Wird das α, α' -unsubstituierte Glycin-Keton **39** eingesetzt, wird neben dem α' -Produkt **50** auch das α, α' -disubstituierte Produkt **51** erhalten, welches ebenfalls zugunsten eines Diastereomeren gesteuert wird. Das könnte damit zu erklären sein, dass nach unselektiver Einführung des ersten Zentrums dieses in der Lage ist, das zweite zu dirigieren.

Tabelle 4.13: Allylierung der α -Aminobenzylketone

Eintrag	SG	R (AS)	Produkt	Ausbeute	dr NMR	dr HPLC ^a
1	Tos	Bn (Phe)	47	91%	95:5	98:2
2	Tos	<i>s</i> -Bu (Ile)	48	87%	90:10	97:3
3	Tos	Me (Ala)	49	72%	94:6	90:10
4	Tos	H (Gly)	50	39% (α' -allyliert)	84:16	86:14
			51	30% (α, α' -diallyliert) ^b		
5	TFA	Bn (Phe)	52	68%	58:42	59:41
6	TFA	<i>i</i> -Bu (Leu)	53	78%	57:43	n.d.
7	Boc	Bn (Phe)	54	93%	87:13	88:12
8	Boc	<i>s</i> -Bu (Ile)	55	96%	98:2	97:3
9	Boc	<i>i</i> -Pr (Val)	56	95%	95:5	96:4

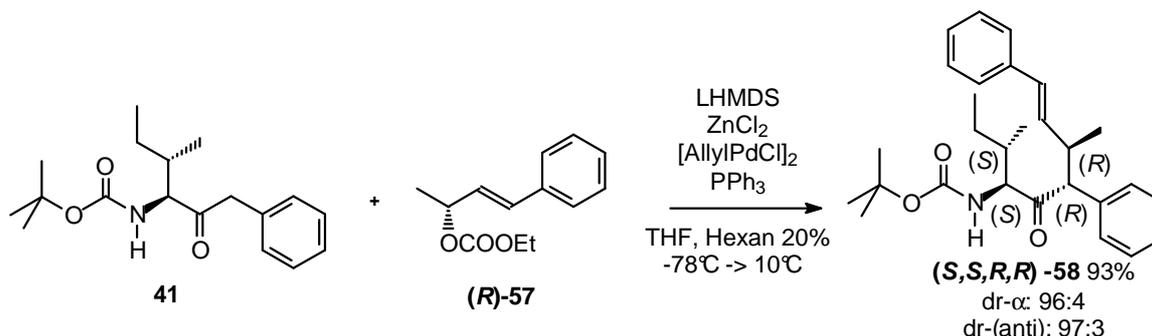
^a isolierte Verbindungen; ^b α, α' -Diallylierung wurde nicht beobachtet.

Einführung verzweigter Seitenketten

Substituierte Allylcarbonate können zum gezielten Aufbau weiterer Stereozentren benutzt werden. Dabei kann der Reaktionsverlauf zusätzlich zur Seitenkettensteuerung durch die Substrat-kontrollierte Induktion bestimmt werden. Dirigiert nach dem oben beschriebenen Modell ein (*S*)- α -Kohlenstoffzentrum bevorzugt die Bildung eines (*S,R*)-Diastereomers, so können chirale Substrate unterstützend ((*R*)-Carbonat, *matched*) oder entgegen ((*S*)-Carbonat, *mismatched*) dieser Steuerung wirken.

Als Allylkomponente wurde das (*R*)-konfigurierte Methyl-phenyl-substituierte Allylcarbonat **57** gewählt, um auf Grund der Konjugation von Aromat und Doppelbindung die Bildung des verzweigten Regioisomeren zu vermeiden. Da mit dem Boc-geschützten Aminoketon **41**

ausgezeichnete Selektivitäten für das unsubstituierte Allylcarbonat erzielt werden konnten, wurde dieses im Folgenden umgesetzt (Schema 4.17).



Schema 4.17: Allylierung mit verzweigtem Substrat

Es entstand ein deutliches Hauptdiastereomer der Verbindung **58** mit 93% Ausbeute, was im Einklang mit den theoretischen Überlegungen steht. Die erwartete Substrat-induzierte Diastereoselektivität (α,α' -Position = *S,R*) (unterstützt durch den Seitenketteneinfluss – *matched*) und die einfache Diastereoselektivität (*anti*) konnten anhand einer Röntgenstrukturanalyse belegt werden (Abb. 4.7).

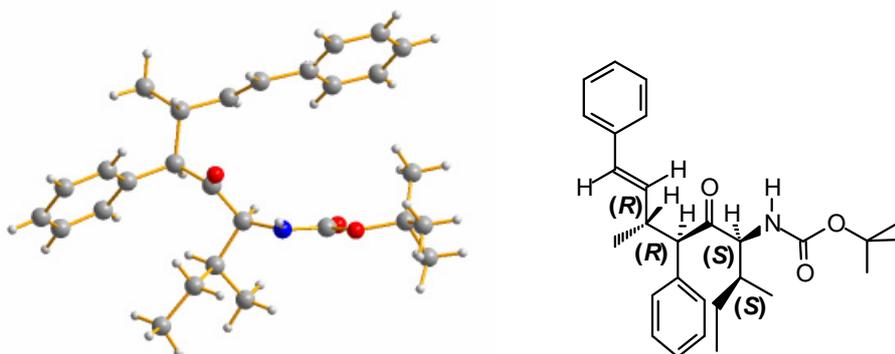
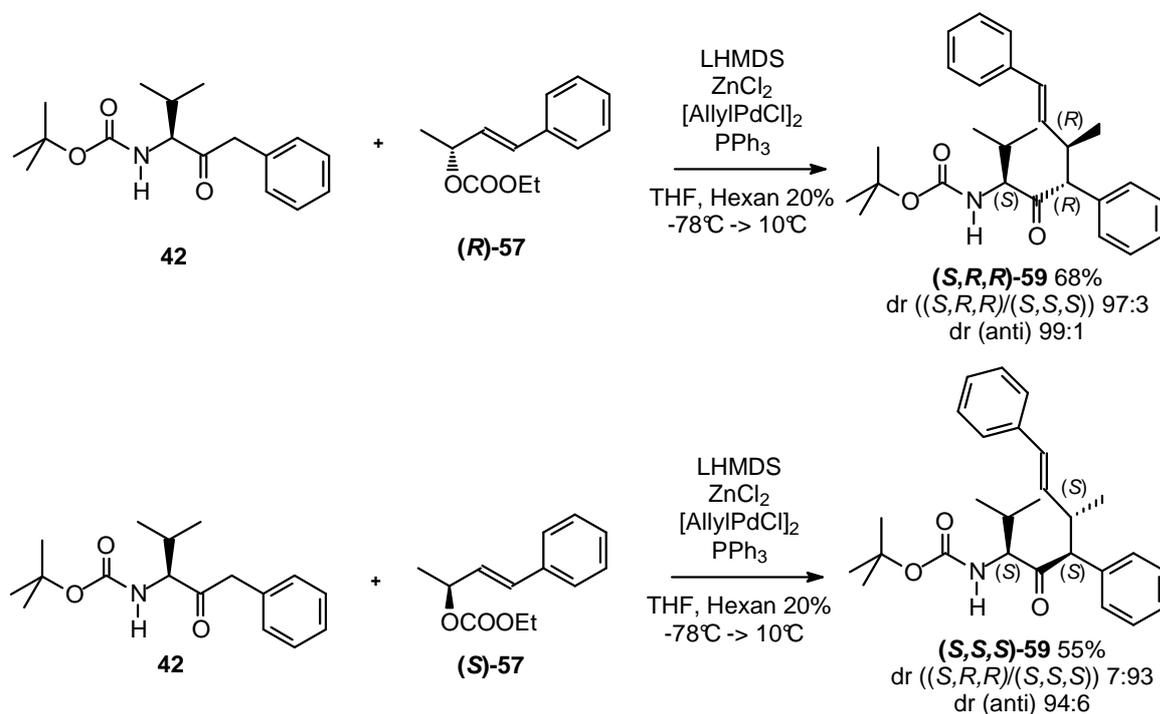


Abbildung 4.7: Röntgenstruktur des allylierten Aminoketons **58**

Inwiefern sich die Diastereoselektivitäten im „matched“ Fall von denen im „mismatched“ unterscheiden, sollte anhand der Umsetzung von Aminoketon **42** mit dem (*R*)- und (*S*)-Carbonat **57** beobachtet werden. Es konnte in beiden Fällen ein Hauptdiastereomer erhalten werden (Schema 4.18). Die chirale Induktion des (*S*)-Carbonats setzt sich mit einem Diastereomerenverhältnis von 93:7 fast vollständig gegen die Seitenkettensteuerung durch. Der Unterschied zum (*R*)-Chiralitätstransfer (dr 97:3 vs. 93:7) kann als schwacher „mismatched“-Effekt gewertet werden. Durch HPLC-Messungen konnten die Ergebnisse aus der NMR-Spektroskopie bestätigt werden (Abbildung 4.8) Die moderaten Ausbeuten für das Allylierungsprodukt sind auf unvollständigen Umsatz zurückzuführen, welcher außerdem

Schwierigkeiten bei der chromatographischen Abtrennung des überschüssigen Carbonats mit sich brachte.



Schema 4.18 Substratkontrollierte asymmetrische Steuerung

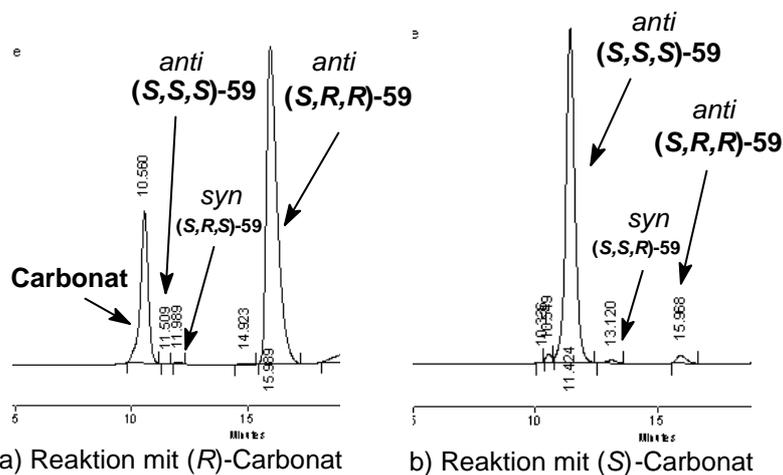
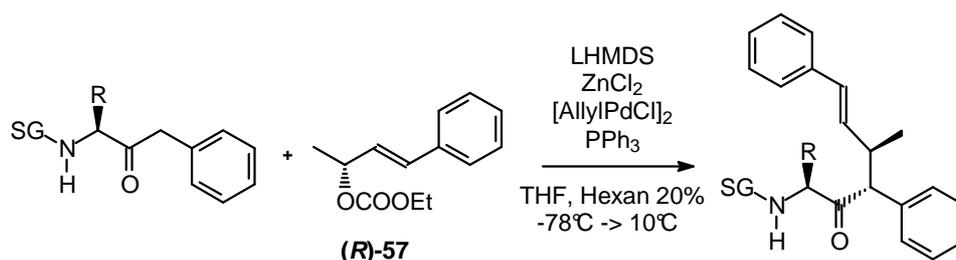


Abbildung 4.8: HPLC-Chromatogramm Substrat-gesteuerter Chiralitätstransfer

Drei weitere Beispiele mit dem verzweigten Allylsubstrat (R)-57 zeigen, dass wie bei den Experimenten mit unsubstituierten Allylderivaten die Boc-geschützten α -Aminoketone sehr gute Selektivitäten liefern, wohingegen die Diastereomerenverhältnisse bei den TFA-geschützten Derivaten **61** und **62** deutlich einbrechen (Tabelle 4.14). (*E/Z*)-Isomerisierung der Doppelbindung wurde in keinem Fall beobachtet.

Tabelle 4.14

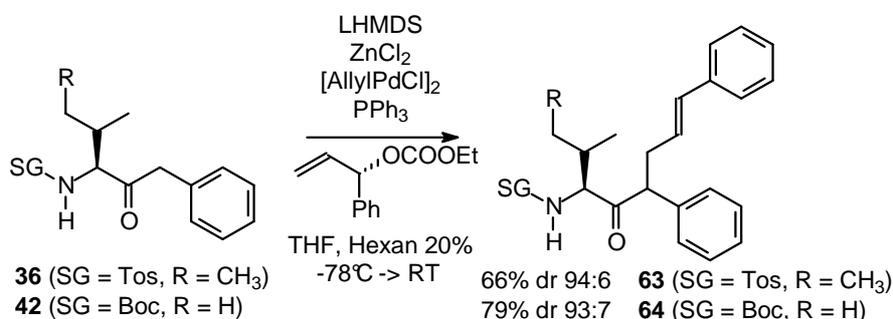


Eintrag	SG	R	Produkt	Ausbeute	dr 1	dr 2
1	Boc	Bn (Phe)	60	50%	98:2 (α) ^a	93:7 (anti) ^a
2	TFA	Bn (Phe)	61	70%	70:30	88:12
3	TFA	<i>i</i> -Bu (Leu)	62	75%	80:20	85:15

^a die Zuweisung der Diastereomerenverhältnisse war durch ein Vergleichsexperiment mit racemischem Carbonat möglich, dr-Werte der TFA-Derivate sind nicht weiter zugewiesen

Untersuchungen zur Regioselektivität

Interessanterweise konnten bei Allylierungsreaktionen mit dem Phenyl-substituierten Carbonat ausschließlich das lineare Produkt **63** bzw. **64** mit sehr guten Diastereoselektivitäten in moderaten bis guten Ausbeuten erhalten werden (Schema 4.19).


 Schema 4.19: Allylierungsreaktionen mit (*S*)-Ethyl-(1-phenyl-2-propenyl)-carbonat

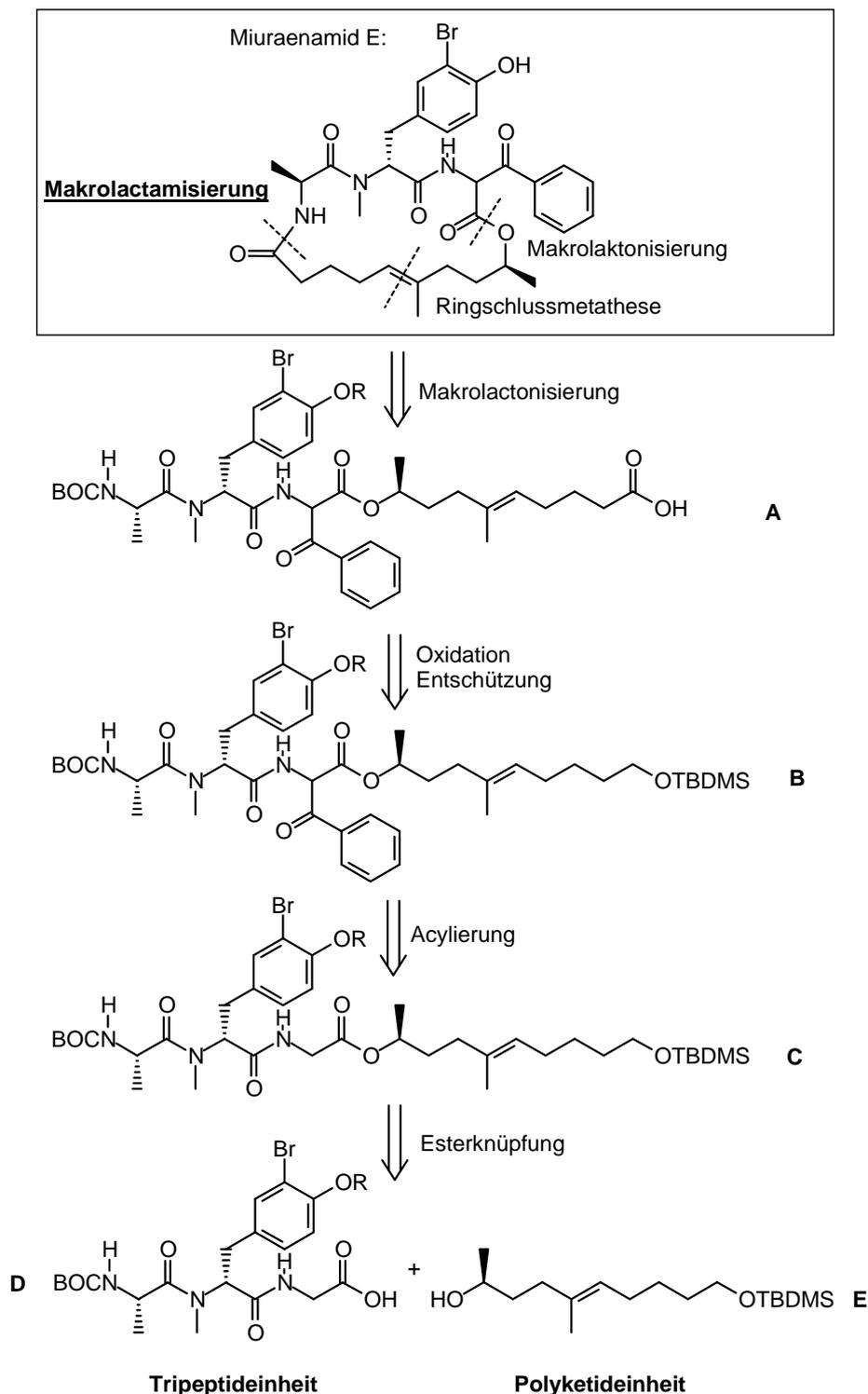
Diese ersten Untersuchungen zur Palladium-katalysierten allylischen Alkylierung an α -Aminobenzylketonen zeigen, dass unter optimierten Reaktionsbedingungen eine hochselektive Einführung einer neuen Seitenkette in α' -Position möglich ist. Einfluss auf den stereochemischen Verlauf der Reaktion kann dabei durch die Steuerung der α -Seitenkette oder durch substratinduzierten Chiralitätstransfer erfolgen. Die guten Ergebnisse geben Anreiz weitere Untersuchungen aufzunehmen.

4.3 **Synthese von Miuraenamid-Derivaten**

Die Bedeutung mariner Cyclodepsipeptide wurde eingehend in Kapitel 2.1 aufgezeigt. Im folgenden Abschnitt werden die Herangehensweise an die Totalsynthese der Miuraenamide beschrieben und die Untersuchungen zur Optimierung einzelner Syntheseschritte dargestellt.

4.3.1 **Retrosynthetische Betrachtung**

Die vorgeschlagene Struktur von Miuraenamid aus ungewöhnlichen Aminosäuren und einer hydrophoben Polyketideinheit bietet verschiedenen retrosynthetischen Ansätzen Freiraum. Beim Betrachten der makrocyclischen Struktur treten drei mögliche Cyclisierungsmethoden hervor. Neben der finalen Reaktion zwischen Polyketidsäure und freiem *N*-Terminus des Alaninbausteins (Makrolactamisierung) und der Makrolactonisierung zwischen dem *C*-Terminus des Tripeptides und dem sekundären Alkohol des Polyketides ist auch die Ringschlussmetathese unter Bildung der Doppelbindung in der Polyketideinheit eine beachtenswerte Variante. In Anbetracht der Instabilität einer freien β -Ketosäure scheidet die Makrolactonisierung aus. Eine spätere Einführung der Benzoylgruppe in den Makrocyclus wäre eventuell möglich, könnte aber zu Racemisierungsproblemen durch den Einsatz starker Basen führen und wurde hier nicht weiter verfolgt. Eine Ringschlussmetathese mit verzweigten Doppelbindungen ist einerseits nur mit teuren Katalysatoren in guten Ausbeuten verfügbar und andererseits besteht die Gefahr, dass das Produkt als nicht trennbares Gemisch von (*E/Z*)-Isomeren anfällt.⁸³ Dieser Aspekt drängt den Vorteil des hochmodularen und flexiblen Aufbaus der Polyketideinheit über die Metathese in den Hintergrund. Letztendlich schien die Makrolactamisierung die Methode der Wahl zu sein. Die primäre, lineare und frei bewegliche Säure am Polyketid und das primäre Amin an der Peptideinheit lassen einen racemisierungsarmen ungehinderten Ringschluss erwarten (Schema 4.20). Eine Cyclisierung innerhalb des Peptidbausteins ist nicht empfehlenswert, da es durch sterische Hinderung (z.B. durch eine *N*-Methyl-Gruppe) und die reduzierte Nucleophilie am *N*-Terminus zu langen Reaktionszeiten kommt und sich dadurch die Racemisierungsgefahr erhöht.



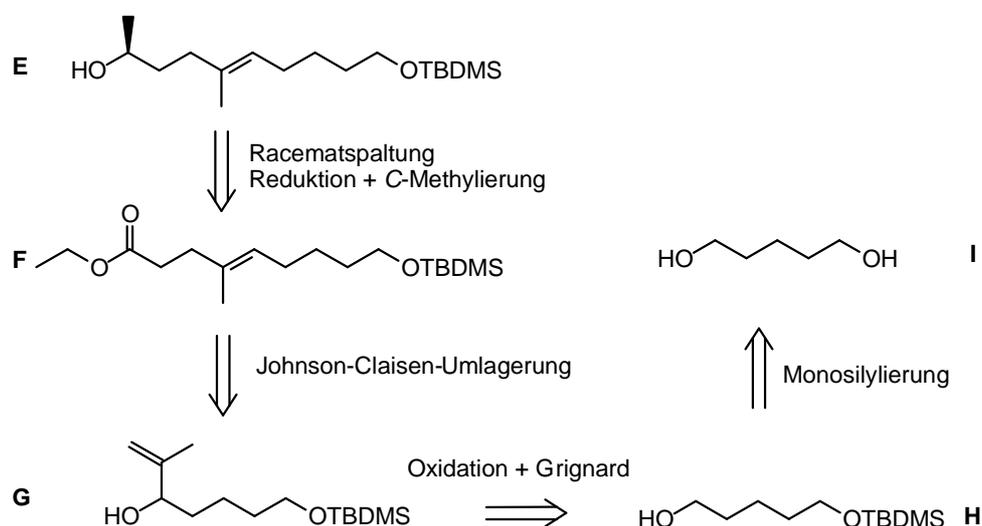
Schema 4.20: Retrosynthese von Miuraenamid E

Die Cyclisierungsvorstufe **A** ist durch die milde Jones-Oxidation und die vorangestellte Entschützung des Silylethers **B** zugänglich. (Sollte die Oxidation an dieser Stelle keine ungewünschten Nebenreaktionen verursachen, so können hier aufwendige Schutzgruppenstrategien zur Synthese der Säure zu einem früheren Zeitpunkt eingespart werden). Das Zwischenprodukt **B** kann durch gezielte Acylierung des Tripeptidesters **C** erhalten werden,

welcher wiederum durch Veresterung der Tripeptideinheit **D** mit dem Polyketid **E** hergestellt werden kann.

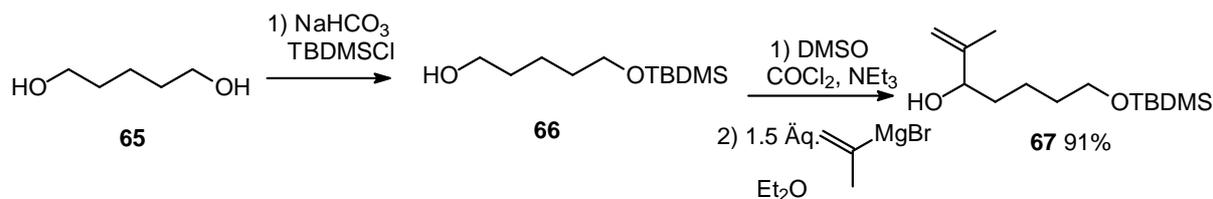
4.3.2 Synthese der Polyketideinheit

Enzymatische Racematspaltung macht den gewünschten Polyketidbaustein **E** in enantiomerenreiner Form zugänglich (Schema 4.21). Zuvor wird Ester **F** zum Aldehyd reduziert, der durch Grignard-Addition in den racemischen sekundären Alkohol **E** überführt wird. Durch eine Orthoester vermittelte Johnson-Claisen Umlagerung kann **F** aus dem Allylalkohol **G** synthetisiert werden. Dieser wird ausgehend vom monogeschützten Diol **H** durch eine Oxidations-C-Alkylierungssequenz gewonnen. Silylether **H** ist auf den Grundbaustein **I** zurückzuführen.



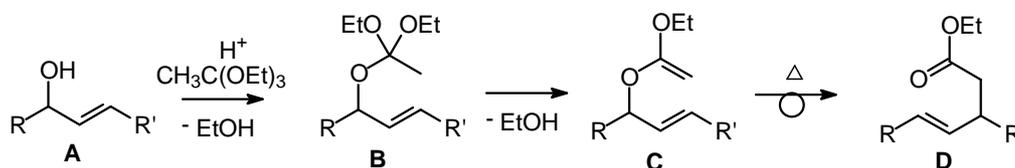
Schema 4.21: Retrosynthese der Polyketideinheit

Ausgehend vom symmetrischen 1,5-Pentandiol **65** konnte nach Deprotonierung durch Natriumhydrogencarbonat und Silylierung in Anwesenheit von einem Äquivalent *t*-Butyldimethylchlorsilan (TBDMSCl) das monogeschützte Diol **66** in quantitativer Ausbeute erhalten werden (Schema 4.22). Selektive Oxidation eines Alkohols zum Aldehyd kann bekanntlich durch die milde Swern-Oxidation erreicht werden.⁸⁴ Da sich der entstandene Aldehyd bei der chromatographischen Reinigung zu zersetzen schien und die Analyse des Rohproduktes nur vernachlässigbare Verunreinigungen zeigte, wurde dieser nicht weiter aufgereinigt, sondern nach der Extraktion aus dem Reaktionsgemisch sofort in einer Grignard-Reaktion mit Isopropenylmagnesiumbromid umgesetzt. Nach dieser Oxidations-C-Methylierungskaskade konnte der Allylalkohol **67** in einer Ausbeute von 91% über zwei Stufen isoliert werden.



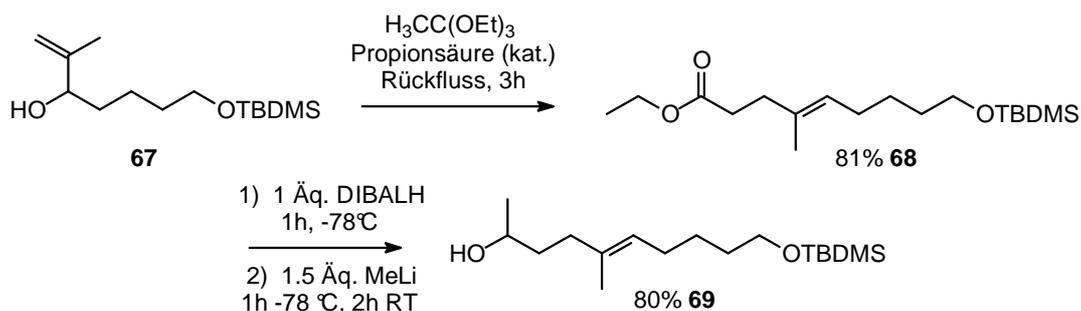
Schema 4.22: Synthese der Umlagerungsvorstufe

Für die Darstellung der methylsubstituierten internen Doppelbindung im lipophilen Teil des Naturstoffes konnte auf die elegante Johnson-Orthoesterumlagerung zurückgegriffen werden (Schema 4.23). Sie macht es möglich Allylalkohol **A** mit Ethylorthoacetat säurekatalysiert in entsprechenden Orthoester **B** zu überführen, welcher dann zum Ketenacetal **C** zerfällt und unter Wärmeeinwirkung eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung durchläuft. Dies ermöglicht einen schnellen Zugang zu γ,δ -ungesättigten Carbonsäureestern (**D**) (Schema 4.23).⁸⁵



Schema 4.23: Johnson-Orthoesterumlagerung

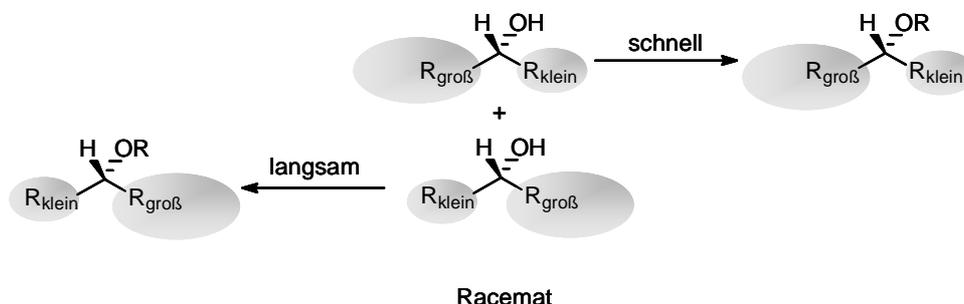
Das verzweigte Allylderivat **67** konnte somit in einer Ausbeute von 81% zum ungesättigten Ester **68** umgesetzt werden (Schema 4.24). Anschließend erfolgte die Reduktion des Esters mit DIBALH, welche innerhalb einer Stunde vollständig war. Problematisch ist die Geschwindigkeit, mit der das Reduktionsmittel zugegeben wurde. Bei zu schnellem Zutropfen entstand neben dem gewünschten Aldehyd zu 10-20% auch der primäre Alkohol. Dies konnte durch Verwendung einer Spritzenpumpe reguliert werden, durch die eine kontinuierliche Zugabe über 30 Minuten möglich war. Der Aldehyd sollte wegen seiner Instabilität nicht weiter aufgereinigt werden. Um den sekundären Alkohol in das Molekül einzuführen, wurde der Aldehyd deshalb *in situ* mit Methylolithium bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ umgesetzt. Zur optimalen Trennung des Produktes von den Aluminiumsalzen wurde das Reaktionsgemisch mehrere Stunden mit Taträt gerührt, wodurch sich Komplexe bildeten, die nun einfach in der wässrigen Phase gelöst werden konnten. Der langkettige Alkohol **69** wurde durch die Reduktions-Methylierungssequenz in einer Ausbeute von 80% erhalten.



Schema 4.24: Synthese des sekundären Alkohols

Für den nächsten Schritt konnte auf das Prinzip der enzymatisch kinetischen Racematspaltung zurückgegriffen werden. Hierbei können enantiomere Alkohole mit unterschiedlich großen Resten voneinander getrennt werden. Man macht sich die enantioselektive Veresterung sekundärer Alkohole zum Acetat durch Novozym[®] 435 zunutze. Bei diesem Enzym handelt es sich um eine Lipase aus der Hefe *Candida antarctica*, die zur besseren Handhabung auf einem Polymer immobilisiert wurde. Es ist somit möglich das Enzym durch Filtration vom Reaktionsgemisch zu entfernen, es nach gründlichem Waschen mit Ether wieder zu verwenden und die Reaktion im organischen Medium und auch bei höheren Temperaturen durchzuführen.⁸⁶

Der stereochemische Ausgang der Reaktion kann durch die Regel von Kazlauskas vorausgesagt werden (Schema 4.25). Dieser stellte durch empirische Studien fest, dass zwei enantiomere Alkohole sich in Abhängigkeit vom sterischen Anspruch der Seitenketten unterschiedlich schnell mit dem Acylierungsmittel umsetzen. Sobald die Reste ausreichend verschieden groß sind, passt nur einer der beiden Enantiomere in die Enzytasche und kann somit schneller oder ausschließlich reagieren.⁸⁷

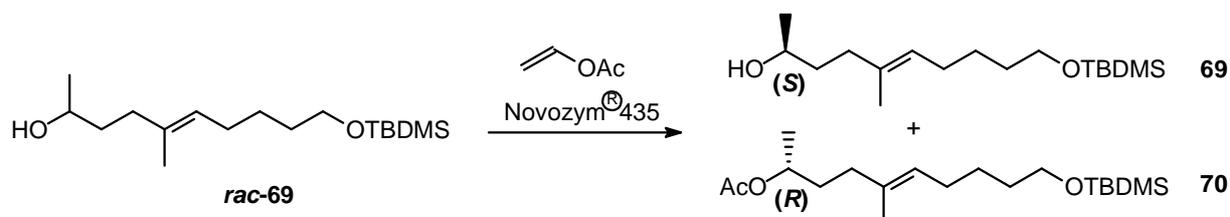


Schema 4.25 Kazlauskas-Regel

Der Größenunterschied der beiden Alkoholreste war im Falle des Polyketides **69** ausreichend groß, um eine gute Trennung zu erwarten. Das (*R*)-Derivat sollte sich dabei vollständig zum Acetat umsetzen. Dazu wurde das Racemat in Vinylacetat gelöst und in Anwesenheit von

Novozym(R) 435 mehrere Stunden geschüttelt. Nach 36 Stunden konnte vollständiger Umsatz eines einzigen Enantiomers zum Acetat **70** über GC/HPLC-Analyse beobachtet werden (Tabelle 4.15). Ein vorzeitiger Abbruch der Enzymreaktion nach 24 Stunden zeigte unvollständigen Umsatz, wohin gegen eine längere Behandlung über 48 Stunden die zusätzliche Acylierung geringer Mengen des (*S*)-Alkohols nach sich zog.

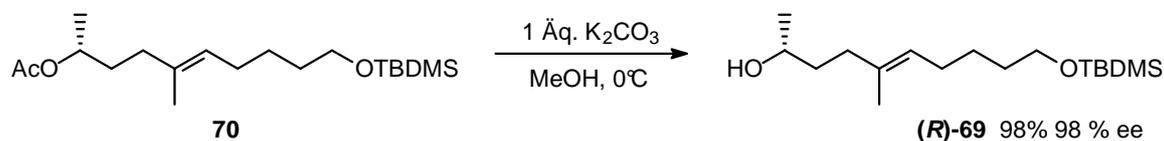
Tabelle 4.15: Enzymatische Racematspaltung



Zeit	(<i>S</i>)-Alkohol 69 (<i>ee</i>) ^a	(<i>R</i>)-Acetat 70 (<i>ee</i>) ^b
24 h	50% (95%)	47% (> 99%)
36 h	49% (99%)	50% (> 99%)
48 h	42% (> 99%)	49% (94%)

^a HPLC-Analyse ^b GC-Analyse

Das (*R*)-Enantiomer (**R**)-**69** konnte durch Spaltung des Acetats **70** mit K₂CO₃ in 98% Ausbeute unter Bewahrung der chiralen Information erhalten werden (Schema 4.26). Das unerwünschte Enantiomer wurde später (Kap. 4.3.4) zur Untersuchung der Knüpfungsbedingungen mit der Peptideinheit eingesetzt.

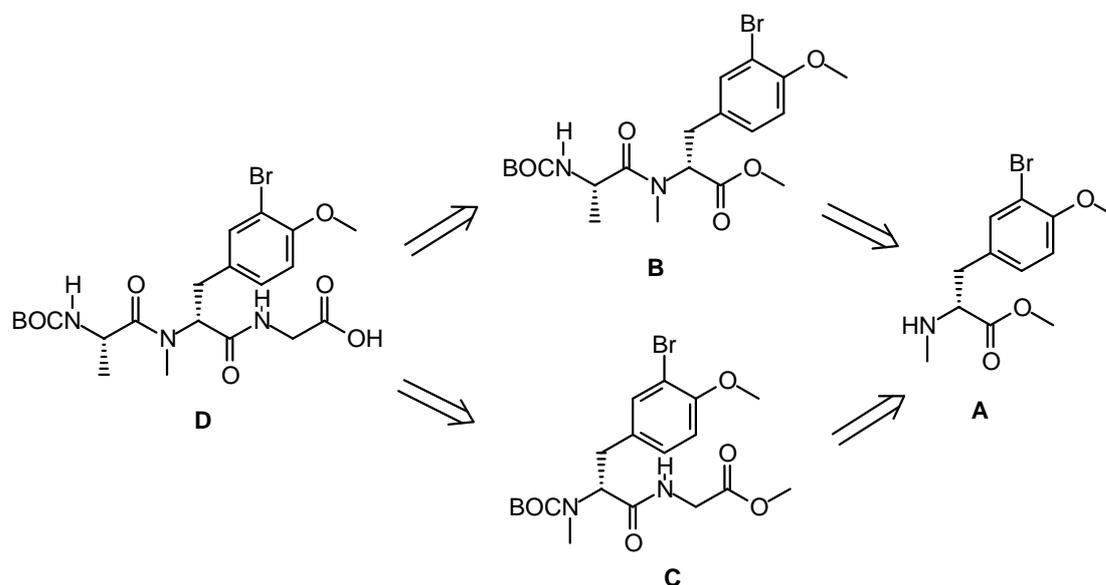


Schema 4.26: Spaltung des Acetats

4.3.3 Synthese der Tripeptideinheit

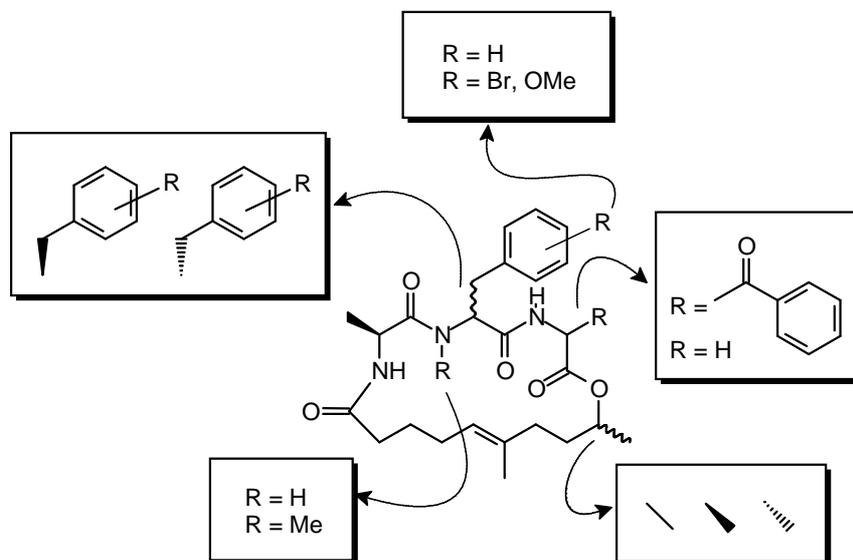
Der Aufbau des benötigten Tripeptides **D** (Schema 4.27) sollte durch gängige Knüpfungsmethoden realisiert werden. Dabei wurden zwei Synthesewege verfolgt, die zum

einen über das Alaninyl-(*N*-methyl)aminosäuredipeptid **B** und zum anderen über den (*N*-Methyl)-tyrosyl-glycinester **C** als Zwischenstufe verlaufen, die ausgehend von der modifizierten Aminosäure **A** synthetisiert werden konnten. Da die Vielzahl der Hydroxy-Schutzgruppen im Verlauf der Synthese zu Problemen führen könnte, wurde die phenolische OH-Gruppe in den Methylether überführt.



Schema 4.27: Retrosynthese Tripeptid

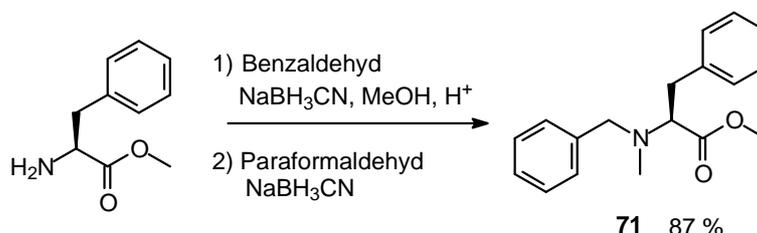
Um die Reaktionsbedingungen der verschiedenen Schlüsselschritte ausreichend optimieren zu können, wurden neben den Bromtyrosinderivaten einige vereinfachte Naturstoffanaloga hergestellt (Schema 4.28). Der Einfluss der *N*-Methylgruppe an der mittleren Aminosäure wurde ebenso untersucht wie die Auswirkungen der Acyleinheit oder der Substituenten am Aromaten auf nachfolgende Reaktionsschritte.



Schema 4.28: Variationen am Miuraenamid

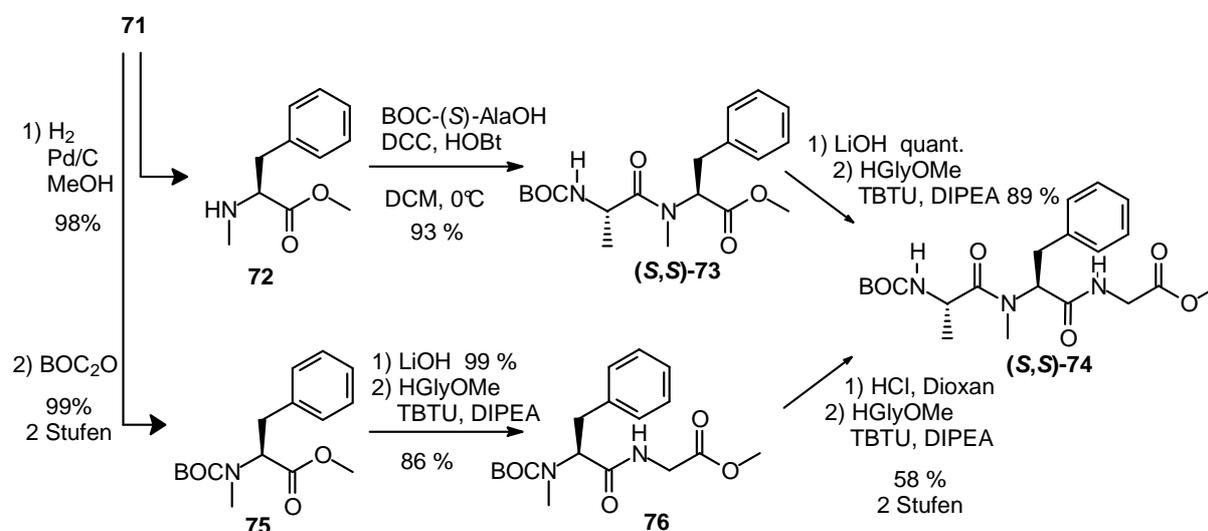
Untersuchungen zur Synthese des Tripeptidbausteins mit Phenylalanin

Für die Synthese des *N*-Methyl-substituierten Tripeptides **74** wurde zunächst der *N*-Benzyl-*N*-methyl-phenylalanin-methylester **71** mit Hilfe der reduktiven Aminierung aus Phenylalanin-methylester dargestellt.⁸⁸ Das *N*-methylierte Produkt **71** konnte in 87% als reines Enantiomer (>99% ee) erhalten werden (Schema 4.29).



Schema 4.29: Reduktive Aminierung

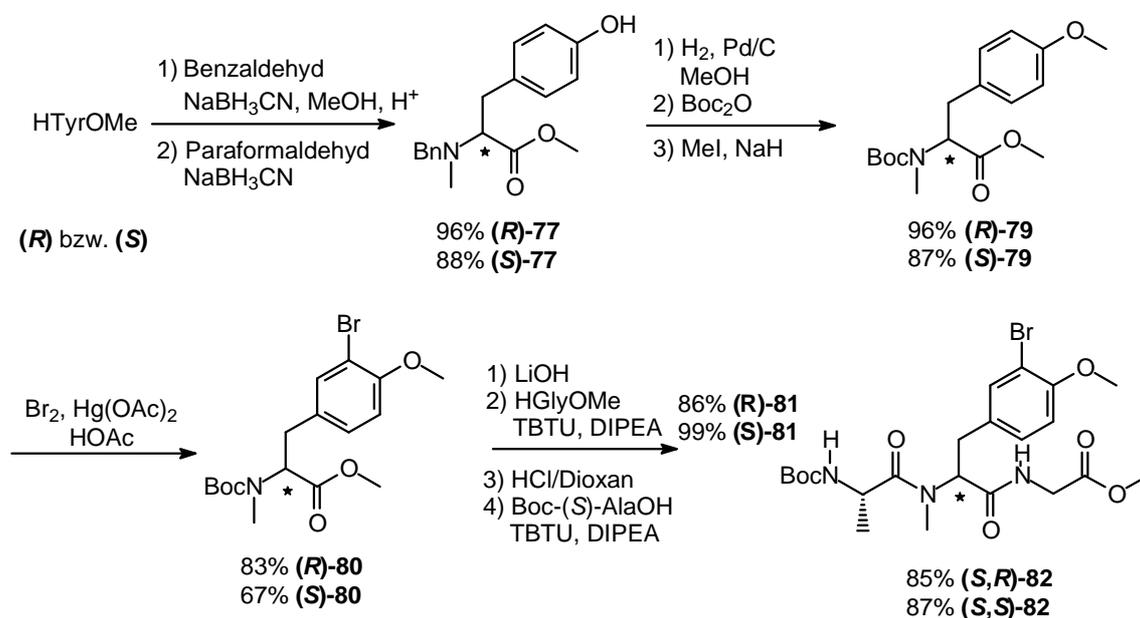
An dieser Stelle bot es sich an, das Benzylderivat **71** durch katalytische Hydrierung in das freie Amin **72** zu überführen und es anschließend mit der Alaninkomponente zu knüpfen. Dieser Syntheseschritt zum Tripeptid **74** verlief zwar in guten Ausbeuten, führte allerdings zur Racemisierung des Produktes (dr 78:22). Obwohl hier ein Schutzgruppen-Schritt eingespart werden konnte, ist der Aufbau des Tripeptides über den konventionellen Syntheseweg zu bevorzugen (Schema 4.30). Dazu konnte die *N*-Benzylgruppe des Phenylalaninderivats **71** hydrogenolytisch gespalten werden und durch anschließende Zugabe von Boc₂O die Aminfunktion erneut geschützt werden (Verbindung **75**). Spaltung des Methylesters und Knüpfung mit Glycin-methylester lieferten die Verbindung **76**. Durch Boc-Entschützung und TBTU-vermittelter ((*O*-(Benzotriazo-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-tetrafluorborat) Kondensation konnte das Tripeptid **74** zu 58% Ausbeute erhalten werden.



Schema 4.30: Synthese der Phenylalanin-Tripeptide

Synthese des Tripeptidbausteins mit Tyrosinderivaten

Analog dieser Synthesestrategie sollte nun der Aufbau der naturstoffanalogen Peptideinheit erfolgen. Das modifizierte Tyrosin macht hierbei den Schlüsselbaustein aus. Sowohl der (*R*)- als auch der (*S*)-Tyrosinmethylester wurden durch reduktive Aminierung und Hydrierung in entsprechende *N*-methylierte Derivate **77** überführt (Schema 4.31). Hydrogenolytische Spaltung, Boc-Schätzung (zu Verbindung **78**) und die Überführung der Hydroxygruppe in den Methylether lieferten die Verbindungen **79**. Die anschließende Bromierung erfolgte mit elementarem Brom in Anwesenheit von Hg(OAc)₂ als elektrophile Aromatensubstitution.⁸⁹ Beide Schritte gelangen in sehr guten Ausbeuten. Mit den darauf folgenden Knüpfungsreaktionen konnte das gewünschte Tripeptid **82** in guten Ausbeuten synthetisiert werden.



Schema 4.31: Aufbau des Bromtyrosintri-peptidbausteins

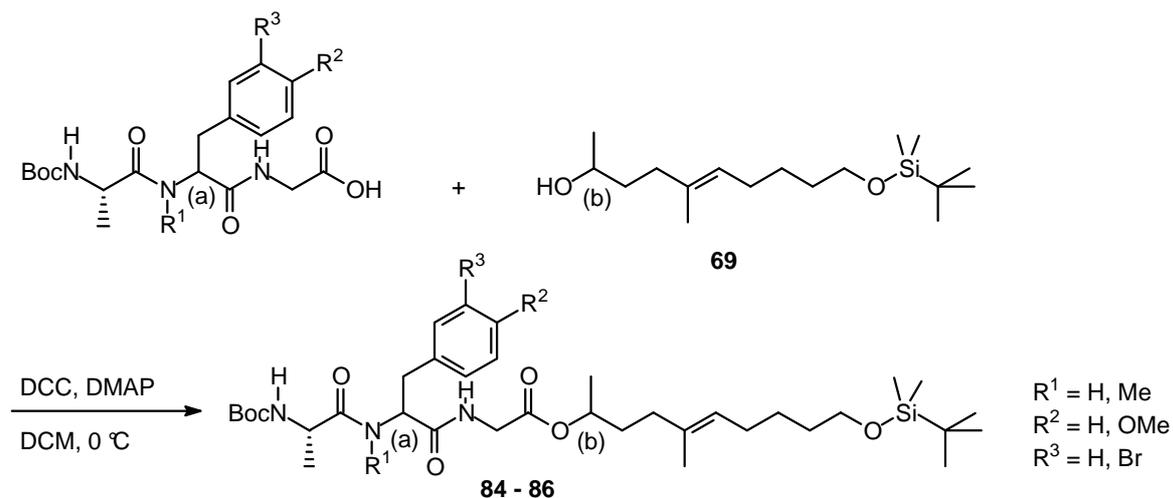
Die Einführung des Broms vor der reduktiven Aminierung wäre prinzipiell durch einen einfachen Bromierungsschritt schon am ungeschützten Tyrosin möglich gewesen, hätte dann aber einer Entfernung der *N*-Benzylgruppe durch katalytische Hydrierung im Wege gestanden. Im Folgenden wurde die Umsetzung der synthetisierten Tripeptide mit dem Polyketid-Alkohol zum Ester untersucht.

4.3.4 Esterknüpfung unter Steglich-Konditionen⁹⁰

Durch Vorversuche an Dipeptid-Polyketidestern stellte sich die Knüpfung unter Steglich-Konditionen (DCC, DMAP in DCM bei 0°C bis RT) als Methode der Wahl heraus. In Abhängigkeit von den Substraten wurden Ausbeuten von 45% bis zu 87% erzielt (Tabelle

4.16). Dabei wurde die Säure mit DMAP in DCM bei 0°C vorgerührt und DCC in fester Form zugegeben. Es wurde in allen Fällen unvollständiger Umsatz des Alkohols beobachtet, was darauf schließen lässt, dass die aktivierte Säure anderweitig abreagiert. Durch Zugabe des Knüpfungsreagens DCC in gelöster Form und langsames Zutropfen konnte für die Ester **85** und **86** ein deutlicher Ausbeuteanstieg erreicht werden.

Tabelle 4.16 Knüpfung der Peptideinheit mit dem sekundären Alkohol



Eintrag	Tripeptid	R ¹	R ²	R ³	(a)	(b)	Produkt	Ausbeute
1	83	H	H	H	(S)	(S)	84	45%
2	74	Me	H	H	(S)	(R)	85	79%
3	74	Me	H	H	(S)	(R)	85	87% ^a
4	(S,S)-82	Me	OMe	Br	(S)	(S)	(S,S,S)-86	55%
5	(S,R)-82	Me	OMe	Br	(R)	(S)	(S,R,S)-86	58%
6	(S,R)-82	Me	OMe	Br	(R)	(S)	(S,R,S)-86	81% ^a

^a DCC gelöst zutropft.

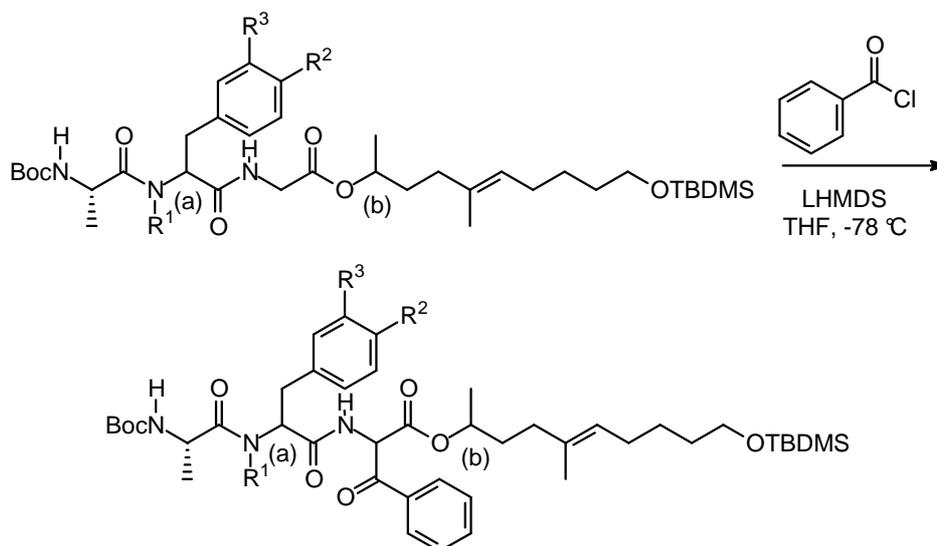
4.3.5 Untersuchungen zur Acylierung

Wie in Kapitel 4.1 beschrieben, konnten erfolgreich Acylierungsreaktionen an Aminosäureestern und Dipeptidestern durchgeführt werden. Günstigerweise lieferten dort die Boc-geschützten Derivate die besten Ergebnisse, so dass über eine Variation der Schutzgruppe nicht nachgedacht werden musste. Die Übertragung der Acylierungsbedingungen auf die Depsipeptide wurde in Vorversuchen an Dipeptid-Polyketidestern optimiert, wobei sich

herausstellte, dass ohne Zusatz von ZnCl_2 höhere Ausbeuten erzielt werden können. Die Verwendung des Benzoylimidalolids hatte keinen signifikanten Effekt, so dass für die Acylierungen Benzoylchlorid eingesetzt wurde.

So konnten die Depsipeptide **85** – **86** mit 4.1 Äq. LHMDS in die Li-Enolate überführt werden, welche anschließend bei -78°C in THF mit 1.1 Äq. Benzoylchlorid versetzt wurden (Tabelle 4.17). Nach 10 min wurde das Reaktionsgemisch hydrolysiert. Es musste besonders darauf geachtet werden, dass bei der Aufarbeitung die organische Phase mehrmals neutral gewaschen wurde. Andernfalls wurde TBDMS-Entschützung beobachtet, die auf die Aufkonzentration von Säureresten beim Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer zurückzuführen ist. Es konnten die acylierten Zwischenstufen **87** – **88** in Ausbeuten von 60 – 66% als Diastereomergemische (dr ca. 1:1) erhalten werden.

Tabelle 4.17 Acylierungsreaktion am Depsipeptid



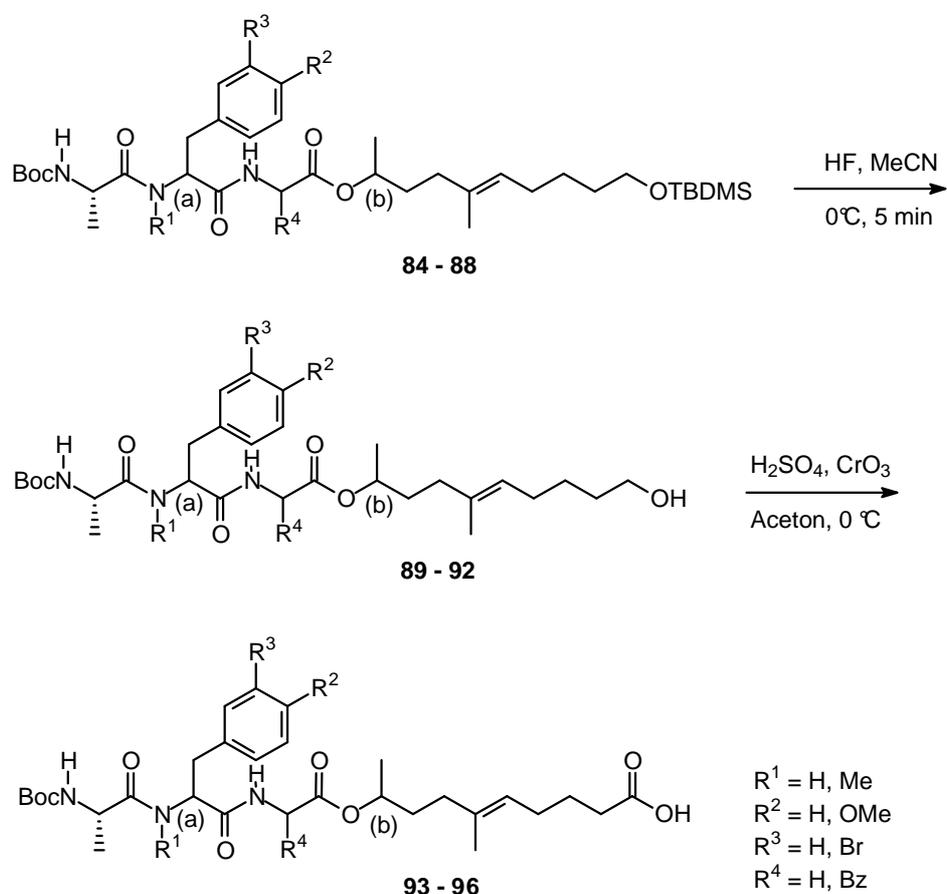
Edukt	R^1	R^2	R^3	(a)	(b)	Produkt	Ausbeute
85	Me	H	H	(S)	(R)	87	63%
(S,S,S)- 86	Me	OMe	Br	(S)	(S)	(R/S,S,S,S)- 88	60%
(S,R,S)- 86	Me	OMe	Br	(R)	(S)	(R/S,S,R,S)- 88	66%

4.3.6 Ringschlussynthese

Ein Cyclisierungsschritt ist dort bevorzugt, wo wenig sterische Hinderung auftritt. Deshalb wurde in Überlegungen zur Retrosynthese (Kapitel 4.3.1) die Knüpfung der Amidbindung zwischen Polyketidsäure und Amino-Gruppe des Alanin-Rests für den Ringschluss gewählt. Zunächst sollten die Cyclisierungsvorstufen durch Entfernen der TBDMS-Schutzgruppe und anschließender Oxidation unter Jones-Bedingungen synthetisiert werden. Fluorwasserstoff (HF) zeigte sich als effektivstes Mittel zur TBDMS-Entschützung (Tabelle 4.18). Mit Tetra-*N*-butylammoniumfluorid (TBAF) konnten zwar ähnlich Ausbeuten erzielt werden, doch die Aufarbeitung bei Einsatz dieses milderer Entschützensreagenz führte zu zeitaufwendigen Problemen bei der Phasentrennung. Bei der Entschützung mit HF musste explizit darauf geachtet werden, dass vor dem Einengen der Produktlösung sämtliches Reagenz durch Waschen mit NaHCO₃-Lösung eliminiert wurde. Anderenfalls konnte partielle Fluorierung der Polyketiddoppelbindung beobachtet werden.

Für die Oxidation der nun freien OH-Funktion wurde die Jones-Oxidation gewählt, die eine saubere Oxidation zur Säure und eine gute Abtrennung der Reagenzien vom Produkt ermöglicht. Dies ist besonders in Hinblick auf die geringen Substanzmengen zu diesem Zeitpunkt der Synthese ein deutlicher Vorteil gegenüber der Swern-Oxidation. Beide Reaktionsschritte führten in nahezu allen Fällen zur Cyclisierungsvorstufe (Verbindungen **93** – **96**) in quantitativen Ausbeuten.

Tabelle 4.18: TBDMS-Entschützung und Oxidation zur Cyclisierungsvorstufe



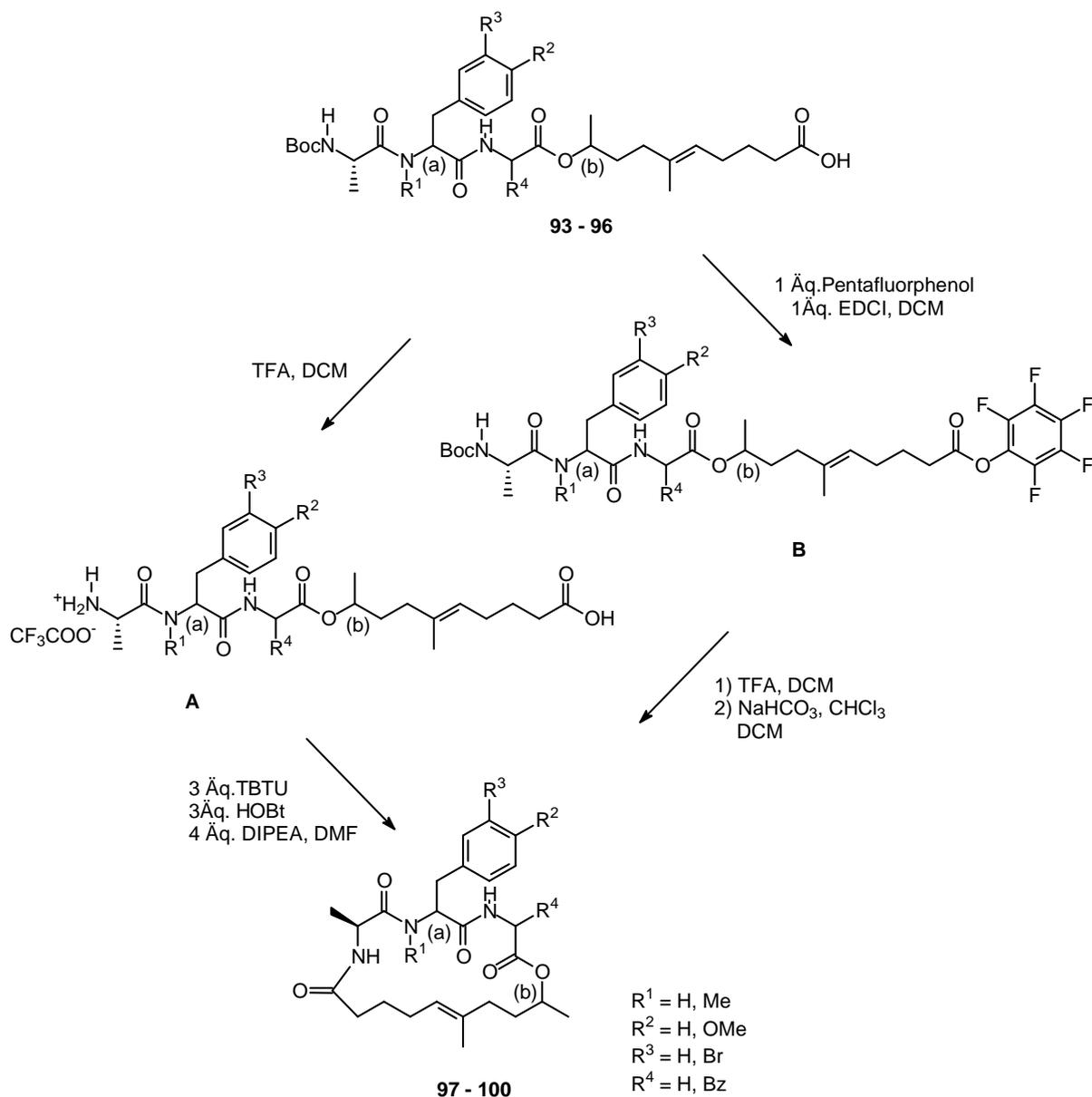
Edukt	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	(a)	(b)	Ausbeute Entschützung	Ausbeute Oxidation
84	H	H	H	H	(S)	(S)	quant. 89	quant. 93
85	Me	H	H	H	(S)	(R)	quant. 90	quant. 94
87	Me	H	H	Bz	(S)	(R)	quant. 91	quant. 95
(R/S,S,S,S)-88	Me	OMe	Br	Bz	(S)	(S)	quant. (R/S,S,S,S)-92	quant. (S,R/S,S,S)-96
(R/S,S,R,S)-88	Me	OMe	Br	Bz	(R)	(S)	99% (R/S,S,R,S)-92	99% (S,R/S,S,R)-96

Der Cyclisierungsschritt sollte über den Pentafluorphenyl-Aktivester (Tabelle 4.19 **B**) verlaufen. Dieser wurde anschließend direkt der *N*-terminalen Entschützung durch TFAOH unterworfen. Das dabei entstandene TFAO⁻-Salz wurde in Acetonitril gelöst und nach dem

Hochverdünnungsprinzip über eine Zeit von mehreren Stunden einem Zweiphasengemisch aus Chloroform und Natriumhydrogencarbonat zugetropft. Die großen Mengen Lösemittel und die Base sorgen dafür, dass nur wenige Moleküle als freies Amin in Lösung vorliegen, so dass die Amidbindung bevorzugt intramolekular gebildet wird. Erste Versuche am unsubstituierten Peptidester **93** lieferten nur geringe Ausbeuten des Cyclisierungsproduktes. Für die *N*-methylierten Depsipeptide **94** und **95** konnten etwas höhere Ausbeuten von 34% bzw. 46% erhalten werden. Daraufhin wurde ein zweiter Ansatz mit TBTU vermittelter Makrolactamisierung verfolgt.⁹¹ Dazu wurde die Boc-Schutzgruppe der Depsipeptid-Säure **95** entfernt und das so erhaltene TFAO⁻-Salz **A** als 0.001 molare Lösung in DMF mit TBTU, HOBt und DIPEA versetzt. Es konnten 69% Cyclisierungsprodukt **99** isoliert werden. Das Brom-(*S*)-Tyrosin-Derivat (*R/S,S,S,S*)-**100** war mit gleicher Methode zu 73% Ausbeute zugänglich. Das Naturstoff-analoge (*R*)-Tyrosin-Depsipeptid (*R/S,R,S,S*)-**100** konnte über den Pentafluorphenylester in 77% Ausbeute erhalten werden. Ein erster Versuch den aromatischen Methylether mit bei -78 °C mit Bortribromid zu spalten, resultierte in einem nicht identifizierbaren Produktgemisch.

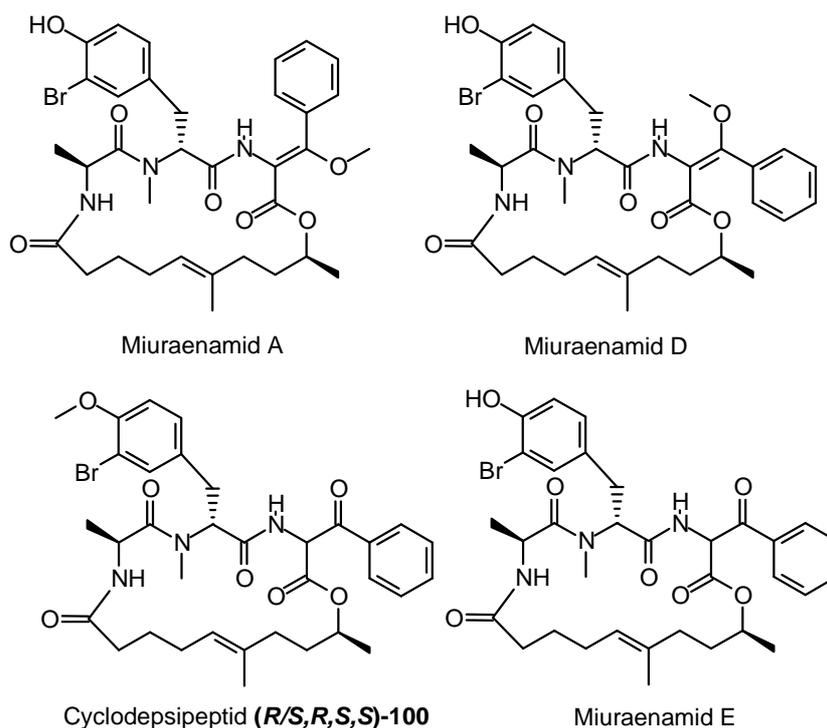
Beide Cyclisierungsverfahren führten zur partiellen Racemisierung während der Makrolactamisierung. So wurde z. B. die diastereomerenreine Säure **93** unter Konfigurationsverlust in das Cyclopeptid **97** mit einem Diastereomerenverhältnis von 67:33 überführt. Auch das 1:1-Gemisch der benzylierten Säure **95** wurde durch Cyclisierung nach der TBTU-Methode partiell racemisiert. Dabei kommt es vermutlich zum Konfigurationsverlust am Alanin-Rest welcher während der Cyclisierung als freies Amin vorliegt.

Tabelle 4.19: Makrocyclisierungen



Edukt	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	(a)	(b)	Methode	Ausbeute
93	H	H	H	H	(S)	(S)	PFP-Ester	12% 97
94	Me	H	H	H	(S)	(R)	PFP-Ester	34% 98
95	Me	H	H	Bz	(S)	(R)	PFP-Ester	46% 99
95	Me	H	H	Bz	(S)	(R)	TBTU	69% 99
(S,R/S,S,S)-96	Me	OMe	Br	Bz	(S)	(S)	TBTU	73% (R/S,S,S,S)-100
(R,R/S,S,S)-96	Me	OMe	Br	Bz	(R)	(S)	PFP-Ester	77% (R/S,R,S,S)-100

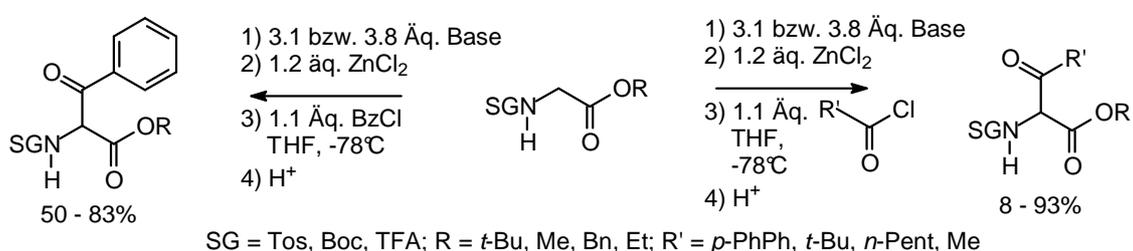
Versuche die Benzoylgruppe mit in den gewünschten Methylenolether zu überführen sind bisher nicht gelungen. Somit konnte eine Verbindung (*R/S,R,S,S*)-**100** synthetisiert werden, die sich zum Miuraenamid E (Kapitel 2.1) lediglich durch eine *O*-Methylgruppe am Aromaten unterscheidet (Schema 4.32). Synthetisiertes Tyrosin-Derivat (*R/S,R,S,S*)-**100** besitzt dieselbe Masse wie Miuraenamid A und D und ist somit Konstitutionsisomer. Die deutlich höhere fungizide Wirkung der Miuraenamide mit Phenyl-substituierter Methoxyacrylat-Einheit gibt Anreiz, die Synthese der Miuraenderivate A – C in zukünftigen Forschungsvorhaben zu realisieren.



Schema 4.32 Cyclodepsipeptid (*R/S,R,S,S*)-**100** im Vergleich zu Miuraenamid A, E und D

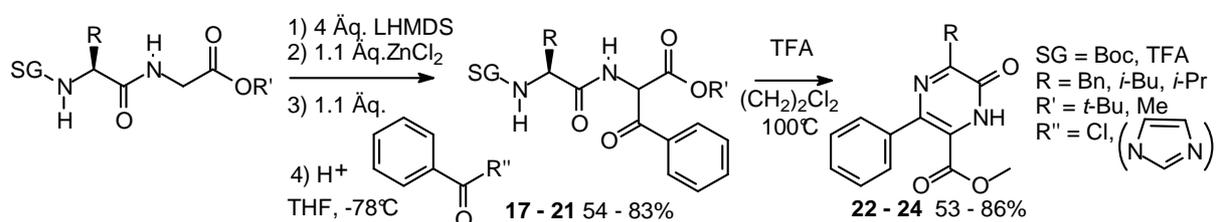
5 Zusammenfassung

Fortschritte in Naturstoffsynthese und Wirkstoffforschung wecken immer wieder den Bedarf an unnatürlichen Aminosäuren. In der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Uli Kazmaier konnten in der Vergangenheit bereits verschiedene Methoden zur Synthese funktionalisierter Aminosäuren entwickelt und erfolgreich in Totalsynthesen angewendet werden. Das erste Ziel der vorliegenden Arbeit bestand in der selektiven Einführung einer Acylfunktion in α -C-Position von Glycinestern. Nach Optimierung der Reaktionsbedingung und Schutzgruppen-Variation konnten Acylierungen mit Benzoylchlorid mit bis zu 83% Ausbeute durchgeführt und *p*-Phenyl-benzoyl-, Caproyl-, und Pivaloyl-substituierte Glycinester mit Ausbeuten bis zu 93% erhalten werden (Schema 5.1).



Schema 5.1: C-Acylierungen an Glycinestern

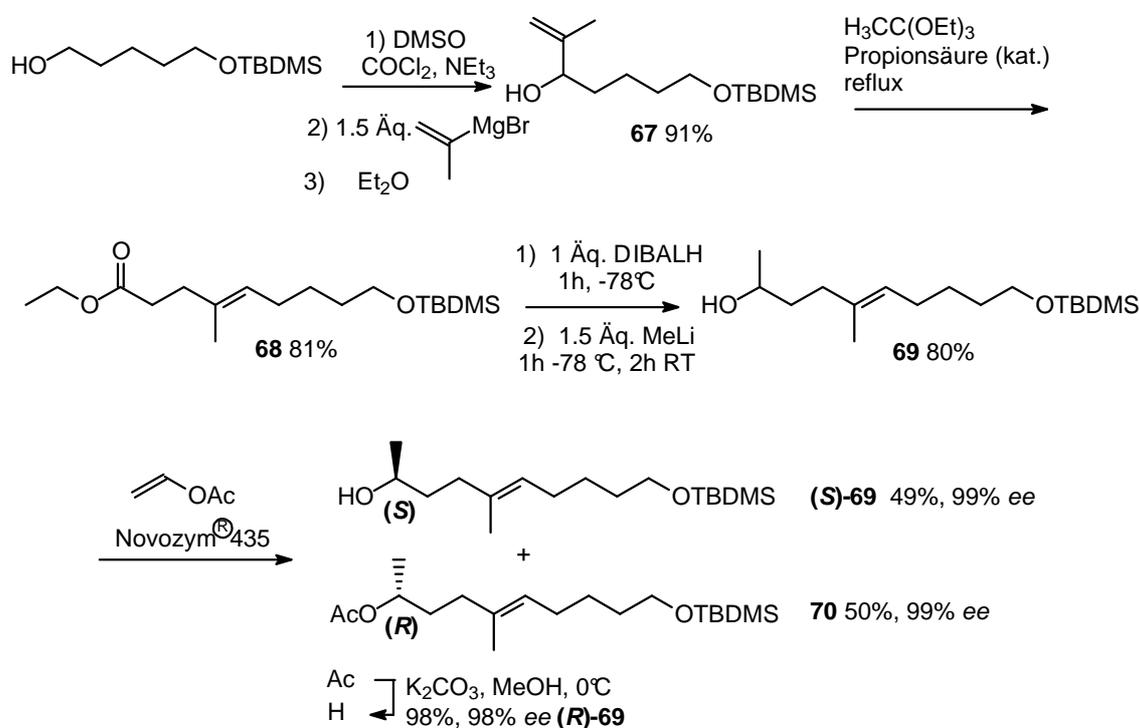
Aufbauend auf diesen Resultaten gelang die Synthese Keto-funktionalisierter Dipeptide (Schema 5.2). Der Umsatz von Benzoylchlorid mit Dipeptidglycinesterenolaten ergab die Acyl-Peptide **17** – **21** in Ausbeuten von 54 – 77%, wobei diese durch Verwendung des milderen Benzoylimidazolids auf 83% gesteigert werden konnten. Die Acylierungsreaktion fand Anwendung in der Synthese von Naturstoffderivaten (siehe Kapitel 4.3). Solche Dipeptide konnten nun durch einen einfachen Entschützungs-Cyclokondensierungs-Schritt in die interessanten Pyrazinone **22** – **24** überführt werden.



Schema 5.2: Benzoylierungen an Dipeptiden und Cyclisierung zu Pyrazinonen

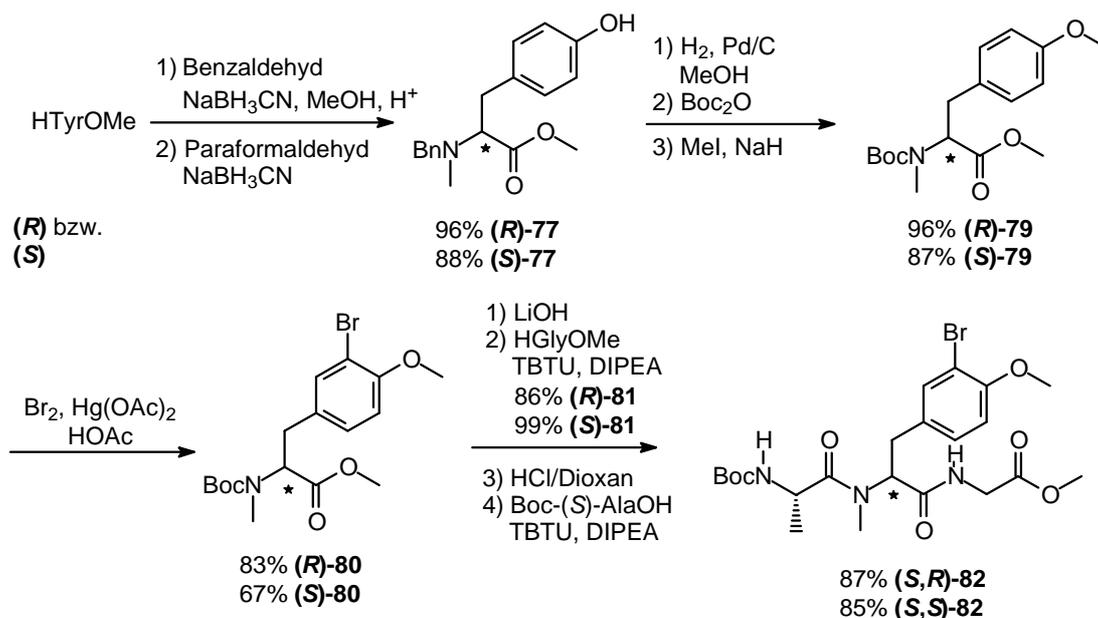
2004 isolierten Izuka und Ojika das halophile Myxobacterium *Paraliomyxa miuraensis* aus küstennahen Bodenproben. Dieser neue Stamm (SMH-27-4) produziert die sogenannten

Miuraenamide, interessante Cyclodepsipeptide, denen eine spezifische fungizide Wirkung nachgewiesen werden konnte. Erste Untersuchungen zur Synthese von Miuraenamidderivaten wurden im Rahmen dieser Arbeit unternommen und sind in Kapitel 4.3 beschrieben. Zunächst gelang die Synthese des Polyketidbausteins ausgehend vom mono-geschützten 1,5-Pentadiol (Schema 5.3). Dieses konnte nach Oxidation zum Aldehyd in einer Grignardreaktion zum Allylalkohol **67** umgesetzt werden, welcher in einer Johnson-Orthoesterumlagerung zum ungesättigten Ester **68** reagierte. Nach einer Reduktions-C-Methylierungskaskade wurde der sekundäre Alkohol **69** als racemisches Gemisch erhalten, welches durch enzymatische Racematspaltung getrennt werden konnte.



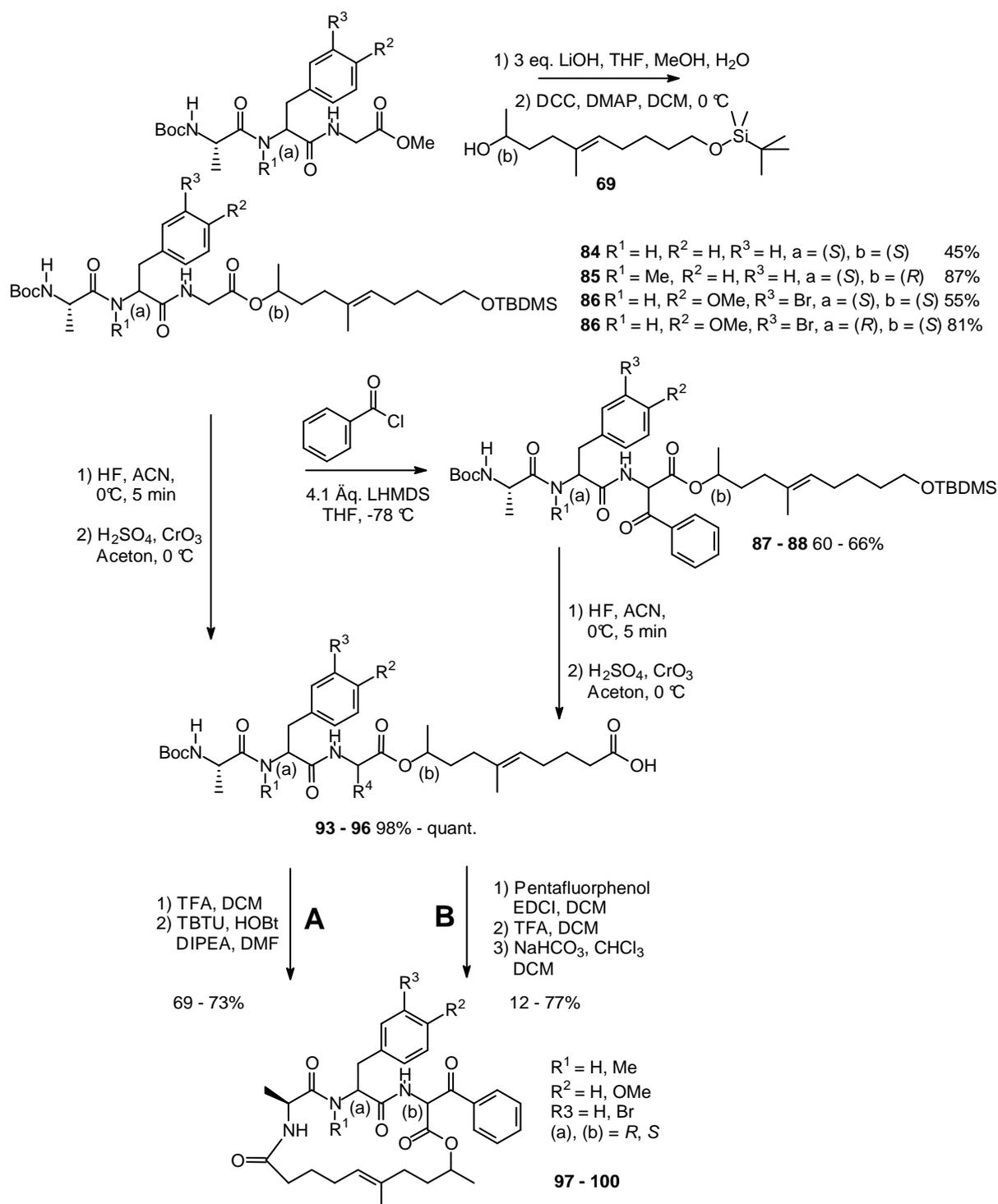
Schema 5.3: Polyketidsynthese

Es wurden vier an der mittleren Aminosäure unterschiedlich substituierte Tripeptideinheiten synthetisiert. (R)- und (S)- Tyrosinmethylester wurden der reduktiven Aminierung, Hydrierung und O-Methylierung unterworfen und durch anschließende Bromierung in die benötigten Brom-Tyrosinderivate **80** überführt (Schema 5.4). Durch gängige Peptidknüpfungsmethoden konnten die Tripeptide **82** sowie zwei weitere Derivate **74** und **83** erhalten werden.



Schema 5.4 Synthese der Brom-Tyrosinotriptide

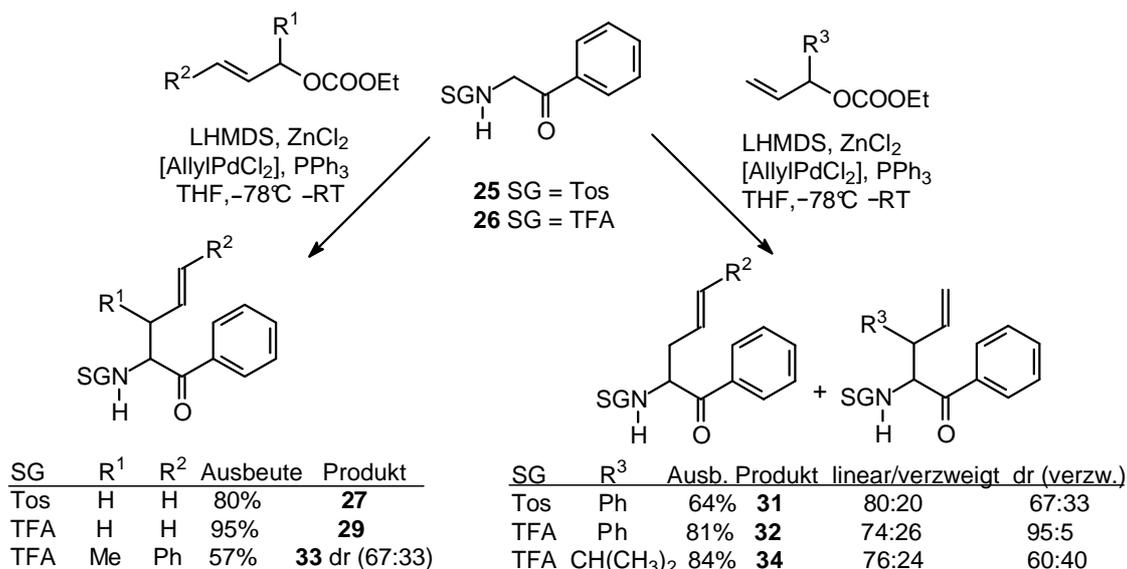
Nachfolgend gelang es, unter Steglich-Konditionen die synthetisierten Molekülfragmente zu Ester **84** – **86** zu verknüpfen, wobei beste Ergebnisse durch langsames Zutropfen des Knüpfungsreagenz erreicht werden konnten (Schema 5.5). An dieser Stelle wurden die Erkenntnisse aus Kapitel 4.1 zur Einführung der Benzoyl-Gruppe an der Glycineinheit verwendet. Die Dipeptide **85**, (*S,S,S*)-**86** und (*S,R,S*)-**86** konnten dazu mit LHMDS in die nucleophilen Esterenolate überführt werden und reagierten mit Benzoylchlorid zu den entsprechenden Oxo-derivaten **87**, (*S,S,S*)-**88** und (*S,R,S*)-**88** in Ausbeuten von 60 – 66%. Anschließend wurden die Tripeptid-Polyketidester an der terminalen Hydroxy-Funktion entschützt und zur Säure oxidiert. Über zwei verschiedene Routen gelang die Makrolactamisierung zu den Miruaenamid-Analoga **97** – **100**.



Schema 5.5: Esterknüpfung, Acylierungsreaktion und Macrocyclisierung

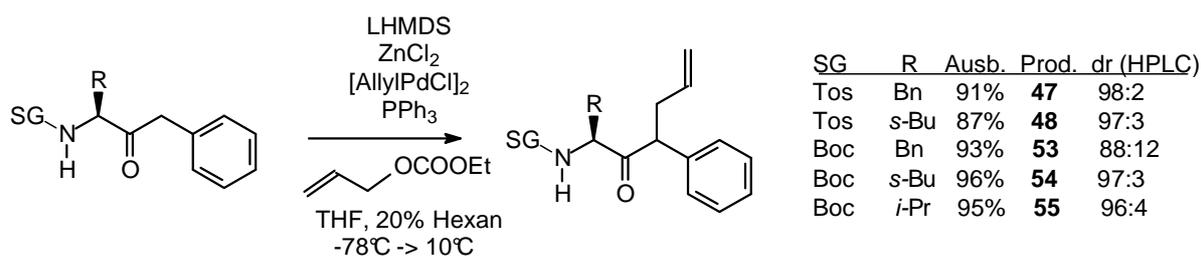
Nach weitreichenden Untersuchungen der Palladium-katalysierten allylischen Alkylierung von chelatisierten Glycinesterenolaten im Arbeitskreis Kazmaier konnten im Rahmen dieser Arbeit erste Erkenntnisse zum Einsatz von α -Aminoketonenolaten als potentielle Nucleophile erhalten werden. Zur Durchführung dieser Reaktion wurde *N*-geschütztes α -Aminophenylketon mit einer starken Base zweifach deprotoniert und mit ZnCl₂ in einen Chelat-

Enolatkomplex überführt. In Gegenwart eines Allylsubstrates, Allylpalladiumchlorid-Dimer als Katalysator und Triphenylphosphan als Ligand konnten unterschiedlich substituierte γ,δ -ungesättigte Aminoketone in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten werden (Schema 5.7) Dabei wurde deutlich, dass der Angriff des η^3 -Allyl-Palladium-Komplexes bevorzugt am weniger substituierten Terminus erfolgt. Für die in geringerem Maße gebildeten verzweigten Allylketone wurden Diastereomerenverhältnisse bis zu 95:5 erhalten.



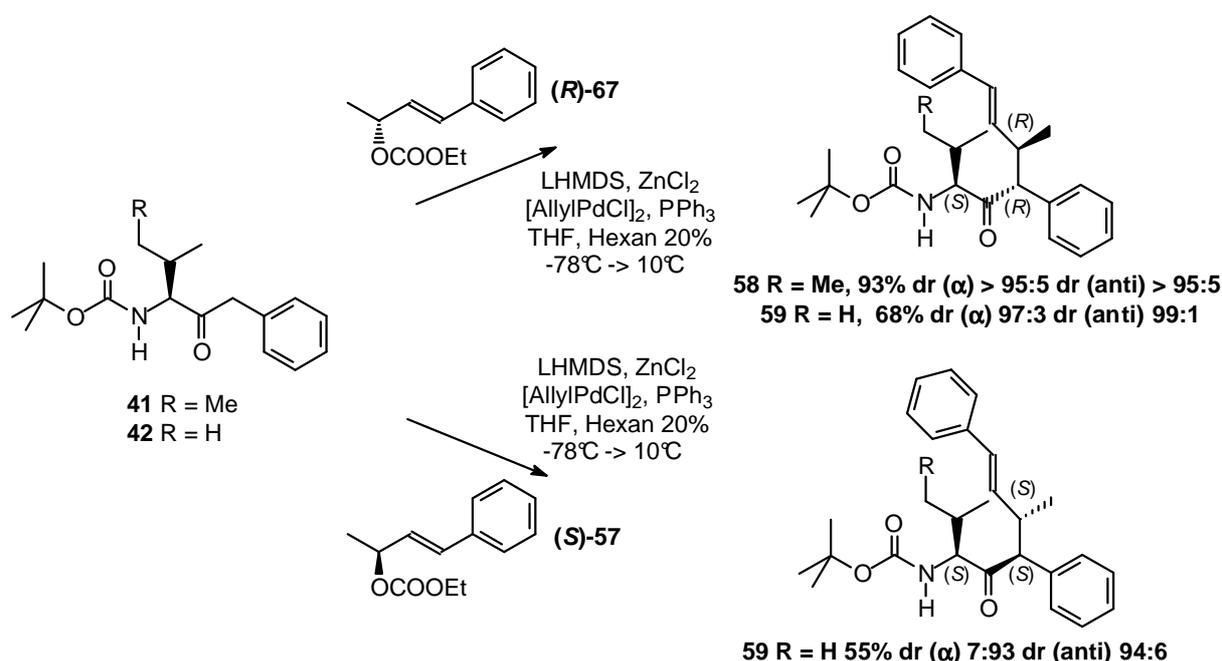
Schema 5.7

α -Aminobenzylketone konnten unter ähnlichen Bedingungen in einer Palladium-katalysierten allylischen Alkylierung umgesetzt werden. Dabei entsteht in benzylicher Position (α' -Position) ein neues Stereozentrum, dessen Konfiguration durch die Enolatgeometrie, die Seitenkette in α -Position und gegebenenfalls durch chirale Information des Substrates beeinflusst wird. Bei Verwendung von einfachem Allylcarbonat konnten die Allylketonderivate mit Ausbeuten von 68 – 96% erhalten werden. Dabei lieferten insbesondere die von Phenylalanin, Isoleucin und Valin abgeleiteten Benzylketone sehr gute Diastereoselektivitäten (Schema 5.8). Diese Ergebnisse zeigten, dass der nucleophile Angriff des Ketonenolates an den Palladiumkomplex bevorzugt von einer Seite erfolgt.



Schema 5.8

Interessante Beobachtungen konnte bei der Umsetzung optisch aktiver, verzweigter Allylsubstrate gemacht werden. Boc-geschütztes Keton **41** lieferte bei der Reaktion mit (*R*)-konfiguriertem Allylcarbonat **57** das Allylketon **58** in einer Ausbeute von 93% mit exzellenten Diastereoselektivitäten (Schema 5.9). Anhand des Valin-analogen Keton **42** konnte gezeigt werden, dass sich auch die chirale Information des (*S*)-Allylsubstrat entgegen der Seitenkettensteuerung mit einem nur schwachen „*mismatched*“-Effekt auf das Produkt **59** übertragen lässt. Dieser Chiralitätstransfer und die gute *anti*-Diastereoselektivität machen somit hochselektive asymmetrische Umsetzungen zu substituierten Benzylketonen möglich.



Schema 5.9

Die Ergebnisse zu den Palladium-katalysierten allylischen Alkylierungen von Aminophenylketonen und Aminobenzylketonen lieferten erste Erkenntnisse zum regio- und stereochemischen Verlauf der Reaktion. Es konnten sowohl durch Seitenkettensteuerung als auch durch Substratkontrolle gezielt neue Stereozentren eingeführt werden. Die Fragen, ob die hierbei getroffenen Annahmen allgemein gültig sind und inwiefern sich diese Beobachtungen auf andere Substrate und Ketonenolate übertragen lassen, bieten interessante Ansatzpunkte für weitere Forschungsvorhaben.

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Angaben

$^1\text{H-NMR-Spektren}$ wurden mit einem 400 MHz-Gerät (Typ *AVII 400*) und einem 500 MHz-Kernresonanzspektrometer (Typ *DRX-500*) der Firma *Bruker* gemessen. Als Lösemittel wurde, soweit nicht anders erwähnt, Deuteriochloroform verwendet. Die Kalibrierung wurde auf das Lösemittel vorgenommen (CDCl_3 ; $\delta = 7.24$). Die Auswertung der Spektren erfolgte nach erster Ordnung mit Hilfe der PC-Software *MestRe-C* (Fa. *Mestrelab Research S.C.*). Bedeutung der Abkürzungen: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, dd = Dublett von Dublett, q = Quartett, sept = Septett, m = Multiplett, sh = Signalhaufen, bs = breites Signal. Die chemischen Verschiebungen sind δ -Werte und werden in ppm angegeben.

$^{13}\text{C-NMR-Spektren}$ wurden ebenfalls mit oben genannten Spektrometern aufgenommen (*DRX 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.

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

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

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 (Modell 341) in einer thermostatisierten ($20^\circ\text{C} \pm 0.1^\circ\text{C}$) 1 dm-Küvette gemessen. Als Strahlungsquelle diente eine Natriumdampflampe ($\lambda = 589$ nm). Die spezifische Rotation ($[\alpha]_D^{20}$) wurde nach Eingabe der Konzentration vom Messgerät berechnet.

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) erfolgte an einem Gerät der Fa. *Shimadzu* (Modell *10A VP*). Als stationäre Phase kamen eine Fertigsäule der Fa. *Trentec Analysetechnik* Gerlingen (*Reprosil 100 Chiral-NR*, 250 x 4.6 mm, Porengröße 10 nm, Korngröße 8 μm) sowie eine *Chiralcel OD-H* (250 x 4.6mm) der Firma *Daicel Chemical Industries* zum Einsatz. Zur Auswertung diente die *Class VP*-Software (*Shimadzu*).

Zur **Gaschromatographie (GC)** wurde der Gaschromatograph *Shimadzu* GC-2010 verwendet. Als stationäre Phase diente eine Chirasil-Dex-CB-Säule (25 m x 25 µm Filmdicke, 0.25 mm Innendurchmesser) der Fa. *Varian*. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe der GC Solution-Software der Fa. *Shimadzu*. Als Trägergas wurde Stickstoff verwendet.

Elementaranalysen wurden an einem Gerät der Firma *Leco* (Modell *CHN900*) 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 95Q*-Gerät der Fa. *Finnigan* aufgenommen (Fragmentierung durch chemische Ionisierung (CI)) oder erfolgten durch Direktinjektion an einem LTQ-Orbitrap Hybrid-FT Massenspektrometer der Fa. *Thermo* ((Elektronenspray-Ionisierung (ESI) im Institut für Pharmazeutische Biotechnologie.

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

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 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
Benzylmagnesiumchlorid	Aldrich
<i>n</i> -Butyllithium (1.6 M in Hexan)	Acros
Chlorameisensäure-ethylester	Aldrich
Diisobutylaluminiumhydrid (1M in Hexan)	Aldrich
4-Dimethylaminopyridin	Fluka
Dimethylformamid (wasserfrei)	Fluka
1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan (99.99%)	Aldrich
Triphenylphosphin	Aldrich
Isopropenylmagnesiumbromid (0.5 M in THF)	Aldrich
Zinkchlorid	Fluka

6.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

Die Herstellung der Säureimidazole aus entsprechenden Säurechloriden und CDI und die Synthese der Allylcarbonate aus Allylalkohol und Chlorameisensäureethylester erfolgten nach Literatur-bekanntem Methoden.⁷¹

AAV 1: Acylierung mit Säurechloriden / Säureimidazoliden

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 3.1 – 3.8 Äq. (bei Dipeptiden 4 Äq.) 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan (HMDS) bzw. *N,N*-Diisopropylamin (DIPA) in absolutem THF (1 ml/mmol) vorgelegt, auf –30 °C gekühlt und langsam 2 – 3 Äq. *n*-Butyllithium-Lösung (1.6 M in Hexan) zugetropft. Die Basenlösung wurde für 15 min bei Raumtemperatur gerührt. In einem weiteren Schlenkkolben wurden 1.2 Äq. ZnCl₂ vorsichtig im Hochvakuum ausgeheizt, nach dem Abkühlen in abs. THF (1 ml/mmol) gelöst und anschließend 1 Äq. des geschützten Glycinderivates zugegeben. Beide Lösungen wurden auf –78 °C gekühlt, letztere *via* Kanüle tropfenweise in die andere überführt und das Gemisch 30 min im Kältebad gerührt. Dem entstandenen Zinkenolat wurden bei –78 °C 1.1 Äq. Säurechlorid bzw. Imidazolid in abs. THF (1 ml/mmol) zugesetzt und 5 min gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit Ether verdünnt, mit 1N KHSO₄-Lösung hydrolysiert und auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und am Rotationsverdampfer eingeengt.

AAV 2a: Synthese der Benzylketone durch Gilman-Reaktion⁸¹

Durch langsames Zutropfen von 4.2 Äq. *n*-BuLi zu einer Lösung aus 4.4 Äq. *N,N,N',N'*-Tetramethylethan-1,2-diamin (TMEDA) in absolutem Toluol (1 ml/mmol) *via* Kanüle unter Stickstoff wurde bei 0 °C eine Lösung von Benzyllithium generiert. Nach 40 min Rühren bei Raumtemperatur wurde 1 Äq. geschützte Aminosäure in abs. THF (1.5 ml/mmol) bei 0 °C langsam zugetropft.

Es wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, dann auf 0 °C gekühlt und die Reaktionslösung mit 10%iger HCl-Lösung versetzt. Im Folgenden wurde die Lösung dreimal mit EE extrahiert, die vereinigte organische Phase mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt.

AAV 2b: Synthese der Benzylketone aus Imidazoliden via Grignardreaktion ⁹²

Herstellung des Imidazolides

Zu einer Lösung aus 1.05 Äq. Carbodiimidazol (CDI) in absolutem THF (1 ml/mmol) unter Stickstoffatmosphäre wurde 1 Äq. Boc-geschützte Aminosäure in abs. THF (3 ml/mmol) über 10 min bei 0 °C zugetropft. Anschließend wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Diethylether und Wasser aufgenommen und die organische Phase zweimal mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wurde am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt eingesetzt.

Grignardreaktion ⁹³

Das Aminosäureimidazolid wurde unter Schutzgas in absolutem THF (7 ml/mmol) gelöst, die Lösung auf 0 °C gekühlt und 2.5 Äq. Benzylmagnesiumchloridlösung (1 M in THF) tropfenweise *via* Kanüle zugegeben. Nach 14 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen, mit 1 N HCl-Lösung angesäuert und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 3: Palladium-katalysierte allylische Alkylierung von Ketonen

Zur Bereitung des Zinkenolates wurden 2.75 Äq. HMDS unter Schutzgas in abs. THF (1 ml/mmol) gelöst, auf -30 °C gekühlt und 2.5 Äq. *n*-BuLi-Lösung (1.6 M in Hexan) langsam zugetropft. Anschließend wurde 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Parallel dazu wurden in einem Schlenkrohr unter Stickstoffatmosphäre 1.1 Äq. ZnCl₂ durch Ausheizen im Vakuum getrocknet, nach dem Abkühlen in THF (1 ml/mmol) gelöst und 1 Äq. des geschützten Aminoketons in THF (bei Benzylketonen 20% Hexan) (2 ml/mmol) zugegeben. Beide Lösungen wurden auf -78 °C gekühlt und die Eduktlösung langsam *via* Kanüle zur Basenlösung zugetropft. Zur vollständigen Chelatisierung wurde 30 min bei -78 °C gerührt.

Zur Herstellung der Katalysatorlösung wurden 1 mol% [AllylPdCl]₂ und 4.5 mol% PPh₃ in abs. THF gelöst und für 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden 1 bzw. 2 Äq. Allylcarbonat zugesetzt und erneut 15 min gerührt. Anschließend wurde die Substratlösung

dem Zinkenolat bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugeführt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt.

Das Gemisch wurde mit Diethylether verdünnt und mit 1 M KHSO_4 -Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde anschließend säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 4: Esterspaltung mit LiOH-Lösung

Ein Äq. des Esters wurde in einem Gemisch aus THF/MeOH (3:1; 8 ml/mmol) gelöst, auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, mit 3 Äq. LiOH in Wasser (2 ml/mmol Ester) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Entschützung (Reaktionskontrolle mittels DC) wurde das Lösemittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Durch Extraktion mit Essigsäureethylester wurde eventuell verbliebenes Edukt in die organische Phase überführt und abgetrennt. Nach Ansäuern der wässrigen Phase mit 1M HCl-Lösung auf pH 2 wurde dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert, die organische Phase über NaSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Produkt wurde anschließend im Hochvakuum getrocknet.

AAV 5a: Boc-Abspaltung mit TFAOH in Dichlormethan

Bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde zu 1 Äq. Boc-geschütztem Peptidderivat ein Gemisch aus Dichlormethan und Trifluoressigsäure (1:1; 10 ml/mmol) zugegeben. Nach beendeter Entschützung (DC-Kontrolle) wurde das Lösemittel entfernt und der Rückstand in NaHCO_3 aufgenommen. Durch Extraktion mit Dichlormethan, anschließendem Trocknen über Na_2SO_4 und Einengen am Rotationsverdampfer konnte das freie Amin erhalten werden.

AAV 5b: Boc-Abspaltung mit HCl/Dioxan

10 Äq. einer 4 M HCl/Dioxan-Lösung wurden bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ zum zu entschützenden Boc-Peptidderivat hinzugegeben. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde das kristalline Hydrochlorid durch Entfernen des Lösemittels am Hochvakuum erhalten.

AAV 5: TBDMS-Spaltung mit HF

Der TBDMS-geschützte Alkohol wurde in Acetonitril (5 – 10 ml/mmol) gelöst und bei 0 °C mit 48%iger aq. Fluorwasserstoffsäure (0.3 ml/mmol) versetzt. Nach 5 min wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung neutralisiert und mit Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen mit Na₂SO₄ wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt unter Hochvakuum getrocknet.

AAV 6: Jones-Oxidation zur Säure

Jones-Reagenz (3 M): 100 mg CrO₃, 291 µl H₂O, 84 µl H₂SO₄ (konz.)

In Aceton (7 ml/mmol) wurde 1 Äq. Alkohol gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach langsamen Zutropfen von 2.5 Äq. Jones-Reagenz wurde 10 min bei 0 °C gerührt und anschließend Isopropanol zugegeben. Das Gemisch wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt, in Wasser aufgenommen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und anschließend mit Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert.

AAV 7: Makrocyclisierung über Pentafluorphenylester

Boc-geschützte Depsipeptidsäure (1 Äq.) wurde in abs. DCM (10 ml/mmol) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von 1 Äq. EDCI-HCl und 1 Äq. Pentafluorphenol wurde ein Tag bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde NaHCO₃ zugegeben, dreimal mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der so erhaltene am *N*-Terminus Boc-geschützte Aktivester wurde in DCM (10 ml/mmol) gelöst, bei 0 °C mit Trifluoressigsäure (20 ml/mmol) versetzt und bis zur vollständigen Entschützung (DC-Kontrolle, ca. 3 h) bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde im Hochvakuum eingeeengt, nochmals mit DCM versetzt und erneut zur Trockene eingeeengt.

Für den Ringschluss wurde der entschützte Pentafluorphenylester in DCM (70 ml/mmol) gelöst und über eine Zeit von 3.5 h kontinuierlich zu einer Dispersion aus gesättigter NaHCO₃-Lösung und Chloroform (1:7; etwa 800 ml/mmol) zugetropft. Dabei wurde das Reaktionsgemisch auf 40 °C erwärmt und heftig gerührt.

Anschließend wurde 1 Stunde lang bei 40 °C nachgerührt, dann die Chloroformphase abgetrennt und die wässrige Phase mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt.

AAV 8: Makrocyclisierung mit TBTU/HOBt⁹¹

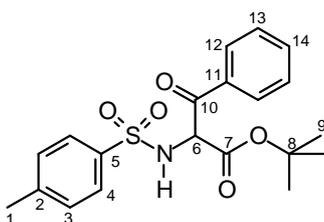
Ein Äq. der Boc-geschützten Depsipeptidsäure wurde in Dichlormethan (10 ml/mmol) gelöst und bei 0 °C mit 20 Äq. Trifluoressigsäure versetzt. Nach 1 – 2 h Rühren bei Raumtemperatur (DC-Kontrolle) wurde das Gemisch am Rotationsverdampfer eingengt, nochmals in wenig Toluol aufgenommen und erneut eingengt.

Das entstandene Ammoniumsalz wurde in hoher Verdünnung (0.001 M) in wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid (DMF) gelöst und es wurden TBTU (3 Äq.), HOBt (3 Äq.) und DIPEA (4 Äq.) zugegeben. Nach 14 – 24 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösemittel am Hochvakuum abgezogen, das Gemisch in Wasser und Essigsäureethylester aufgenommen und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer abdestilliert.

6.3 Synthese der Verbindungen

2-(Tosylamino)-3-oxo-3-phenyl-propansäure-*tert*-butylester (2)

Tos-Glycin-*tert*-butylester (229 mg, 0.802 mmol) wurde gemäß **AAV 1** (326 mg, 3.04 mmol, 3.8 Äq., LDA) mit Benzoylchlorid (126 μ l, 154 mg, 1.10 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/EE 10/1) wurde **2** (190 mg, 0.488 mmol, 61% d. Th.) als farblose Nadeln erhalten.



2

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.96 (d, $^3J_{12,13}$ = 7.3 Hz, 2H, 12-H), 7.71 (d, $^3J_{4,3}$ = 8.4 Hz, 2H, 4-H), 7.60 (t, $^3J_{14,13}$ = 7.3 Hz, 1H, 14-H), 7.46 (dd, $^3J_{13,14}$ = $^3J_{13,12}$ = 7.3 Hz, 2H, 13-H), 7.22 (d, $^3J_{3,4}$ = 8.1 Hz, 2H, 3-H), 5.86 (d, $^3J_{\text{NH},6}$ = 9.0 Hz, 1H, NH), 5.45 (d, $^3J_{6,\text{NH}}$ = 9.0, 1H, 6-H), 2.36 (s, 3H, 1-H), 1.18 (s, 9H, 9-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 189.5 (C-10), 165.9 (C-7), 145.6 (C-5), 134.2 (C-2), 134.0 (C-14), 130.0 (C-12), 129.4 (C-4), 128.7 (C-13), 128.5 (C-11), 127.3 (C-3), 82.9 (C-8), 61.5 (C-6), 27.4 (C-9), 21.5 (C-1).

Schmelzpunkt: 137°C

Elementaranalyse:

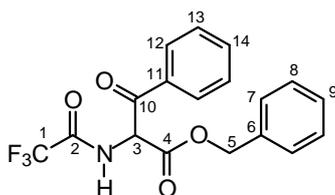
$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{S}$	Ber.	C 61.68	H 5.95	N 3.60
(389.47)	Gef.	C 61.57	H 5.94	N 3.56

HRMS (ESI):

	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_5\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$	390.1375	390.1373

2-(Trifluoracetylamino)-3-oxo-3-phenyl-propansäure-benzylester (3)

TFA-Glycin-benzylester (261 mg, 1.00 mmol) wurde gemäß **AAV 1** (518 mg, 3.10 mmol, 3.1 Äq. LHMDs) mit Benzoylchlorid (130 μ l, 155 mg, 1.10 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/EE 15/1) wurde **3** (220 mg, 0.602 mmol, 60% d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten.


3

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.06 (d, ³J_{12,13} = 7.5 Hz, 2H, 12-H), 7.73 (bs, 1H, NH), 7.65 (t, ³J_{14,13} = 7.5 Hz, 1H, 14-H), 7.48 (m, 2H, 13-H), 7.30 – 7.22 (sh, 3H, 8-H, 9-H), 7.07 (d, ³J_{7,8} = 6.2 Hz, 2H, 7-H), 6.15 (d, ³J_{3,NH} = 7.1 Hz, 1H, 3-H), 5.15 (d, ²J_{5a,5b} = 11.9 Hz, 1H, 5-H^a), 5.09 (d, ²J_{5b,5a} = 11.9 Hz, 1H, 5-H^b).

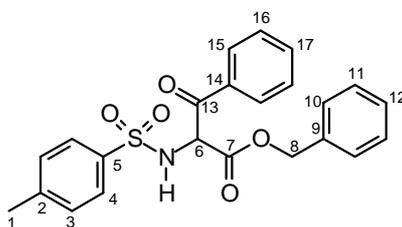
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 189.0 (C-10), 164.5 (C-4), 135.0 (C-14), 134.1 (C-11), 133.3 (C-6), 129.8 (C-12), 128.9 (C-13), 128.7 (C-9), 128.6 (C-7), 128.1 (C-8), 68.7 (C-5), 58.3 (C-3).

Schmelzpunkt: 61°C

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₈ H ₁₅ NO ₄ F ₃ [M+H] ⁺	366.0953	366.0998
C ₁₁ H ₉ F ₃ NO ₄ [M-C ₇ H ₇ +2H]	276.0484	276.0485

2-(Tosylamino)-3-oxo-3-phenyl-propansäure-benzylester (4)

Tos-Glycin-benzylester (263 mg, 0.823 mmol) wurde gemäß **AAV 1** (335 mg, 3.12 mmol, 3.8 Äq. LDA) mit Benzoylchlorid (105 µl, 128 mg 0.910 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/EE 10/1) wurde **4** (174 mg, 0.411 mmol, 50% d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten.


4

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.92 (dd, ³J_{15,16} = 8.4 Hz, ⁴J_{15,17} = 1.3 Hz, 2H, 15-H), 7.67 (d, ³J_{4,3} = 8.4 Hz, 2H, 4-H), 7.59 (tt, ³J_{17,16} = 7.5 Hz, ⁴J_{17,15} = 1.3 Hz, 1H, 17-H), 7.41 (dd, ³J_{16,15} = 8.4 Hz, ³J_{16,17} = 7.5 Hz, 1H, 16-H), 7.45 – 7.22 (sh, 3H, 11-H, 12-H), 7.18 (d, ³J_{3,4} = 8.2 Hz, 2H, 3-H), 7.17 (m, 2H, 10-H), 5.95 (d, ³J_{NH,6} = 8.8 Hz, 1H, NH), 5.61 (d ³J_{6,NH} = 8.8

Hz, 1H, 6-H), 4.93 (d, $^2J_{8a,8b} = 12.4$ Hz, 1H, 8-H^a), 4.89 (d, $^2J_{8b,8a} = 12.0$ Hz, 1H, 8-H^b), 2.36 (s, 3H, 1-H).

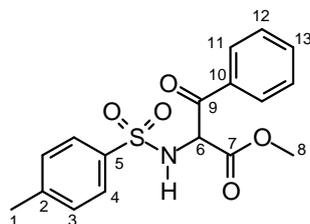
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 190.8 (C-13), 166.0 (C-7), 143.8 (C-5), 136.3 (C-9), 135.1 (C-17), 134.0 (C-2), 133.3 (C-14), 129.8 (C-4), 127.5 (C-3), 128.7 (C-12), 128.6, 128.3 (C-10, C-11), 68.0 (C-8), 58.7 (C-6), 21.5 (C-1).

Schmelzpunkt: 81°C

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₃ H ₂₂ NO ₅ S [M+H] ⁺	424.1219	424.1192

2-(Tosylamino)-3-oxo-3-phenyl-propansäure-methylester (5)

Tos-Glycin-methylester (234 mg, 0.962 mmol) wurde gemäß **AAV 1** (391 mg, 3.65 mmol, 3.8 Äq. LDA) mit Benzoylchlorid (115 µl, 141 mg, 1.00 mmol) umgesetzt. Nach säulen-chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/EE 10/1) wurde **5** (150 mg, 0.432 mmol, 45% d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten.



5

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.96 (d, $^3J_{11,12} = 8.5$ Hz, 2H, 11-H), 7.70 (d, $^3J_{4,3} = 8.2$ Hz, 2H, 4-H), 7.61 (t, $^3J_{13,12} = 7.6$ Hz, 1H, 13-H), 7.46 (dd, $^3J_{12,11} = 8.3$ Hz, $^3J_{12,13} = 7.6$ Hz, 2H, 12-H), 7.22 (d, $^3J_{3,4} = 8.2$ Hz, 2H, 3-H), 5.92 (d, $^3J_{NH,6} = 8.8$ Hz, 1H, NH), 5.58 (d, $^3J_{6,NH} = 8.8$ Hz, 1H, 6-H), 3.51 (s, 3H, 8-H), 2.36 (s, 3H, 1-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 189.9 (C-9), 166.5 (C-7), 149.0 (C-5), 134.6 (C-13), 130.2 (C-2), 129.7 (C-11), 129.3 (C-4), 128.9 (C-12), 128.5 (C-10), 127.3 (C-3), 60.6 (C-6), 53.2 (C-8), 21.4 (C-1).

Schmelzpunkt: 102°C

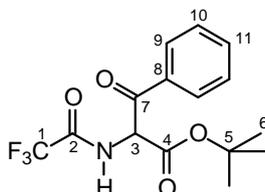
Elementaranalyse:

C ₁₇ H ₁₇ NO ₅ S	Ber.	C 58.78	H 4.93	N 4.03
(347.39)	Gef.	C 58.72	H 5.10	N 3.88

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₇ H ₁₈ NO ₅ S [M+H] ⁺	348.0906	348.0905

2-(Trifluoracetylamino)-3-oxo-3-phenyl-propansäure-*tert*-butylester (6)

TFA-Glycin-*tert*-butylester (682 mg, 3.00 mmol) wurde gemäß **AAV 1** (1.56 g, 9.30 mmol, 3.1 Äq. LHMDS) mit Benzoylchlorid (345 μ l, 421 mg, 3.00 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/EE 10/1) wurde **6** (671 mg, 2.02 mmol, 67% d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten.



6

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 8.09 (d, $^3J_{9,10}$ = 7.5 Hz, 2H, 9-H), 7.66 (sh, 2H, 11-H, NH), 7.52 (dd, $^3J_{10,9}$ = $^3J_{10,11}$ = 7.5 Hz, 2H, 10-H), 6.01 (d, $^3J_{3,\text{NH}}$ = 7.0 Hz, 1H, 3-H), 1.30 (s, 9H, 6-H).

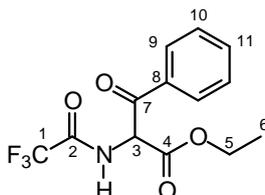
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 189.9 (C-7), 163.4 (C-4), 156.7 (q, $^2J_{2,\text{F}}$ = 38.3 Hz, C-2), 134.8 (C-11), 133.8 (C-8), 129.7, 128.7 (C-9, C-10), 115.6 (q, $^1J_{1,\text{F}}$ = 287 Hz, C-1), 85.0 (C-5), 59.1 (C-3), 27.6 (C-6).

Schmelzpunkt: 85°C

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{F}_3$ [M+H] ⁺	332.1110	332.1109
$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_4\text{F}_3$ [M-Boc+2H] ⁺	276.0484	276.0485

2-(Trifluoracetylamino)-3-oxo-3-phenyl-propansäure-ethylester (7)

TFA-Glycin-ethylester (200 mg, 1.00 mmol) wurde gemäß **AAV 1** (518 mg, 3.10 mmol, 3.1 Äq. LHMDS) mit Benzoylchlorid (116 μ l, 141 mg, 1.00 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/EE 10/1) wurde **7** (68 mg, 0.224 mmol, 22% d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten.



7

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.11 (d, ³J_{9,10} = 7.3 Hz, 2H, 9-H), 7.73 (bs, 1H, NH), 7.68 (t, ³J_{11,10} = 6.8 Hz, 1H, 11-H), 7.53 (m, 2H, 10-H), 6.11 (d, ³J_{3,NH} = 7.1 Hz, 1H, 3-H), 4.16 (m, 2H, 5-H), 1.13 (t, ³J_{6,5} = 7.2 Hz, 3H, 6-H).

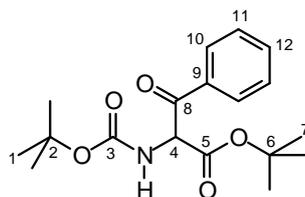
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 189.2 (C-7), 164.6 (C-4), 156.8 (q, ²J_{2,F} = 38.6 Hz, C-2), 135.0 (C-11), 133.4 (C-8), 129.8, 128.9 (C-9, C-10), 115.5 (q, ¹J_{1,F} = 287 Hz, C-1), 63.2 (C-5), 58.3 (C-3), 13.7 (C-6).

Schmelzpunkt: 91°C

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₁ H ₁₄ NO ₄ [M-(C ₂ F ₃ O)+H] ⁺	208.0974	208.0975

2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-3-oxo-3-phenyl-propansäure-*tert*-butylester (**8**)

Boc-Glycin-*tert*-butylester (300 mg, 1.30 mmol) wurde gemäß **AAV 1** (431 mg, 4.03 mmol, 3.1 Äq. LDA) mit Benzoylchlorid (165 µl, 201 mg, 1.43 mmol) umgesetzt. Nach säulen-chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/EE 15/1) wurde **8** (362 mg, 1.08 mmol, 83% d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten.



8

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.06 (d, ³J_{10,11} = 7.5 Hz, 2H, 10-H), 7.59 (t, ³J_{12,11} = 7.5 Hz, 1H, 12-H), 7.47 (dd, ³J_{11,12} = 7.5 Hz, 2H, 11-H), 5.87 – 5.80 (sh, 2H, NH, 4-H), 1.43 (s, 9H, 1-H), 1.29 (s, 9H, 7-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 192.7 (C-8), 165.8 (C-5), 155.0 (C-3), 134.7 (C-9), 133.9 (C-12), 129.5 (C-10), 128.5 (C-11), 83.5 (C-6), 80.4 (C-2), 60.2 (C-4), 28.3 (C-1), 27.7 (C-7).

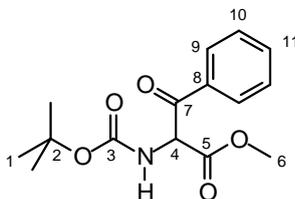
Schmelzpunkt: 68°C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₈ H ₂₆ NO ₅ [M+H] ⁺	336.1811	336.1797
C ₁₈ H ₂₇ NO ₅ [M+2H] ⁺	337.1889	337.1889

2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-3-oxo-3-phenyl-propansäure-methylester (**9**)

Boc-Glycin-methylester (189 mg, 1.00 mmol) wurde gemäß **AAV 1** (332 mg, 3.10 mmol, 3.1 Äq. LDA) mit Benzoylchlorid (127 µl, 155 mg, 1.10 mmol) umgesetzt. Nach säulen-

chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/EE 10/1) wurde **9** (232 mg, 0.791 mmol, 79% d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten.



9

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.09 (d, ³J_{9,10} = 7.2 Hz, 2H, 9-H), 7.61 (t, ³J_{11,10} = 7.2 Hz, 1H, 11-H), 7.49 (m, 2H, 10-H), 5.95 (d, ³J_{4,NH} = 8.0 Hz, 1H, 4-H), 5.87 (d, ³J_{NH,4} = 8.0 Hz, 1H, NH), 3.70 (s, 3H, 6-H), 1.44 (s, 9H, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 188.5 (C-7), 167.3 (C-5), 157.2 (C-3), 134.3 (C-8), 133.3 (C-11), 129.5 (C-10), 128.8 (C-9), 84.6 (C-2), 63.2 (C-4), 53.1 (C-6), 28,2 (C-1).

Schmelzpunkt: 89°C

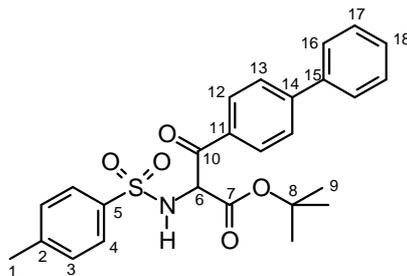
Elementaranalyse:

C ₁₅ H ₁₉ NO ₅	Ber.	C 61.42	H 6.53	N 4.78
(293.32)	Gef.	C 61.37	H 6.44	N 4.55

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₅ H ₂₀ NO ₅ [M+H] ⁺	294.1342	294.1310

2-(Tosylamino)-3-oxo-3-(p-phenyl)-phenyl-propansäure-tert-butylester (10)

Tos-Glycin-*tert*-butylester (229 mg, 0.802 mmol) wurden gemäß **AAV 1** (326 mg, 3.04 mmol, 3.8 Äq., LDA) mit (*p*-Phenyl)-benzoylchlorid (217 mg, 1.00 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/EE 10/1) wurde **10** (200 mg, 0.430 mmol, 54% d. Th.) als farblose Nadeln erhalten.



10

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.04 (d, ³J_{12,13} = 8.5 Hz, 2H, 12-H), 7.73 (d, ³J_{4,3} = 8.5 Hz, 2H, 4-H), 7.67 (d, ³J_{13,12} = 8.5 Hz, 2H, 13-H), 7.61 (m, 2H, 16-H), 7.47 (m, 2H, H-17), 7.40 (m, 1H, H-18), 7.23 (sh, 2H, 3-H), 5.88 (d, ³J_{NH,6} = 9.0 Hz, 1H, NH), 5.48 (d, ³J_{6,NH} = 9.0, 1H, 6-H), 2.36 (s, 3H, 1-H), 1.21 (s, 9H, 9-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 190.3 (C-10), 165.0 (C-7), 147.0 (C-5), 143.8 (C-11), 139.4 (C-15), 136.7 (C-14), 132.4 (C-2), 130.0 (C-12), 129.7 (C-4), 129.0 (C-16), 128.6 (C 18), 127.4, 127.3, 127.2 (C-3, C-13, C-17), 84.0 (C-8), 61.5 (C-6), 27.5 (C-9), 21.5 (C-1).

Schmelzpunkt: 136°C

Elementaranalyse:

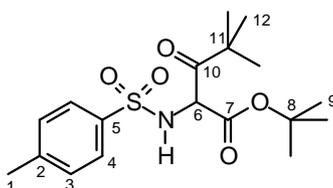
C ₂₄ H ₂₇ NO ₅ S	Ber.	C 67.08	H 5.85	N 3.01
(465.56)	Gef.	C 66.88	H 5.48	N 2.72

HRMS (CI): Berechnet Gefunden

C ₂₆ H ₂₈ NO ₅ S [M+H] ⁺	466.1688	466.1682
--	----------	----------

2-(Tosylamino)-3-oxo-3-*tert*-butyl-propansäure-*tert*-butylester (11)

Tos-Glycin-*tert*-butylester (229 mg, 0.802 mmol) wurde gemäß **AAV 1** (326 mg, 3.04 mmol, 3.8 Äq., LDA) mit Pivaloylchlorid (132 µl, 129 mg, 1.07 mmol) umgesetzt. Nach säulen-chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/EE 10/1) wurde **11** (200 mg, 0.542 mmol, 68% d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten.



11

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.70 (d, ³J_{4,3} = 8.0 Hz, 2H, 4-H), 7.26 (d, ³J_{3,4} = 8.0 Hz, 2H, 3-H), 5.59 (d, ³J_{NH,6} = 10.0 Hz, 1H, NH), 4.94 (d, ³J_{6,NH} = 10.0 Hz, 1H, 6-H), 2.37 (s, 3H, 1-H), 1.25 (s, 9H, 9-H), 1.14 (s, 9H, 12-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 206.3 (C-10), 165.2 (C-7), 143.8 (C-5), 136.6 (C-2), 129.6 (C-4), 127.3 (C-3), 83.6 (C-8), 58.8 (C-6), 44.8 (C-11), 27.5 (C-9), 26.2 (C-12), 21.4 (C-1).

Schmelzpunkt: 121°C

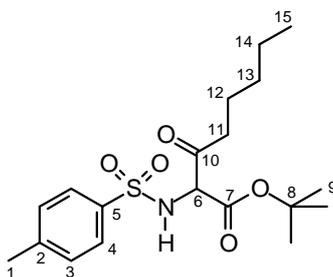
Elementaranalyse:

C ₁₈ H ₂₇ NO ₅ S	Ber.	C 58.51	H 7.37	N 3.79
(369.48)	Gef.	C 58.73	H 7.15	N 3.56

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₄ H ₁₉ NO ₅ S [M-C ₄ H ₈] ⁺	313.0984	313.0973

2-(Tosylamino)-3-oxo-octansäure-*tert*-butylester (12)

Tos-Glycin-*tert*-butylester (285 mg, 1.00 mmol) wurde gemäß **AAV 1** (332 mg, 3.10 mmol, 3.1 Äq. LDA) mit *n*-Hexanoylchlorid (Caproylchlorid) (152 µl, 144 mg, 1.08 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/EE 10/1) wurde **12** (180 mg, 0.469 mmol, 47% d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten.



12

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.71 (d, ³J_{4,3} = 8.2 Hz, 2H, 4-H), 7.28 (d, ³J_{3,4} = 8.2 Hz, 2H, 3-H), 5.64 (d, ³J_{NH,6} = 7.9 Hz, 1H, NH), 4.50 (d, ³J_{6,NH} = 7.9 Hz, 1H, 6-H), 2.60 (dt, ²J_{11a,11b} = 17.6 Hz, ³J_{11a,12} = 7.4 Hz, 1H, 11-H^a), 2.50 (dt, ²J_{11b,11a} = 17.6 Hz, ³J_{11b,12} = 7.2 Hz, 1H, 11-H^b), 2.37 (s, 3H, 1-H), 1.51 (m, 2H, 12-H), 1.31 (s, 9H, 9-H), 1.28 – 1.16 (sh, 4H, 13-H, 14-H), 0.85 (t, ³J_{15,14} = 7.3 Hz, 3H, 15-H).

Haupt-Enolform (ausgewählte Signale) δ = 12.7 (bs, 1H, OH), 7.67 (d, ³J_{4,3} = 8.2 Hz, 2H, 4-H), 5.40 (s, 1H, NH), 2.40 (s, 3H, 1-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 200.9 (C-10), 164.8 (C-7), 143.9 (C-5), 136.5 (C-2), 129.7 (C-4), 127.3 (C-3), 84.1 (C-8), 65.0 (C-6), 39.9 (C-11), 31.7 (C-13), 27.7 (C-9), 22.9 (C-12), 22.5 (C-14), 21.2 (C-1), 14.0 (C-15).

Haupt-Enolform (ausgewählte Signale) δ = 172.1 (C-10), 129.5 (C-4), 127.8 (C-3), 115.4 (C-6), 82.6 (C-8), 13.8 (C-15).

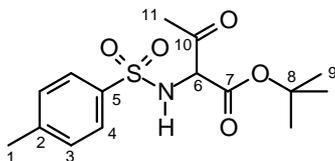
Schmelzpunkt: 76°C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₉ H ₃₀ NO ₅ S [M+H] ⁺	384.1845	384.1887

2-(Tosylamino)-3-oxo-butansäure-*tert*-butylester (13)

Tos-Glycin-*tert*-butylester (114 mg, 0.400 mmol) wurde gemäß **AAV 1** (133 mg, 1.24 mmol, 3.1 Äq. LDA) mit Ethylacetat (76 µl, 68.4 mg, 0.78 mmol) umgesetzt. Nach säulen-

chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/EE 10/1) wurde **13** (10 mg, 0.031 mmol, 8% d. Th.) als farbloser zähes Öl erhalten.



13

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) (*Keto/Enol 1:1.3*): δ = 7.67 (d, ³J_{4,3} = 8.1 Hz, 2H, 4-H), 7.28 (d, ³J_{3,4} = 8.1 Hz, 2H, 3-H), 5.64 (d, ³J_{NH,6} = 7.4 Hz, 1H, NH), 4.50 (d, ³J_{6,NH} = 7.4 Hz, 1H, 6-H), 2.39 (s, 3H, 1-H), 2.25 (s, 3H, 11-H), 1.32 (s, 9H, 9-H).

Haupt-Enolform (1:0.3) (ausgewählte Signale) δ = 12.6 (bs, 1H, OH), 7.71 (d, ³J_{4,3} = 8.2 Hz, 2H, 4-H), 5.45 (s, 1H, NH), 2.40 (s, 3H, 1-H), 2.21 (s, 3H, 11-H), 1.10 (s, 9H, 9-H).

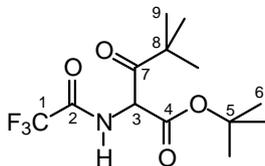
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 198.4 (C-10), 164.7 (C-7), 144.0 (C-5), 136.4 (C-2), 129.7 (C-4), 127.3 (C-3), 84.3 (C-8), 65.7 (C-6), 29.2 (C-11), 27.6 (C-9), 21.4 (C-1).

Haupt-Enolform (ausgewählte Signale) δ = 173.3 (C-10), 143.6 (C-5), 136.8 (C-2), 129.6 (C-4), 127.8 (C-3), 95.6 (C-6), 82.8 (C-8), 19.2 (C-11).

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₅ H ₂₂ NO ₅ S [M+H] ⁺	328.1219	328.1218

2-(Trifluoracetylamino)-3-oxo-3-*tert*-butyl-propansäure-*tert*-butylester (**14**)

TFA-Glycin-*tert*-butylester (227 mg, 1.00 mmol) wurde gemäß **AAV 1** (518 mg, 3.10 mmol, 3.1 Äq. LHMDS) mit Pivaloylchlorid (135 µl, 132 mg, 1.10 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/EE 10/1) wurde **14** (290 mg, 0.932 mmol, 93% d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten.



14

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): *Keto-form (1:1 Keto / Enol)* δ = 7.27 (bs, 1H, NH), 5.57 (d, ³J_{3,NH} = 7.9 Hz, 1H, 3-H), 1.45 (s, 9H, 9-H), 1.25 (s, 9H, 6-H).

Enolform a und b (1:1) (ausgewählte Signale) δ = 7.27 (bs, 2H, NH^a, NH^b), 1.47 (s, 9H, 9-H^a), 1.27 (s, 9H, 9-H^b), 1.24 (sh, 18H, 6-H^a, 6-H^b).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): *Keto-form* $\delta = 206.7$ (C-7), 164.2 (C-4), 156.3 (q, $^2J_{2,\text{F}} = 38.9$ Hz, C-2), 115.5 (q, $^1J_{1,\text{F}} = 287$ Hz, C-1), 83.4 (C-5), 56.5 (C-3), 44.9 (C-8), 27.8 (C-6), 26.4 (C-9).

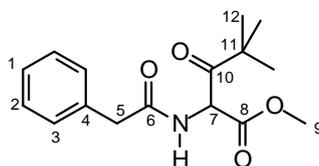
Enolform a und b (ausgewählte Signale) $\delta = 175.5, 174.0$ (C-7^a, C-7^b), 161.5, 157.9 (C-4^a, C-4^b), 118.0 (C-3), 84.9 (C-5), 39.5, 37.0 (C-8^a, C-8^b), 28.2, 27.7 (C-6^a, C-6^b), 27.1, 26.5 (C-9^a, C-9^b).

Schmelzpunkt: 48°C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{F}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	312.1423	312.1414

2-(Phenylacetyl-amino)-3-oxo-3-*tert*-butyl-propansäure-methylester (**15**)

PhAc-Glycin-methylester (207 mg, 1.00 mmol) wurde gemäß **AAV 1** (332 mg, 3.10 mmol, 3.1 Äq. LDA) mit Pivaloylchlorid (135 μl , 132 mg 1.1 mmol) umgesetzt. Nach säulen-chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/EE 10/1) wurde **15** (110 mg, 0.377 mmol, 37% d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten.



15

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.37 - 7.21$ (sh, 5H, 1-H, 2-H, 3-H), 6.48 (bs, 1H, NH), 5.72 (d, $^3J_{7,\text{NH}} = 8.2$ Hz, 1H, 7-H), 3.70 (s, 3H, 9-H), 3.59 (s, 2H, 5-H), 1.18 (s, 9H, 12-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 207.7$ (C-10), 170.4 (C-6), 167.6 (C-8), 134.1 (C-4), 129.3, 128.9 (C-2, C-3), 127.4 (C-1), 55.8 (C-7), 52.9 (C-9), 44.9 (C-11), 27.2 (C-5), 26.2 (C-12).

Schmelzpunkt: 62°C

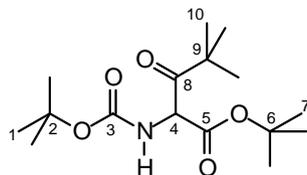
Elementaranalyse:

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_4$	Ber.	C 65.96	H 7.27	N 4.81
(291.35)	Gef.	C 65.74	H 6.95	N 4.43

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	291.1472	291.1498

2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-3-oxo-3-*tert*-butyl-propansäure-*tert*-butylester (16)

Boc-Glycin-*tert*-butylester (696 mg, 3.01 mmol) wurde gemäß **AAV 1** (1.00 g, 9.33 mmol, 3.1q, LDA) mit Pivaloylchlorid (372 μ l, 364 mg, 3.01 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/EE 10/1) wurde **16** (220 mg, 0.698 mmol, 23% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.



16

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 5.46 (d, $^3J_{\text{NH}}$ = 9.0 Hz, 1H, NH), 5.34 (d, $^3J_{4,\text{NH}}$ = 9.0 Hz, 1H, 4-H), 1.41 (s, 9H, 10-H), 1.40 (s, 9H, 7-H), 1.21 (s, 9H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 208.0 (C-8), 166.6 (C-5), 154.8 (C-3), 83.2 (C-2), 80.3 (C-6), 57.3 (C-4), 44.7 (C-9), 28.2, 28.0 (C-1, C-7), 26.2 (C-10).

Elementaranalyse:

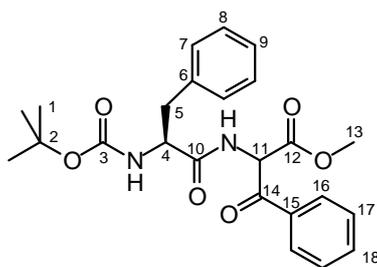
$\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{NO}_5$	Ber.	C 60.93	H 9.27	N 4.44
(315.41)	Gef.	C 61.22	H 9.00	N 4.36

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	316.2124	316.2099

2-[(*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-(*S*)-phenylalanyl)-amino]-3-oxo-3-phenyl-propansäuremethylester (17)

Boc-(*S*)-phenylalanyl-glycinmethylester (1.01 g, 3.00 mmol) wurde gemäß **AAV 1** mit 7.5 ml (12.0 mmol, 4 Äq.) *n*-BuLi-Lösung (1.6 M) und 2.78 ml (13.6 mmol, 4.5 Äq.) HMDS, 450 mg (3.3 mmol, 1.1 Äq.) ZnCl_2 und 350 μ l (427 mg, 3.04 mmol) Benzoylchlorid umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Hexan/EE 4:1) wurde **17** (860 mg, 1.95 mmol, 65%, dr 1:1) als weißer Feststoff erhalten.

Unter Verwendung von Benzoylimidazolid (1.03 g, 6.00 mmol, 2 Äq.) wurden 77% des Produktes **17** erhalten



17

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) *Diastereomer 1 (dr 1:1)*: δ = 8.08 (m, 2H, 16-H), 7.62 (m, 1H, 18-H), 7.49 (m, 2H, 17-H), 7.30 – 7.13 (sh, 6H, NH_{Amid}, 7-H, 8-H, 9-H), 6.14 (d, ³J_{11,NH} = 7.6 Hz, 1H, 11-H), 4.96 (bs, 1H, NH_{Boc}), 3.68 (s, 3H, 13-H), 3.09 (m, 2H, 5-H), 1.38 (s, 9H, 1-H).
Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): δ = 6.11 (d, ³J_{11,NH} = 7.2 Hz, 1H, 11-H), 4.91 (bs, 1H, NH_{Boc}), 3.67 (s, 3H, 13-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) *Diastereomer 1*: δ = 190.9 (C-14), 169.8 (C-10), 166.7 (C-12), 156.4 (C-3), 134.5 (C-15), 134.0 (C-6), 130.1 (C-18), 129.5 129.3 (C-16, C-17), 128.8 (C-8), 128.7 (C-7), 128.5 (C-9), 79.5 (C-2), 57.8 (C-11), 53.5 (C-4), 53.2 (C-13), 38.1 (C-5), 28.2 (C-1).

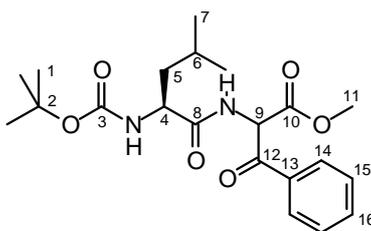
Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): δ = 192.2 (C-14), 169.4 (C-10), 166.9 (C-12), 155.7 (C-3), 134.5 (C-15), 134.0 (C-6).

Schmelzpunkt: 126 – 128°C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O ₆ [M+H] ⁺	441.2026	441.2043

2-[(*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-(*S*)-leucyl)-amino]-3-oxo-3-phenyl-propansäure-methylester (18) 288.34

Boc-(*S*)-leucyl-glycinmethylester (302 mg, 1.00 mmol) wurde analog der **AAV 1** mit 2.50 ml (4.00 mmol, 4 Äq.) *n*-BuLi-Lösung (1.6 M) und 907 µl (4.33 mmol, 4.3 Äq.) HMDS, 150 mg (1.10 mmol, 1.1 Äq.) ZnCl₂ und 175 µl (1.52 mmol, 1.5 Äq.) Benzoylchlorid umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Hexan/EE 4:1) wurde **18** (285 mg, 0.701 mmol, 70 % d. Th) als weißer Feststoff und 107 mg (0.210 mmol, 21%) *N*-acyliertes Produkt **N-Bz-18** erhalten.



18

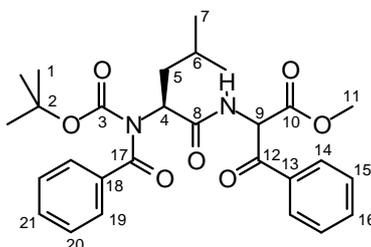
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) *Diastereomere ngemisch 1:1 – Signale überlagert*: δ = 8.09 (m, 2H, 14-H), 7.61 (m, 1H, 16-H), 7.49 (m, 3H, 15-H, NH_{Amid}), 6.15 (m, 1H, 9-H), 4.90 (m, 1H, 4-H), 4.23 (bs, 1H, NH_{Boc}), 3.68 (s, 3H, 11-H), 1.65 (m, 2H, 5-H), 1.48 (m, 1H, 6-H), 1.42 (s, 9H, 1-H), 1.00 – 0.80 (sh, 6H, 7-H^a, 7-H^b).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 191.1 (C-12), 172.5 (C-8), 166.9 (C-10), 155.6 (C-3), 134.5 (C-16), 134.0 (C-13), 129.5 (C-15), 128.8 (C-14), 80.3 (C-2), 58.0 (C-9), 53.2 (C-11), 52.9 (C-4), 41.1 (C-5), 28.2 (C-1), 24.7 (C-6), 22.9 (C-7^a), 21.8 (C-7^b).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): δ = 191.2 (C-12), 133.7 (C-16), 130.1 (C-15), 128.4 (C-14), 57.9 (C-9), 41.2 (C-5).

Schmelzpunkt: 113°C

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₁ H ₃₁ N ₂ O ₆ [M+H] ⁺	407.2182	407.2176



N-Bz-18

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) *Diastereomer 1 (dr 1:1)*: δ = 8.10 (m, 2H, 14-H), 7.64 (m, 2H, 19-H), 7.60 (sh, 2H, 16-H, NH_{Amid}), 7.48 (sh, 3H, 15-H, 21-H), 7.41 (m, 2H, 20-H), 6.22 (d, 1H, ³J_{9,NH} = 6.9 Hz, 9-H), 5.14 (dd, 1H, ³J_{4,5b} = 5.4 Hz, ³J_{4,5a} = 5.0 Hz, 4-H), 3.69 (s, 3H, 11-H), 2.14 (m, 1H, 5-H^a), 1.89 (m, 1H, 5-H^b), 1.66 (m, 1H, 6-H), 1.13 (s, 9H, 1-H), 0.95 (d, 3H, ³J_{7a,6} = 6.6 Hz, 7-H^a), 0.95 (d, 3H, ³J_{7b,6} = 6.6 Hz, 7-H^b).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): δ = 6.20 (d, 1H, ³J_{9,NH} = 6.9 Hz, 9-H), 5.12 (dd, 1H, ³J_{4,5b} = 5.1 Hz, ³J_{4,5a} = 5.0 Hz, 4-H), 3.69 (s, 3H, 11-H), 1.11 (s, 9H, 1-H), 1.00 (d, 3H, ³J_{7a,6} = 6.6 Hz, 7-H^a), 0.98 (d, 3H, ³J_{7b,6} = 6.6 Hz, 7-H^b).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) *Diastereomer 1*: δ = 191.1 (C-12), 173.3 (C-17), 170.7 (C-8), 167.0 (C-10), 156.2 (C-3), 137.1 (C-18), 134.5 (C-16), 134.4 (C-13), 131.6 (C-21), 129.6 (C-

15), 128.8 (C-14), 128.2 (C-20), 127.9 (C-19), 84.0 (C-2), 58.2 (C-9), 57.8 (C-4), 53.2 (C-11), 37.7 (C-5), 27.2 (C-1), 25.3 (C-7^a), 23.4 (C-7^b), 21.35 (C-6).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): δ = 58.3 (C-9), 37.6 (C-5), 25.3 (C-7^a).

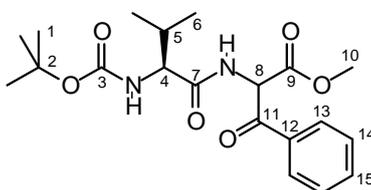
Elementaranalyse:

C ₂₈ H ₃₄ N ₂ O ₇	Ber.	C 62.87	H 6.71	N 5.49
(510.59)	Gef.	C 65.59	H 6.51	N 5.19

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₈ H ₃₅ N ₂ O ₇ [M+H] ⁺	511.2444	511.2429

2-[(*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-(*S*)-valyl)-amino]-3-oxo-3-phenyl-propansäure-methylester (19)

Boc-(*S*)-valinyl-glycinmethylester (288 mg, 1.00 mmol) wurden gemäß **AAV 1** mit 2.50 ml (4.00 mmol, 4 Äq.) *n*-BuLi-Lösung (1.6 M) und 904 μ l (4.31 mmol, 4.3 Äq.) HMDS, 150 mg (1.1 mmol, 1.1 Äq.) ZnCl₂ und 175 μ l (1.52 mmol, 1.5 Äq.) Benzoylchlorid umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Hexan/EE 4:1) wurde **19** (230 mg, 0.586 mmol, 59 % d. Th) als farbloser Feststoff erhalten.



19

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) *Diastereomer 1 (dr 1:1):* δ = 8.08 (m, 2H, 13-H), 7.62 (m, 1H, 15-H), 7.49 (m, 2H, 14-H), 7.28 (d, ³J_{NH,8} = 7.2 Hz, 1H, NH_{Amid}), 6.17 (d, ³J_{8,NH} = 7.2 Hz, 1H, 8-H), 5.03 (d, ³J_{NH,4} = 7.2 Hz, 1H, NH_{Boc}), 4.10 (dd, ³J_{4,NH} = ³J_{4,5} = 7.2 Hz, 1H, 4-H), 3.69 (s, 3H, 10-H), 2.20 (m, 1H, 5-H), 1.43 (s, 9H, 1-H), 1.00 – 0.80 (sh, 6H, 6-H^a, 6-H^b).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale) δ = 7.22 (d, ³J_{NH,8} = 6.8 Hz, 1H, NH_{Amid}), 6.15 (d, ³J_{8,NH} = 6.8 Hz, 1H, 8-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) *Diastereomer 1:* δ = 191.0 (C-11), 171.5 (C-7), 166.7 (C-9), 155.8 (C-3), 134.5 (C-15), 134.0 (C-12), 129.5, 128.8 (C-13, C-14), 80.0 (C-2), 59.5 (C-8), 57.9 (C-4), 53.2 (C-10), 30.8 (C-5), 28.3 (C-1), 19.2 (C-6^a), 17.3 (C-6^b).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): $\delta = 171.4$ (C-7), 166.9 (C-9), 134.5 (C-15), 134.0 (C-12), 129.6 (C-14), 80.1 (C-2), 31.0 (C-5), 19.1 (C-6^a), 17.5 (C-6^b).

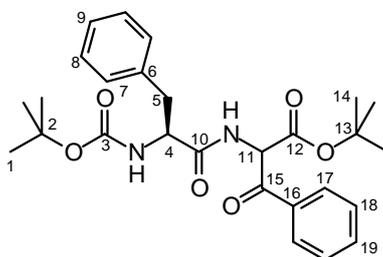
Schmelzpunkt: 121°C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₀ H ₂₉ N ₂ O ₆ [M+H] ⁺	393.2026	393.2041

2-[(*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-(*S*)-phenylalanyl)-amino]-3-oxo-3-phenyl-propansäure-*tert*-butylester (20)

Boc-(*S*)-phenylalanyl-glycin-*tert*-butylester (378 mg, 1.00 mmol) wurden gemäß **AAV 1** mit 2.50 ml *n*-BuLi-Lösung (4.00 mmol, 4 Äq.) und 904 μ l HMDS (4.32 mmol, 4.3 Äq.), 150 mg ZnCl₂ (1.10 mmol, 1.1 Äq.) und 175 μ l (1.50 mmol, 1.5 Äq.) Benzoylchlorid umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Hexan/EE 4:1) wurde **20** (370 mg, 0.767 mmol, 77% d. Th) als weißer Feststoff erhalten.

Unter Verwendung von 344 mg Benzoylimidazolid (2.00 mmol, 2 Äq.) wurden 83% des Produktes **20** erhalten



20

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) *Diastereomer 1 (dr 1:1):* $\delta = 8.09$ (m, 2H, 17-H), 7.60 (m, 1H, 19-H), 7.48 (m, 2H, 18-H), 7.36 (m, 1H, 9-H), 7.26 – 7.03 (sh, 5H, NH_{Amid}, 7-H, 8-H), 6.12 (d, ³J_{11,NH} = 7.4 Hz, 1H, 11-H), 5.41 (dt, ³J_{4,NH} = 10.9 Hz, ³J_{4,5} = 6.6 Hz, 1H, 4-H), 5.03 (d, ³J_{NH,4} = 10.9 Hz, 1H, NH_{Boc}), 3.54 (m, 2H, 5-H), 1.32 (s, 9H, 1-H), 1.00 (s, 9H, 14-H).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): $\delta = 8.07$ (m, 2H, 17-H), 6.11 (d, ³J_{11,NHAmid} = 7.3 Hz, 1H, 11-H), 1.30 (s, 9H, 1-H), 1.04 (s, 9H, 14-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) *Diastereomer 1:* $\delta = 191.9$ (C-15), 169.7 (C-10), 165.1 (C-12), 152.5 (C-3), 137.3 (C-16), 134.0 (C-6), 131.3 (C-19), 129.5, 129.4 (C-17, C-18), 128.6 (C-8), 127.8 (C-7), 126.8 (C-9), 83.7, 83.6 (C-2, C-13), 60.2 (C-11), 59.1 (C-4), 35.0 (C-5), 27.6, 27.2 (C-1, C-14).

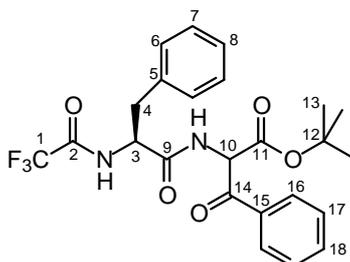
Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): $\delta = 192.0$ (C-15), 165.0 (C-9), 152.4 (C-3), 137.0 (C-16), 134.5 (C-6), 60.1 (C-11), 59.2 (C-4), 27.7, 27.1 (C-1, C-14).

Schmelzpunkt: 132°C

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₇ H ₃₅ N ₂ O ₆ [M+H] ⁺	483.2495	483.2481

2-[(N-Trifluoracetyl-(S)-phenylalanyl)-amino]-3-oxo-3-phenyl-propansäure-tert-butylester (21)

TFA-(S)-phenylalanyl-glycin-*tert*-butylester (93.6 mg, 0.250 mmol) wurde gemäß **AAV 1** mit 625 μ l *n*-BuLi-Lösung (1.6 M, 1.00 mmol, 4 Äq.) und 225 μ l HMDS (1.08 mmol, 4.3 Äq.) mit Benzoylchlorid (41 μ l, 53 mg 0.37 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/EE 10/1) wurde **21** (65 mg, 0.136 mmol, 54% d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten. Unter Verwendung von 86 mg Benzoylimidazolid (0.50 mmol, 2 Äq.) wurden 60% des Produktes **21** erhalten.



21

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) *Diastereomer 1 (dr 1:1):* $\delta = 8.05$ (d, ³J_{16,17} = 5.6 Hz, 2H, 16-H), 7.66 – 7.05 (sh, 10H, 2 NH, 6-H, 7-H, 8-H, 17-H, 18-H), 6.04 (d, ³J_{10,NH} = 5.6 Hz, 1H, 10-H), 4.88 (ddd, ³J_{3,NH} = 5.6, ³J_{3,4a} = ³J_{3,4b} = 5.2 Hz, 1H, 3-H), 3.18 (dd, ²J_{4a,4b} = 11.2, ³J_{4a,3} = 5.2 Hz, 1H, 4-H^a), 3.08 (dd, ²J_{4b,4a} = 11.2, ³J_{4b,3} = 5.3, 1H, 4-H^b), 1.29 (s, 9H, 13-H).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale) $\delta = 6.00$ (d, ³J_{10,NH} = 5.6 Hz, 1H, 10-H), 3.17 – 3.05 (sh, 2H, 4-H^a, 4-H^b), 1.26 (s, 9H, 13-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) *Diastereomer 1:* $\delta = 191.1$ (C-14), 170.0 (C-9), 164.5 (C-11), 156.6 (q, ²J_{2,F} = 38.9 Hz, C-2), 135.0 (C-15), 134.4 (C-5, C-18), 129.6 (C-6), 129.5 (C-16), 128.8 (C-7), 128.7 (C-17), 127.5 (C-8), 112.9 (q, ²J_{1,F} = 389 Hz, C-1), 84.4 (C-12), 59.3 (C-10), 54.5 (C-3), 38.4 (C-4), 27.6 (C-13).

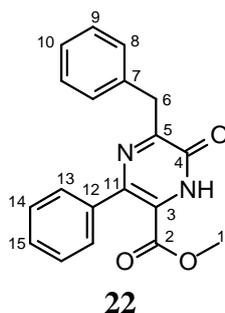
Diastereomer 2 (ausgewählte Signale) $\delta = 169.9$ (C-9), 134.9 (C-15), 134.1 (C-5), 129.5 (C-6), 129.3 (C-16), 128.6 (C-17), 84.3 (C-12), 58.9 (C-10), 54.3 (C-3), 38.3 (C-4).

Schmelzpunkt: 138°C

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₅ F ₃ [M+H] ⁺	479.1794	479.1804

5-Benzyl-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyrazin-2-carbonsäuremethylester (22)

Benzoyliertes Dipeptid **17** (50 mg, 0.114 mmol) wurde in 2.5 ml Dichlorethan gelöst und mit (93 µl, 1.25 mmol) TFAOH versetzt. Das Gemisch wurde eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt säulenchromatographisch (Kieselgel, Hexan/EE Gradient 10:1 bis 2:1) gereinigt. Es wurden 33 mg (0.102 – 0.103 mmol, 90% d. Th.) einer Mischfraktion aus **22** (53%, Verhältnis aus NMR) und Imin/Enamin-**22** (38%) als farbloses Öl erhalten. Durch erneute Säulenchromatographie gelang es 10 mg des reinen Produktes **22** zu isolieren.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.47 – 7.34 (sh, 10H, H-8, H-9, H-10, H-13, H-14, H-15), 4.24 (s, 2H, 6-H), 3.71 (s, 3H, 1-H).

Enamin (ausgewählte Signale): δ = 8.70 (s, 1H, NH), 8.10 (m, 2H, 13-H), 7.59 (m, 1H, 15-H), 7.46 (m, 2H, 14-H), 4.36 (dd, ³J_{5,6b} = 10.2, ³J_{5,6a} = 3.4 Hz, 1H, 5-H), 4.15 (bs, 1H, NH_{Phe}), 3.53 (s, 3H, 1-H), 3.27 (dd, ²J_{6a,6b} = 13.8 Hz, ³J_{6a,5} = 3.4 Hz, 1H, 6-H^a), 3.00 (dd, ²J_{6b,6a} = 13.8, ³J_{6b,5} = 10.2 Hz, 1H, 6-H^b).

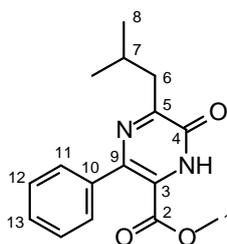
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 169.4, 164.2 (C-2, C-4), 155.8 (C-5), 138.0, 135.6 (C-11, C-12), 129.0, 129.1, 128.9, 128.6, 128.5, 128.2, 127.0 (C-7, C-8, C-9, C-10, C-13, C-14, C-15), 121.4 (C-3), 53.3 (C-1), 43.4 (C-6).

Enamin (ausgewählte Signale): δ = 140.7 (C-11), 133.9 (C-12), 100.16 (C-3), 57.2 (C-5), 51.5 (C-1), 38.1 (C-6).

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₉ H ₁₅ N ₂ O ₃ [M-H] ⁺	319.1083	319.1082
C ₁₉ H ₁₇ N ₂ O ₄ [M-H+H ₂ O] ⁺	337.1188	337.1187

5-Isobutyl-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyrazin-2-carbonsäuremethylester (23)

Benzoyliertes Dipeptid **18** (30 mg, 0.074 mmol) wurde in 1.5 ml Dichlorethan gelöst und mit (60 μ l, 0.820 mmol) TFAOH versetzt. Das Gemisch wurde eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt sofort säulenchromatographisch (Kieselgel, Hexan/EE 10:1 bis 2:1) gereinigt. Es wurden 17 mg (0.059 – 0.060 mmol, 81% d. Th.) einer Mischfraktion aus **23** (57%, Verhältnis aus NMR) und Imin/Enamin-23 (24%) als farbloses Öl erhalten. Durch erneute Säulenchromatographie gelang es 8 mg des reinen Produktes **23** zu isolieren.



23

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 9.90 (bs, 1H, NH), 7.44 – 7.37 (sh, 5H, 11-H, 12-H, 13-H), 3.72 (s, 3H, 1-H), 2.80 (d, ³J_{6,7} = 7.0 Hz, 2H, 6-H), 2.30 (dsep, ³J_{7,6} = 6.8 = ³J_{7,8} = 6.8 Hz, 1H, 7-H), 0.98 (d, ³J_{8,7} = 6.7 Hz, 6H, 8-H).

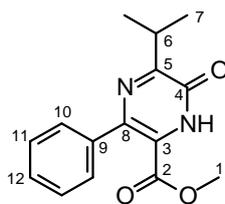
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 165.1, 162.5 (C-2, C-4), 154.3 (C-5), 137.9, 136.9 (C-9, C-10), 129.3 (C-12), 128.7 (C-13), 127.9 (C-11), 121.0 (C-3), 53.1 (C-1), 42.0 (C-6), 26.7 (C-7), 22.6 (C-8).

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₆ H ₁₉ N ₂ O ₃ [M+H] ⁺	287.1395	287.1396

5-Isopropyl-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyrazin-2-carbonsäuremethylester (24)

Benzoyliertes Dipeptid **19** (20 mg, 0.051 mmol) wurde in 2 ml Dichlorethan gelöst und mit TFAOH (50 μ l, 0.630 mmol) versetzt. Das Gemisch wurde eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt sofort säulenchromatographisch (Kieselgel, Hexan/EE 10:1 bis 2:1) gereinigt. Es wurden 12 mg (0.044 mmol, 86% d. Th) **24** als farbloses Öl erhalten.

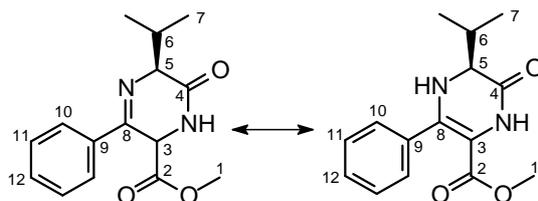
Bei Durchführung der Reaktion unter Ausschluss von Luftsauerstoff (Argonatmosphäre) konnten 11 mg (0.041 mmol, 80% d. Th.) der Verbindung **Imin-24** im Gemisch mit dem Enamin (3:4) erhalten werden. Das NMR-Spektrum zeigt Spuren der oxidierten Verbindung **24**, was auf die Oxidation während der Probenvorbereitung oder Messung zurückzuführen ist.


24

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.3$ (bs, 1H, NH), 7.54 – 7.31 (sh, 5H, 10-H, 11-H, 12-H), 3.77 (s, 3H, 1-H), 3.50 (sep, $^3J_{6,7} = 6.8$ Hz, 1H, 6-H), 1.28 (d, $^3J_{7,6} = 6.8$ Hz, 6H, 7-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 168.4$, 162.0 (C-2, C-4), 154.6 (C-5), 136.4, 134.7 (C-8, C-9), 129.4 (C-11), 129.0 (C-12), 127.9 (C-10), 120.6 (C-3), 53.2 (C-1), 31.2 (C-6), 19.8 (C-7).

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ [M] ⁺	272.1160	272.1120
$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$ [M-H] ⁺	271.1082	271.1083


Imin/Enamin-24

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) *Imin Diastereomer 1* (dr 1:1): $\delta = 8.05$ (m, 2H, 10-H), 7.94 (d, $^3J_{\text{NH},3} = 7.0$ Hz, 1H, NH), 7.63 (m, 1H, 12-H), 7.47 (m, 2H, 11-H), 6.21 (d, $^3J_{3,\text{NH}} = 7.0$ Hz, 1H, 3-H), 4.18 (d, $^3J_{5,6} = 8.5$ Hz, 1H, 5-H), 3.66 (s, 3H, 1-H), 2.30 (dsep, $^3J_{6,5} = 8.5$ Hz, $^3J_{6,7} = 6.8$ Hz, 1H, 6-H), 1.10 (d, $^3J_{7a,6} = 6.9$ Hz, 3H, 7-H^a), 0.99 (d, $^3J_{7b,6} = 6.9$ Hz, 3H, 7-H^b).

Imin Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): $\delta = 7.88$ (d, $^3J_{\text{NH},5} = 6.3$ Hz, 1H, NH), 6.18 (d, $^3J_{3,\text{NH}} = 6.3$ Hz, 1H, 3-H), 4.16 (d, $^3J_{5,6} = 8.4$ Hz, 1H, 5-H), 0.97 (d, $^3J_{7b,6} = 6.9$ Hz, 3H, 7-H^b).

Enamin (ausgewählte Signale): $\delta = 9.05$ (s, 1H, NH), 4.40 (bs, 1H, NH_{Val}), 3.98 (d, $^3J_{5,6} = 5.0$ Hz, 1H, 5-H), 3.52 (s, 3H, 1-H), 2.21 (m, 1H, 6-H), 1.07 (d, $^3J_{7a,6} = 6.8$ Hz, 3H, 7-H^a), 1.04 (d, $^3J_{7b,6} = 6.9$ Hz, 3H, 7-H^b).

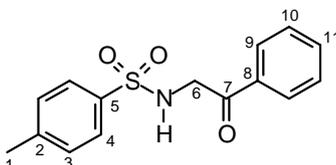
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) *Enamin*: $\delta = 164.4$, 162.6 (C-2, C-4), 142.6 (C-8), 133.8 (C-9), 128.8 (C-10), 128.4 (C-11), 127.9 (C-12), 99.3 (C-3), 61.1 (C-5), 51.6 (C-1), 31.9 (C-6), 18.5 (C-7^b), 17.2 (C-7^a).

Imin (ausgewählte Signale): $\delta = 134.2$ (C-12), 130.2 (C-10), 129.4 (C-11).

Das $^{13}\text{C-NMR}$ zeigte im Alkylbereich ausschließlich die Signale der Enamin-Form.

1-Phenyl-2-(tosylamino)-ethan-1-on (25)⁹⁴

Das benzylierte Derivat **2** (500 mg, 1.29 mmol) wurde bei 0 °C in TFAOH gelöst und für 3 Stunden gerührt. Anschließend wurde das Gemisch im Vakuum eingengt, in NaHCO₃-Lösung und Dichlormethan aufgenommen und zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Es wurden 370 mg (1.28 mmol, 99% d. Th.) des Aminoketons **25** als weißer Feststoff erhalten.


25

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.83 (dd, ³J_{9,10} = 8.2, ⁴J_{9,11} = 1.2 Hz, 2H, 9-H), 7.76 (d, ³J_{4,3} = 8.2 Hz, 2H, 4-H), 7.59 (td, ³J_{11,10} = 7.5, ⁴J_{11,9} = 1.2 Hz, 1H, 11-H), 7.45 (dd, ³J_{10,9} = 8.2, ³J_{10,11} = 7.5 Hz, 2H, 10-H), 7.27 (d, ³J_{3,4} = 8.2 Hz, 2H, 3-H), 5.61 (t, ³J_{NH,6} = 4.4 Hz, 1H, NH), 4.44 (d, ³J_{6,NH} = 4.4 Hz, 2H, 6-H), 2.37 (s, 3H, 1-H).

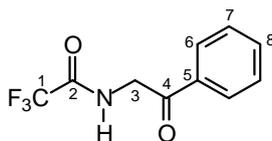
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 192.5 (C-7), 143.8 (C-5), 136.1 (C-8), 134.4 (C-11), 133.8 (C-2), 129.8 (C-3), 128.9 (C-10), 127.8 (C-9), 127.2 (C-4), 48.6 (C-6), 21.5 (C-1).

Schmelzpunkt: 115°C

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₅ H ₁₆ NO ₃ S [M+H] ⁺	290.0851	290.0850
C ₁₅ H ₁₄ NO ₃ S [M-H] ⁺	288.0694	288.06845

1-Phenyl-2-(N-trifluoroacetyl)amino)ethan-1-on (26)⁹⁵

Der benzylierte TFA-Glycin-benzylester **3** (180 mg, 0.493 mmol) wurde in 5 ml MeOH gelöst und mit 100 mg (Pd/C, 10%) versetzt. Nach 3 h Rühren unter Wasserstoffatmosphäre bei Normaldruck, wurde der Katalysator über Celite abfiltriert und das Filtrat eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnten 60 mg (0.260 mmol, 53% d. Th.) **26** als farbloser Feststoff erhalten werden.


26

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.98 (dd, ³J_{6,7} = 8.2, ⁴J_{6,8} = 1.3 Hz, 2H, 6-H), 7.65 (td, ³J_{8,7} = 7.5, ⁴J_{8,6} = 1.3 Hz, 1H, 8-H), 7.52 (dd, ³J_{7,6} = 8.2, ³J_{7,8} = 7.5 Hz, 2H, 7-H), 5.61 (bs, 1H, NH), 4.44 (d, ³J_{3,NH} = 4.2 Hz, 2H, 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 192.0$ (C-4), 134.8 (C-8), 133.6 (C-5), 129.1 (C-7), 128.0 (C-6), 46.2 (C-3).

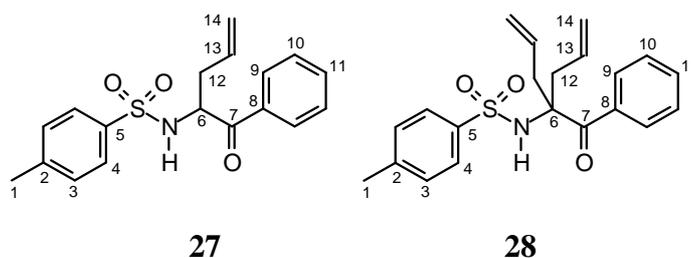
Schmelzpunkt: 129°C

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_2$ [M] ⁺	231.0507	231.0508
$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_3\text{NO}_2$ [M+H] ⁺	232.0585	232.0586

1-Phenyl-2-(tosylamino)-pent-4-en-1-on (27)

1-Phenyl-2-(prop-2-enyl)-2-(tosylamino)-pent-4-en-1-on (28)

Nach **AAV 3** wurden (72 mg, 0.250 mmol) Tosyl-geschütztes Aminoketon **25** mit (145 μl , 0.690 mmol, 2.75 Äq.) HMDS und (390 μl , 0.625 mmol, 2.50 Äq.) *n*-BuLi deprotoniert und mit (38 mg, 0.275 mmol, 1.10 Äq.) ZnCl_2 das Zinkenolat generiert. Durch Umsetzen von (3 mg, 11 μmol , 4.5 mol%) PPh_3 , (1 mg, 2.5 μmol , 1.0 mol%) $[\text{AllylPdCl}]_2$ und (65 mg, 0.500 mmol, 2.00 Äq.) Allylethylcarbonat wurde die Substratlösung vorbereitet, die anschließend zur Enolatlösung gegeben wurde. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Hexan/EE 10:1) gereinigt und 73 mg eines Gemischs aus (0.20 mmol, 80%) allyliertem Keton **27** und (0.02 mmol, 9%) des diallylierten Produktes **28** als weißes Feststoffgemisch erhalten (Verhältnis aus NMR-Signalen berechnet). Nach dem Versuch das Gemisch zu trennen konnten 20 mg des Allylketons **27** als erhalten werden. Es gelang nicht das Diallylprodukt **28** vollständig vom Monoallylketon zu trennen.



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.77$ (d, $^3J_{9,10} = 7.4$ Hz, 2H, 9-H), 7.65 (d, $^3J_{4,3} = 8.2$ Hz, 2H, 4-H), 7.57 (m, 1H, 11-H), 7.42 (m, 2H, 10-H), 7.13 (d, $^3J_{3,4} = 8.3$ Hz, 2H, 3-H), 5.66 (d, $^3J_{\text{NH},6} = 8.6$ Hz, 1H, NH), 5.61 (m, 1H, 13-H), 5.03 (m, 1H, 14-H^a), 4.97 – 4.88 (sh, 2H, 6-H, 14-H^b), 2.56 (m, 1H, 12-H^a), 2.36 (m, 1H, 12-H^b), 2.28 (s, 3H, 1-H).

α,α -Diallyl **28** (*ausgewählte Signale*): $\delta = 7.87$ (d, $^3J_{9,10} = 7.5$ Hz, 2H, 9-H), 7.49 (t, $^3J_{11,10} = 7.5$ Hz, 1H, 11-H), 7.38 (m, 2H, 10-H), 5.68 (s, 1H, NH), 5.40 (m, 2H, 13-H), 4.81 (m, 2H, 14-H^b), 3.06 (dd, $^2J_{12a,12b} = 14.7$, $^3J_{12a,13} = 6.6$ Hz, 2H, 12-H^a), 2.75 (dd, $^2J_{12b,12a} = 14.7$, $^3J_{12b,13} = 7.6$ Hz, 2H, 12-H^b).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 197.2$ (C-7), 143.5 (C-5), 137.0 (C-2), 134.0 (C-11), 134.0 (C-8), 131.2 (C-13), 129.6 (C-3), 128.8 (C-10), 128.3 (C-9), 127.1 (C-4), 119.5 (C-14), 57.1 (C-6), 38.3 (C-12), 21.4 (C-1).

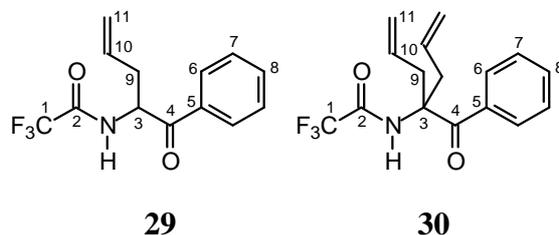
α,α -Diallyl **28** (*ausgewählte Signale*): $\delta = 131.1$ (C-13), 129.5 (C-3), 129.1 (C-10), 127.0 (C-4), 119.9 (C-14), 70.6 (C-6), 40.6 (C-12), 21.5 (C-1).

HRMS (ESI) 27:	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$	330.1164	330.1163

1-Phenyl-2-(trifluoracetylamino)-pent-4-en-1-on (29)

1-Phenyl-2-(prop-2-enyl)-2-(trifluoracetylamino)-pent-4-en-1-on (30)

Nach **AAV 3** wurden (58 mg, 0.250 mmol) TFA-geschützten Aminoketon **26** mit (145 μl , 0.690 mmol, 2.75 Äq.) HMDS und (390 μl , 0.625 mmol, 2.50 Äq.) *n*-BuLi deprotoniert und mit (38 mg, 0.275 mmol, 1.10 Äq.) ZnCl_2 das Zinkenolat generiert. Durch Umsetzen von (3 mg, 11 μmol , 4.5 mol%) PPh_3 , (1 mg, 2.5 μmol , 1.00 mol%) $[\text{AllylPdCl}]_2$ und (65 mg, 0.50 mmol, 2.00 Äq.) Allylethylcarbonat wurde die Substratlösung vorbereitet, die anschließend zur Enolatlösung gegeben wurde. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt und 70 mg eines Gemischs aus (0.05 mmol, 21%) einfach allyliertem Keton **29** und (0.18 mmol, 72%) des doppelt allylierten Ketons **30** erhalten (Verhältnis aus NMR-Signalen berechnet). Es gelang durch Säulenchromatographische Trennung davon 30 mg diallyliertes Keton **30** zu isolieren. Bei Verwendung von nur 33 mg (0.25 mmol, 1 Äq.) Allylethylcarbonat konnten 67 mg Produktgemisch (0.24 mmol, 95%) **29** und (0.01 mmol, 3%) **30** erhalten werden.



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) **29**: $\delta = 7.96$ (dd, $^3J_{6,7} = 8.2$, $^4J_{6,8} = 1.1$ Hz, 2H, 6-H), 7.65 (t, $^3J_{8,7} = 7.5$ Hz, 1H, 8-H), 7.52 (dd, $^3J_{7,6} = 8.1$, $^3J_{7,8} = 7.5$ Hz, 2H, 7-H), 7.39 (bs, 1H, NH), 5.62 (m, 1H, 3-H), 5.55 (m, 1H, 10-H), 5.09 (dd, $^3J_{11a,10} = 10.0$, $^4J_{11a,9} = 0.5$ Hz, 1H, 11-H^a), 5.00 (dd, $^3J_{11b,10} = 16.9$, $^4J_{11b,9} = 0.5$ Hz, 1H, 11-H^b), 2.81 (m, 1H, 9-H^a), 2.50 (m, 1H, 9-H^b).

α,α -Diallyl **30**: $\delta = 7.07$ (bs, 1H, NH), 7.91 (dd, $^3J_{6,7} = 8.2$, $^4J_{6,8} = 1.2$ Hz, 2H, 6-H), 7.60 (t, $^3J_{8,7} = 7.4$ Hz, 1H, 8-H), 7.48 (dd, $^3J_{7,6} = 8.2$, $^3J_{7,8} = 7.4$ Hz, 2H, 7-H), 5.43 (m, 1H, 10-H),

5.03 (m 1H, 11-H^a), 4.97 (m 1H, 11-H^b), 3.49 (dd, ²J_{9a,9b} = 14.8, ³J_{9a,10} = 8.0 Hz, 2H, 9-H^a), 2.75 (dd, ²J_{9b,9a} = 14.8, ³J_{9b,10} = 6.7 Hz, 2H, 9-H^b).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) **29**: δ = 195.9 (C-4), 134.6 (C-8), 133.5 (C-5), 130.3 (C-10), 129.2 (C-7), 128.7 (C-6), 120.3 (C-11), 53.9 (C-3), 36.9 (C-9).

α,α-Diallyl **30**: δ = 195.9 (C-4), 134.6 (C-8), 133.4 (C-5), 130.2 (C-10), 128.9 (C-7), 128.8 (C-6), 120.4 (C-11), 69.4 (C-3), 38.9 (C-9).

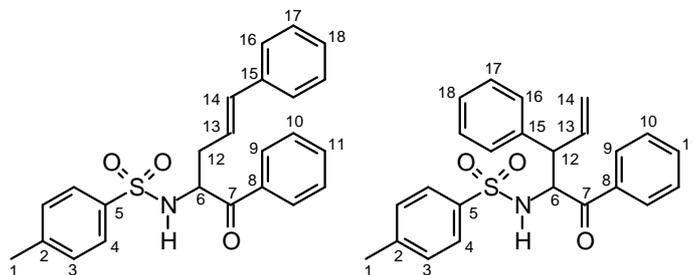
HRMS (ESI) 29:	Berechnet	Gefunden
C ₁₃ H ₁₃ F ₃ NO ₂ [M+H] ⁺	272.0898	272.0897

HRMS (ESI) 30:	Berechnet	Gefunden
C ₁₆ H ₁₇ F ₃ NO ₂ [M+H] ⁺	312.1211	312.1212

(*E*)-1,5-Diphenyl-2-(tosylamino)-pent-4-en-1-on (**31**)

1,3-Diphenyl-2-(tosylamino)-pent-4-en-1-on

Nach **AAV 3** wurden (72 mg, 0.250 mmol) Tosyl-geschützten Aminoketons **25** mit (145 µl, 0.690 mmol, 2.75 Äq.) HMDS und (390 µl, 0.625 mmol, 2.50 Äq.) *n*-BuLi deprotoniert und mit (38 mg, 0.275 mmol, 1.10 Äq.) ZnCl₂ das Zinkenolat generiert. Durch Umsetzen von (3 mg, 11 µmol, 4.5 mol%) PPh₃, (1 mg, 2.5 µmol, 1.0 mol%) [AllylPdCl]₂ mit (103 mg, 0.500 mmol, 2.00 Äq.) Ethyl-(1-phenyl-2-propenyl)-carbonat konnte die Substratlösung vorbereitet werden, die anschließend zur Enolatlösung gegeben wurde. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt und 65 mg (0.160 mmol, 64%) von linearem und verzweigtem **31** (80:20) als zähes Öl erhalten. Das verzweigte Produkt liegt im Diastereomergemisch 67:33 vor.



31

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.75 (m, 2H, 9-H), 7.66 (d, ³J_{4,3} = 8.2 Hz, 2H, 4-H), 7.57 (m, 1H, 11-H), 7.42 (m, 2H, 10-H), 7.23 – 7.15 (sh, 5H, 16-H, 17-H, 18-H), 7.11 (d, ³J_{3,4} = 8.2 Hz, 2H, 3-H), 6.23 (d, ³J_{14,13} = 15.8 Hz, 1H, 14-H), 6.95 (d, ³J_{14,13} = 15.8 Hz, 1H, 13-H),

5.94 (ddd, $^3J_{13,14} = 15.8$, $^3J_{13,12a} = 8.2$, $^3J_{13,12b} = 7.4$ Hz, 1H, 13-H), 5.75 (d, $^3J_{\text{NH},6} = 4.4$ Hz, 1H, NH), 5.01 (m, 1H, 6-H), 2.70 (m, 1H, 12-H^a), 2.51 (m, 1H, 12-H^b), 2.28 (s, 3H, 1-H).

verzweigt Diastereomer 1 (ausgewählte Signale): $\delta = 6.99$ (d, $^3J_{3,4} = 8.2$ Hz, 2H, 3-H), 6.00 (m, 1H, 13-H), 5.58 (d, $^3J_{\text{NH},6} = 4.4$ Hz, 1H, NH), 5.20 – 5.09 (sh, $^3J_{14a,13} = 13.2$ Hz, 2H, 6-H, 14-H^a), 4.92 (d, $^3J_{14b,13} = 17.0$ Hz, 1H, 14-H^b), 3.59 (m, 1H, 6-H), 2.22 (s, 3H, 1-H).

verzweigt Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): $\delta = 7.03$ (d, $^3J_{3,4} = 8.2$ Hz, 2H, 3-H), 5.34 (d, $^3J_{\text{NH},6} = 4.4$ Hz, 1H, NH), 3.71 (m, 1H, 6-H), 2.23 (s, 3H, 1-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 197.2$ (C-7), 139.0 (C-5), 136.7 (C-15), 134.1 (C-11), 132.4 (C-2), 130.2 (C-13), 129.6 (C-3), 129.4 (C-16), 129.0 (C-8), 128.8, 128.5, 128.4, (C-9, C-10, C-18), 127.7 (C-17), 127.1 (C-4), 122.7 (C-14), 57.4 (C-6), 37.6 (C-12), 21.4 (C-1).

verzweigt Diastereomer 1 (ausgewählte Signale): $\delta = 197.7$ (C-7), 135.14 (C-13), 119.2 (C-14), 61.1 (C-6), 52.6 (C-12), 21.5 (C-1).

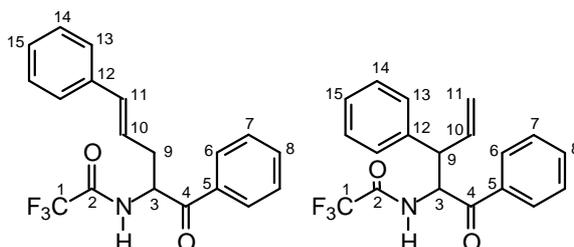
verzweigt Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): $\delta = 197.9$ (C-7), 134.8 (C-13), 61.4 (C-6), 21.3 (C-1).

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₄ H ₂₄ NO ₃ S [M+H] ⁺	406.1477	406.1473

(E)-1,5-Diphenyl-2-(trifluoracetylamino)-pent-4-en-1-on (32)

1,3-Diphenyl-2-(trifluoracetylamino)-pent-4-en-1-on

Nach AAV 3 wurden (58 mg, 0.250 mmol) TFA-geschütztes Aminoketon 26 mit (145 μ l, 0.690 mmol, 2.75 Äq.) HMDS und (390 μ l, 0.625 mmol, 2.50 Äq.) *n*-BuLi deprotoniert und mit (38 mg, 0.275 mmol, 1.10 Äq.) ZnCl₂ das Zinkenolat generiert. Durch Umsetzen von (3 mg, 11 μ mol, 4.5 mol%) PPh₃, (1 mg, 2.5 μ mol, 1.0 mol%) [AllylPdCl]₂ mit (52 mg, 0.250 mmol, 1.00 Äq.) Ethyl-(1-phenyl-2-propenyl)-carbonat konnte die Substratlösung vorbereitet werden, die anschließend zur Enolatlösung gegeben wurde. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt und 70 mg (0.202 mmol, 81%) von linearem und verzweigtem 32 (74:26) als zähes Öl erhalten. Das verzweigte Produkt liegt im Diastereomerengemisch 95:5 vor.



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) *unverzweigt*: $\delta = 7.99$ (m, 2H, 6-H), 7.66 (m, 1H, 8-H), 7.53 (m, 2H, 7-H), 7.39 (d, $^3J_{\text{NH},3} = 7.4$ Hz, 1H, NH), 7.29 – 7.15 (sh, 5H, 13-H, 14-H, 15-H), 6.31 (d, $^3J_{11,10} = 15.7$ Hz, 1H, 11-H), 5.88 (ddd, $^3J_{10,11} = 15.7$, $^3J_{10,9a} = 7.8$, $^3J_{10,9b} = 7.5$ Hz, 1H, 10-H), 5.70 (td, $^3J_{3,\text{NH}} = 7.4$, $^3J_{3,9} = 5.5$ Hz, 1H, 3-H), 2.98 (m, 1H, 9-H^a), 2.67 (m, 1H, 9-H^b).

verzweigt Diastereomer 1 (ausgewählte Signale): $\delta = 7.76$ (m, 2H, 6-H), 6.03 (ddd, $^3J_{10,11b} = 16.9$, $^3J_{10,11a} = 10.0$, $^3J_{10,9} = 9.2$ Hz, 1H, 10-H), 5.77 (m, 1H, 9-H), 5.20 (d, $^3J_{11a,10} = 10.0$ Hz, 1H, 11-H^a), 5.11 (d, $^3J_{11b,10} = 16.9$ Hz, 1H, 11-H^b), 3.78 (m, 1H, 3-H).

verzweigt Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): $\delta = 7.87$ (m, 2H, 6-H), 5.25 (d, $^3J_{11a,10} = 10.5$ Hz, 1H, 11-H^a), 5.12 (d, $^3J_{11b,10} = 17.4$ Hz, 1H, 11-H^b), 3.85 (m, 1H, 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 196.0$ (C-4), 136.4 (C-8), 134.6 (C-12), 133.7 (C-5), 130.2 (C-10), 129.2 (C-7), 128.7, 128.5 (C-13, C-14, C-15), 127.7 (C-6), 126.3 (C-11), 54.4 (C-3), 36.9 (C-9).

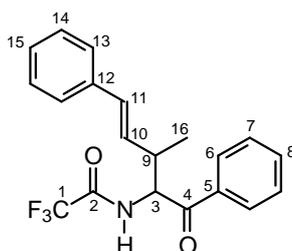
verzweigt Diastereomer 1 (ausgewählte Signale): $\delta = 135.1$ (C-10), 118.8 (C-11), 41.1 (C-9).

Für verzweigt Diastereomer 2 konnten keine Signale im $^{13}\text{C-NMR}$ gefunden werden.

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_2$ [M+H] ⁺	348.1211	348.1210

(E)-3-Methyl-1,5-diphenyl-2-(trifluoracetyl-amino)-pent-4-en-1-on (33)

Nach **AAV 3** wurden (58 mg, 0.250 mmol) TFA-geschütztes Aminoketon **26** mit (145 μl , 0.690 mmol, 2.75 Äq.) HMDS und (390 μl , 0.625 mmol, 2.50 Äq.) *n*-BuLi deprotoniert und mit (38 mg, 0.275 mmol, 1.10 Äq.) ZnCl_2 das Zinkenolat generiert. Durch Umsetzen von (3 mg, 11 μmol , 4.5 mol%) PPh_3 , (1 mg, 2.5 μmol , 1.0 mol%) $[\text{AllylPdCl}]_2$ mit (55 mg, 0.250 mmol, 1.00 Äq.) [(2*R*,3*E*)-4-Phenyl-3-buten-2-yl]-ethylcarbonat konnte die Substratlösung vorbereitet werden, die anschließend zur Enolatlösung gegeben wurde. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt und 52 mg (0.144 mmol, 57%) des allylierten Ketons **33** (dr 67:33) als zähes Öl erhalten.



33

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) *Diastereomer 1*: δ = 7.99 (m, 2H, 6-H), 7.63 (m, 1H, 8-H), 7.53 (m, 2H, 7-H), 7.29 – 7.17 (sh, 6H, NH, 13-H, 14-H, 15-H), 6.38 (d, ³J_{11,10} = 15.8 Hz, 1H, 11-H), 6.09 (d, ³J_{10,11} = 15.8, ³J_{10,9} = 7.9 Hz, 1H, 10-H), 5.73 (dd, ³J_{3,9} = 8.5, ³J_{3,NH} = 4.6 Hz, 1H, 3-H), 2.96 (m, 1H, 9-H), 1.03 (d, ³J_{16,9} = 6.9 Hz, 3H, 16-H).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): δ = 6.25 (d, ³J_{11,10} = 15.8 Hz, 1H, 11-H), 5.83 (d, ³J_{10,11} = 15.8, ³J_{10,9} = 8.2 Hz, 1H, 10-H), 5.68 (dd, ³J_{3,9} = 8.5, ³J_{3,NH} = 4.5 Hz, 1H, 3-H), 3.01 (m, 1H, 9-H), 1.21 (d, ³J_{16,9} = 6.9 Hz, 3H, 16-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) *Diastereomer 1*: δ = 196.0 (C-4), 138.2, 136.7 (C-5, C-12), 134.5 (C-8), 131.4 (C-10), 129.8 (C-11), 129.1 (C-7), 128.8 (C-6), 128.5 (C-14), 127.6 (C-15), 126.3 (C-13), 57.4 (C-3), 41.0 (C-9), 14.9 (C-16).

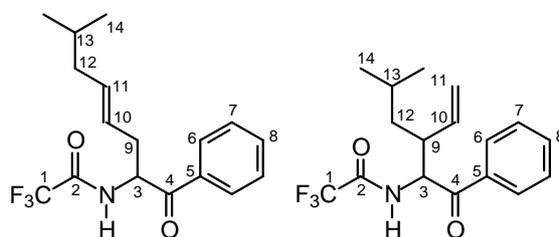
Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): δ = 57.2 (C-3), 40.9 (C-9).

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₀ H ₁₉ F ₃ NO ₂ [M+H] ⁺	362.1368	362.1367

(*E*)-8-Methyl-1-phenyl-2-(trifluoracetylamino)-oct-4-en-1-on

5-Methyl-1-phenyl-3-vinyl-2-(trifluoracetylamino)-octan-1-on (**34**)

Nach **AAV 3** wurden (58 mg, 0.250 mmol) TFA-geschütztes Aminoketon **26** mit (145 µl, 0.690 mmol, 2.75 Äq.) HMDS und (390 µl, 0.625 mmol, 2.50 Äq.) *n*-BuLi deprotoniert und mit (38 mg, 0.275 mmol, 1.10 Äq.) ZnCl₂ das Zinkenolat generiert. Durch Umsetzen von (3 mg, 11 µmol, 4.5 mol%) PPh₃, (1 mg, 2.5 µmol, 1.0 mol%) [AllylPdCl]₂ mit (47 mg, 0.250 mmol, 1.00 Äq.) [(*E*)-3-Isobutyl-2-propenyl]-ethylcarbonat konnte die Substratlösung vorbereitet werden, die anschließend zur Enolatlösung gegeben wurde. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt und 52 mg (0.159 mmol, 64%) von linearem und 16 mg (0.049 mmol, 20%) von verzweigtem **34** (dr 60:40) als zähe Öle erhalten.



34

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) *unverzweigt*: δ = 7.95 (m, 2H, 6-H), 7.64 (m, 1H, 8-H), 7.51 (m, 2H, 7-H), 7.38 (bs, 1H, NH), 5.62 (m, 1H, 3-H), 5.36 (m, 1H, 11-H), 5.11 (m, 1H, 10-H), 2.78 (m, 1H, 9-H^a), 2.46 (m, 1H, 9-H^b), 1.80 (m, 2H, 12-H), 1.50 (dq, 1H, ³J_{13,14} = 6.7, ³J_{13,12} = 6.7 Hz, 1H, 13H), 0.79 (d, ³J_{14,13} = 6.7 Hz, 6H, 14-H).

verzweigt Diastereomer 1: $\delta = 7.96$ (m, 2H, 6-H), 7.64 (m, 1H, 8-H), 7.52 (m, 2H, 7-H), 7.10 (bs, 1H, NH), 5.61 (dd, $^3J_{3,9} = 8.7$, $^3J_{3,\text{NH}} = 4.2$, 1H, 3-H), 5.40 (m, 1H, 10-H), 5.09 (m, 1H, 11-H^a), 4.85 (d, $^3J_{11\text{a},10} = 17.1$ Hz, 1H, 11-H^b), 2.69 (m, 1H, 9-H), 1.62 (m, 1H, 13-H), 1.32 (m, 2H, 12-H), 1.33 (d, $^3J_{14,13} = 7.3$ Hz, 3H, 14-H^a), 0.86 (d, $^3J_{14,13} = 7.3$ Hz, 3H, 14-H^b).

verzweigt Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): $\delta = 7.16$ (bs, 1H, NH), 5.53 (m, 1H, 10-H), 2.62 (m, 1H, 9-H), 0.80 (d, $^3J_{14,13} = 6.5$ Hz, 3H, 14-H^a), 0.62 (d, $^3J_{14,13} = 6.5$ Hz, 3H, 14-H^b).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 196.1$ (C-4), 156.5 (q, $^2J_{2,\text{F}} = 37.4$ Hz, C-2), 135.4 (C-11), 134.4 (C-8), 133.6 (C-5), 129.1 (C-7), 128.7 (C-6), 122.4 (C-10), 115.7 (q, $^2J_{1,\text{F}} = 288$ Hz, C-1), 54.3 (C-3), 41.7 (C-12), 35.7 (C-9), 28.1 (C-13), 22.1, 22.0 (C-14^a, C-14^b).

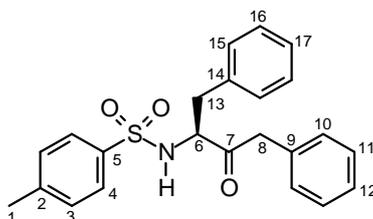
verzweigt Diastereomer 1 (ausgewählte Signale): $\delta = 196.1$ (C-4), 138.8 (C-5), 135.0 (C-10), 134.4 (C-8), 129.1 (C-7), 128.7 (C-6), 119.1 (C-11), 57.2 (C-3), 45.1 (C-12), 40.3 (C-9), 25.1 (C-13), 23.2, 21.5 (C-14^a, C-14^b).

verzweigt Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): $\delta = 136.7$ (C-10), 118.2 (C-11), 56.8 (C-3), 24.9 (C-13), 23.6, 20.7 (C-14^a, C-14^b).

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₇ H ₂₁ F ₃ NO ₂ [M+H] ⁺	328.1524	328.1523

(3S)-1,4-Diphenyl-3-(tosylamino)-butan-2-on (35)

Gemäß der AAV 2a wurde *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 8.33 ml, 13.3 mmol, 4.2 Äq.) zu einer Lösung aus (2.10 ml, 14.1 mmol, 4.5 Äq.) TMEDA in 15 ml abs. Toluol zugetropft. Tos-(*S*)-PheOH (1.01 g, 3.16 mmol, 1.0 Äq.) in 5 ml abs. THF wurde langsam zu dieser Lösung zugetropft. Nach der Aufarbeitung konnten durch säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Hexan/EE, Gradient 10:1 bis 5:1) 934 mg (2.37 mmol, 75% d. Th.) Keton 35 als weißer Feststoff erhalten werden. Das entsprechende racemische Keton konnte mit gleicher Methode in 78% Ausbeute erhalten werden.



35

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.49$ (d, $^3J_{4,3} = 8.2$ Hz, 2H, 4-H), 7.24 – 7.19 (sh, 6H, 11-H, 12-H, 16-H, 17-H), 7.15 (d, $^3J_{3,4} = 8.2$ Hz, 2H, 3-H), 6.99 (m, 2H, 10-H), 6.86 (m, 2H, 15-H),

5.25 (d, $^3J_{\text{NH},6} = 8.0$ Hz, 1H, NH), 4.18 (dt, $^3J_{6,\text{NH}} = 8.0$, $^3J_{6,13} = 6.6$ Hz, 1H, 6-H), 3.52 (s, 2H, 8-H), 2.91 (ddd, $^3J_{13\text{a},13\text{b}} = 13.9$, $^3J_{13\text{a},6} = ^3J_{13\text{b},6} = 6.6$ Hz, 2H, 13-H^a, 13-H^b), 2.38 (s, 3H, 1-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 205.5$ (C-7), 143.6 (C-5), 136.4 (C-14), 135.0 (C-2), 132.5 (C-9), 129.7, 129.5, 129.3, 128.8 (C-10, C-11, C-15, C-16), 128.7 (C-3), 127.3, 127.2 (C-12, C-17), 127.1 (C-4), 61.3 (C-6), 47.6 (C-8), 38.9 (C-13), 21.5 (C-1).

Schmelzpunkt: 96°C

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm , Hexan/*i*PrOH 97/3, 2.0 ml/min):

(*R*)-**35**: $t_{\text{R}} = 39.06$ min

(*S*)-**35**: $t_{\text{R}} = 41.81$ min

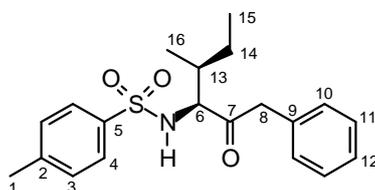
Elementaranalyse:

$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$	Ber.	C 70.20	H 5.89	N 3.56
(393.50)	Gef.	C 69.88	H 5.63	N 3.60

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$	394.1477	394.1474

(3*S*,4*S*)-4-Methyl-1-phenyl-3-(tosylamino)-hexan-2-on (**36**)

Gemäß der **AAV 2a** wurde *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 8.33 ml, 13.3 mmol, 4.2 Äq.) zu einer Lösung aus (2.10 ml, 14.1 mmol, 4.5 Äq.) TMEDA in 15 ml abs. Toluol zugetropft. Tos-(*S*)-IleOH (902 mg, 3.16 mmol, 1.0 Äq.) in 5 ml abs. THF wurde langsam zu dieser Lösung zugetropft. Nach der Aufarbeitung konnten durch säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Hexan/EE, Gradient 10:1 bis 5:1) 435 mg (1.21 mmol, 38% d. Th.) Keton **36** als weißer Feststoff erhalten werden.



36

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.56$ (d, $^3J_{4,3} = 8.1$ Hz, 2H, 4-H), 7.24 – 7.19 (sh, 3H, 11-H, 12-H), 7.18 (d, $^3J_{3,4} = 8.1$ Hz, 2H, 3-H), 6.85 (m, 2H, 10-H), 5.33 (d, $^3J_{\text{NH},6} = 8.9$ Hz, 1H, NH), 3.88 (dd, $^3J_{6,\text{NH}} = 8.9$, $^3J_{6,13} = 3.4$ Hz, 1H, 6-H), 3.57 (d, $^2J_{8\text{a},8\text{b}} = 15.8$ Hz, 1H, 8-H^a), 3.44 (d, $^2J_{8\text{b},8\text{a}} = 15.8$ Hz, 1H, 8-H^b), 2.38 (s, 3H, 1-H), 1.88 (m, 1H, 13-H), 1.15 – 1.01 (sh, 2H, 14-H^a, 14-H^b), 1.03 (d, $^3J_{16,13} = 6.7$ Hz, 3H, 16-H), 0.81 (t, $^3J_{15,14} = 7.4$ Hz, 3H, 15-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 205.5$ (C-7), 143.6 (C-5), 136.4 (C-2), 132.5 (C-9), 129.6 (C-3), 129.2 (C-11), 128.7 (C-4), 127.3 (C-10, C-12), 65.7 (C-6), 47.2 (C-8), 37.0 (C-13), 23.3 (C-14), 21.5 (C-1), 16.4 (C-16), 11.5 (C-15).

Schmelzpunkt: 100°C

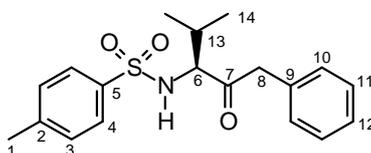
HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm , Hexan/*i*PrOH 97/3, 2.0 ml/min):

(*S*)-**36**: $t_{\text{R}} = 33.37$ min

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$	360.1633	360.1634

(3*S*)-4-Methyl-1-phenyl-3-(tosylamino)-pentan-2-on (**37**)

Gemäß der **AAV 2a** wurde *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 8.33 ml, 13.3 mmol, 4.2 Äq.) zu einer Lösung aus (2.10 ml, 14.1 mmol, 4.5 Äq.) TMEDA in 15 ml abs. Toluol zugetropft. Tos-(*S*)-ValOH (857 mg, 3.16 mmol, 1.0 Äq.) in 5 ml abs. THF wurden langsam zu dieser Lösung zugesetzt. Nach der Aufarbeitung konnten durch säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Hexan/EE Gradient 10:1 bis 5:1) 612 mg (1.77 mmol, 56% d. Th.) Keton **37** als weißer Feststoff erhalten werden. Das entsprechende racemische Keton konnte mit gleicher Methode in 61% Ausbeute erhalten werden.



37

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.54$ (d, $^3J_{4,3} = 8.2$ Hz, 2H, 4-H), 7.24 – 7.19 (sh, 3H, 11-H, 12-H), 7.16 (d, $^3J_{3,4} = 8.1$ Hz, 2H, 3-H), 6.82 (m, 2H, 10-H), 5.36 (d, $^3J_{\text{NH},6} = 8.9$ Hz, 1H, NH), 3.85 (dd, $^3J_{6,\text{NH}} = 8.9$, $^3J_{6,13} = 3.4$ Hz, 1H, 6-H), 3.55 (d, $^2J_{8a,8b} = 15.9$ Hz, 1H, 8-H^a), 3.43 (d, $^2J_{8b,8a} = 15.9$ Hz, 1H, 8-H^b), 2.38 (s, 3H, 1-H), 1.16 (qqd, $^3J_{13,14a} = ^3J_{13,14b} = 6.8$, $^3J_{13,6} = 3.4$ Hz, 1H, 13-H), 1.05 (d, $^3J_{14a,13} = 6.7$ Hz, 3H, 14-H^a), 0.69 (d, $^3J_{14b,13} = 6.8$ Hz, 3H, 14-H^b).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 205.3$ (C-7), 143.6 (C-5), 136.4 (C-2), 132.4 (C-9), 129.6 (C-3), 129.2 (C-11), 128.7 (C-4), 127.3 (C-10, C-12), 65.5 (C-6), 46.9 (C-8), 30.0 (C-13), 21.5 (C-1), 20.0, 15.9 (C-14^a, C-14^b).

Schmelzpunkt: 93°C

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm , Hexan/*i*PrOH 97/3, 2.0 ml/min):

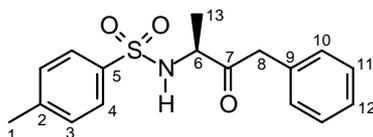
(*R*)-**37**: $t_{\text{R}} = 28.80$ min

(*S*)-**37**: $t_{\text{R}} = 31.91$ min

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₉ H ₂₄ NO ₃ S [M+H] ⁺	346.1477	346.1477

(3S)-1-Phenyl-3-(tosylamino)-butan-2-on (**38**)

Gemäß der **AAV 2a** wurde *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 8.33 ml, 13.3 mmol, 4.2 Äq.) zu einer Lösung aus (2.10 ml, 14.1 mmol, 4.5 Äq.) TMEDA in 15 ml abs. Toluol zugetropft. Tos-(*S*)-AlaOH (769 mg, 3.16 mmol, 1.0 Äq.) in 5 ml abs. THF wurden langsam zu dieser Lösung zugesetzt. Nach der Aufarbeitung konnten durch säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Hexan/EE, Gradient 15:1 bis 5:1) 280 mg (0.88 mmol, 28% d. Th.) Keton **38** als weißer Feststoff erhalten werden. Entsprechendes racemisches Keton **38** wurde mit gleicher Methode in einer Ausbeute von 40% dargestellt.



38

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.59 (d, ³J_{4,3} = 8.2 Hz, 2H, 4-H), 7.25 – 7.22 (sh, 3H, 11-H, 12-H), 7.19 (d, ³J_{3,4} = 8.0 Hz, 2H, 3-H), 6.96 (m, 2H, 10-H), 5.48 (d, ³J_{NH,6} = 7.2 Hz, 1H, NH), 3.85 (dq, ³J_{6,NH} = ³J_{6,13} = 7.2 Hz, 1H, 6-H), 3.56 (d, ²J_{8a,8b} = 15.7 Hz, 1H, 8-H^a), 3.59 (d, ²J_{8b,8a} = 15.7 Hz, 1H, 8-H^b), 2.39 (s, 3H, 1-H), 1.38 (d, ³J_{13,6} = 7.2 Hz, 1H, 13-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 205.5 (C-7), 143.5 (C-5), 136.6 (C-2), 132.5 (C-9), 129.7 (C-3), 129.3 (C-11), 128.8 (C-4), 127.3 (C-12), 127.0 (C-10), 56.3 (C-6), 45.9 (C-8), 21.5 (C-1), 19.2 (C-13).

Schmelzpunkt: 89°C

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm, Hexan/*i*PrOH 97/3, 2.0 ml/min):

(*R*)-**38**: t_R = 38.95 min

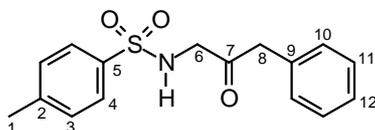
(*S*)-**38**: t_R = 43.29 min

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₇ H ₂₀ NO ₃ S [M+H] ⁺	318.1164	318.1164

1-Phenyl-3-(tosylamino)-propan-2-on (**39**)

Gemäß der **AAV 2a** wurde *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 25.0 ml, 40.0 mmol, 4.2 Äq.) zu einer Lösung aus 6.30 ml (42.2 mmol, 4.4 Äq.) TMEDA in 45 ml abs. Toluol zugetropft.

TosGlyOH (2.18 g, 9.51 mmol, 1.0 Äq.) in 15 ml abs. THF wurden langsam zu dieser Lösung zugesetzt. Nach der Aufarbeitung konnten durch säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Hexan/EE Gradient 10:1 bis 5:1) 1.09 g (3.59 mmol, 38% d.Th.) Keton **39** als weißer Feststoff erhalten werden.



39

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.63 (d, ³J_{4,3} = 8.2 Hz, 2H, 4-H), 7.31 – 7.24 (sh, 3H, 11-H, 12-H), 7.22 (d, ³J_{3,4} = 8.0 Hz, 2H, 3-H), 7.05 (m, 2H, 10-H), 5.26 (t, ³J_{NH,6} = 4.4 Hz, 1H, NH), 3.86 (d, ³J_{6,NH} = 4.7 Hz, 1H, 6-H), 3.61 (s, 2H, 8-H), 2.40 (s, 3H, 1-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 201.4 (C-7), 143.7 (C-5), 135.9 (C-2), 132.3 (C-9), 129.7 (C-3), 129.2 (C-11), 128.9 (C-4), 127.6 (C-12), 127.0 (C-10), 50.8 (C-6), 47.2 (C-8), 21.5 (C 1).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm, Hexan/iPrOH 97/3, 2.0 ml/min):

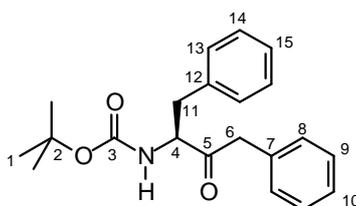
39: t_R = 25.82 min

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₆ H ₁₈ NO ₃ S [M+H] ⁺	304.1007	304.1008

(3S)-3-(*tert*-Butyloxycarbonylamino)-1,4-diphenyl-butan-2-on (**40**)

Das Imidazolid von Boc-Phenylalanin wurde entsprechend der **AAV 2b** aus Boc-(*S*)-PheOH (2.65 g, 10.0 mmol) und CDI (1.78 g, 11.0 mmol, 1.1 Äq.) quantitativ hergestellt.

600 mg (1.90 mmol) des Imidazolides wurden in 15 ml THF gelöst und mit Benzylmagnesiumchlorid-Lösung (1 M in THF, 4.75 ml, 4.75 mmol, 2.5 Äq.) umgesetzt. Durch säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Hexan/EE 10:1) konnten 520 mg (1.53 mmol, 81% d. Th.) des Ketons **40** als weißer Feststoff erhalten werden.



40

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.33 – 7.40 (sh, 6H, 9-H, 10-H, 14-H, 15-H), 7.12 – 7.04 (sh, 4H, 8-H, 13-H), 5.06 (bs, 1H, NH), 4.60 (m, 1H, 4-H), 3.70 (d, ²J_{6a,6b} = 16.3 Hz, 1H, 6-H^a), 3.61 (d, ²J_{6b,6a} = 16.3 Hz, 1H, 6-H^b), 2.98 (m, 2H, 11-H), 1.39 (s, 9H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 211.7 (C-5), 155.1 (C-3), 136.2 (C-12), 133.2 (C-7), 129.6, 129.3 (C-9, C-14), 128.7, 128.6 (C-8, C-13), 127.1, 127.0 (C-10, C-15), 80.0 (C-2), 59.6 (C-4), 47.9 (C-6), 37.9 (C-11), 28.3 (C-1).

Schmelzpunkt: 85°C

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

(*R*)-**40**: t_{R} = 20.35 min

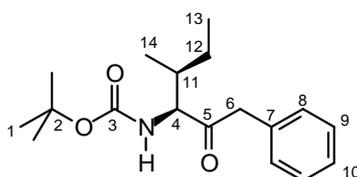
(*S*)-**40**: t_{R} = 21.81 min

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_3$ [M+H] ⁺	340.1913	340.1910

(3*S*,4*S*)-3-(*tert*-Butyloxycarbonylamino)-4-methyl-1-phenyl-hexan-2-on (41**)**

Entsprechend der **AAV 2b** wurde aus Boc-(*S*)-IleOH (2.31 g, 10.0 mmol) und CDI (1.78 mg, 11.0 mmol, 1.1 Äq.) das Isoleucinimidazolid quantitativ hergestellt.

2.81 g (10.0 mmol) des Imidazolides wurden in 50 ml THF gelöst und mit Benzylmagnesiumchlorid-Lösung (ca. 1 M in THF, 20.0 ml, ca. 20.0 mmol, 2.0 Äq.) umgesetzt. Durch säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Hexan/EE 10:1) konnten 1.65 g (5.40 mmol, 54% d. Th.) des Ketons **41** als weißer Feststoff erhalten werden.



41

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.34 – 7.15 (sh, 5H, 8-H, 9-H, 10-H), 5.02 (bs, 1H, NH), 4.36 (m, 1H, 4-H), 3.79 (m, 2H, 6-H), 1.92 (m, 2H, 11-H), 1.41 (s, 9H, 1-H), 1.05 (m, 1H, 12-H^a), 0.94 (d, $^3J_{14,11}$ = 6.8 Hz, 3H, 14-H), 0.92 (m, 1H, 12-H^b), 0.83 (t, $^3J_{13,12}$ = 7.4 Hz, 3H, 13-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 207.0 (C-5), 155.8 (C-3), 133.3 (C-7), 129.6 (C-9), 128.6 (C-8), 127.1 (C-10), 79.7 (C-2), 63.6 (C-4), 47.7 (C-6), 36.7 (C-11), 28.3 (C-1), 24.1 (C-12), 16.2 (C-14), 11.6 (C-13).

Schmelzpunkt: 79°C

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm , Hexan/*i*PrOH 95/5, 2.0 ml/min, er 99:1):

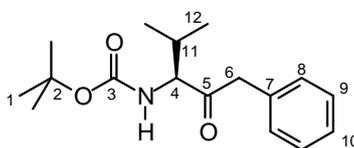
(*R,R*)-**41**: t_{R} = 9.53 min

(*S,S*)-**41**: t_{R} = 10.47 min

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₈ H ₂₈ NO ₃ [M+H] ⁺	306.2069	306.2066
C ₁₃ H ₂₀ NO [M-Boc+2H] ⁺	206.1545	206.1544

(3S)-3-(tert-Butyloxycarbonylamino)-4-methyl-1-phenyl-pentan-2-on (42)

Entsprechend der **AAV 2b** wurde aus Boc-(S)-ValOH (2.17 g, 10.0 mmol) und CDI (1.78 mg, 11.0 mmol, 1.1 Äq.) das Boc-Valinimidazolid mit 99% Ausbeute hergestellt. 2.65 g (9.90 mmol) des Imidazolides wurden in 50 ml THF gelöst und mit Benzylmagnesiumchlorid-Lösung (ca. 1 M in THF, 20.0 ml, ca. 20.0 mmol, 2.0 Äq.) umgesetzt. Durch säulen-chromatographische Reinigung (Kieselgel, Hexan/EE 4:1) konnten 1.31 g (4.50 mmol, 45% d. Th.) des Ketons **42** als weißer Feststoff erhalten werden.


42

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.34 – 7.13 (sh, 5H, 8-H, 9-H, 10-H), 5.05 (bs, 1H, NH), 4.36 (m, 1H, 4-H), 3.78 (m, 2H, 6-H), 2.19 (m, 2H, 11-H), 1.42 (s, 9H, 1-H), 0.97 (d, ³J_{12a,11} = 6.8 Hz, 3H, 12-H^a), 0.76 (d, ³J_{12b,11} = 6.8 Hz, 3H, 12-H^b).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 209.3 (C-5), 155.5 (C-3), 135.7 (C-7), 129.6 (C-9), 128.1 (C-8), 127.1 (C-10), 85.3 (C-2), 63.7 (C-4), 47.5 (C-6), 29.9 (C-11), 28.3 (C-1), 19.9, 16.3 (C-12^a, C-12^b).

Schmelzpunkt: 95°C

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

(*R*)-**42**: t_R = 17.83 min

(*S*)-**42**: t_R = 20.95 min

Elementaranalyse:

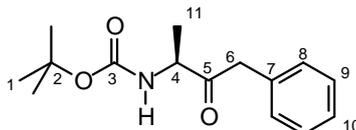
C ₁₇ H ₂₅ NO ₃	Ber.	C 70.07	H 8.65	N 4.81
(291.39)	Gef.	C 69.90	H 8.57	N 5.16

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₇ H ₂₅ NO ₃ [M+H] ⁺	292.1913	292.1913
C ₁₂ H ₁₈ NO [M-Boc+2H] ⁺	192.1388	192.1388

(3S)-3-(tert-Butyloxycarbonylamino)-1-phenyl-butan-2-on (43)

Entsprechend der **AAV 2b** wurde aus Boc-(S)-AlaOH (378 mg, 2.00 mmol) und CDI (357 mg, 2.20 mmol, 1.1 Äq.) das Boc-Alanimidazolid quantitativ hergestellt.

473 g (1.98 mmol) des Imidazolides wurden in 15 ml THF gelöst und mit Benzylmagnesiumchlorid-Lösung (1 M in THF, 5.00 ml, 5.00 mmol, 2.5 Äq.) bei 0 °C umgesetzt. Durch säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Hexan/EE 6:1) konnten 411 mg (1.56 mmol, 78% d. Th.) des Ketons **43** als weißer Feststoff erhalten werden



43

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.28 – 7.06 (sh, 5H, 8-H, 9-H, 10-H), 5.17 (bs, 1H, NH), 4.34 (dq, ³J_{11,4} = 7.1, ³J_{11,4} = 7.1 Hz, 1H, 4-H), 3.73 (m, 2H, 6-H), 1.37 (s, 9H, 1-H), 1.25 (d, ³J_{11,4} = 7.1 Hz, 11-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 207.0 (C-5), 155.1 (C-3), 133.3 (C-7), 129.5 (C-9), 128.7 (C-8), 127.1 (C-10), 79.8 (C-2), 54.6 (C-4), 47.2 (C-6), 28.3 (C-1), 17.7 (C-11).

Schmelzpunkt: 95°C

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm, Hexan/iPrOH 99/1, 1.5 ml/min, dr > 99:1):

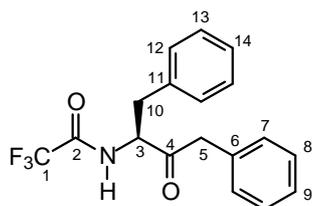
(R)-**43**: t_R = 20.82 min

(S)-**43**: t_R = 22.11 min

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₇ H ₂₂ NO ₃ [M+H] ⁺	264.1600	264.1600

(3S)-1,4-Diphenyl-3-(trifluoracetamino)-butan-2-on (44)

Das Boc-geschütztes Keton **40** (339 mg, 1.00 mmol) wurde bei 0 °C mit TFAOH (800 μl, 10.5 mmol, 10.5 Äq.) versetzt und bis zur vollständigen Entschützung (DC-Kontrolle) 30 min gerührt. Anschließend wurde bei 0 °C Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA) (700 μl, 4.96 mmol, 4.96 Äq.) zugegeben und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Einengen der Reaktionslösung im Vakuum wurde der Rückstand in DCM aufgenommen und mit ges. NaHCO₃-Lösung neutralisiert. Die wässrige Phase wurde zweimal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Die säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Hexan/EE 10:1) erbrachte 319 mg (0.95 mmol, 95% d. Th.) des TFA-geschütztes Ketons **44** als weißen Feststoff.


44

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.35 – 7.25 (sh, 6H, 8-H, 9-H, 13-H, 14-H), 7.12 – 7.04 (sh, 4H, 7-H, 12-H), 6.59 (bs, 1H, NH), 4.93 (m, 1H, 3-H), 3.71 (d, ²J_{5a,5b} = 16.1 Hz, 1H, 5-H^a), 3.67 (d, ²J_{5b,5a} = 16.3 Hz, 1H, 5-H^b), 3.13 (d, ³J_{10,3} = 6.4 Hz, 10-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 204.0 (C-4), 156.1 (q, ³J_{2,F} = 37.5 Hz, C-2), 134.5 (C-11), 132.0 (C-6), 129.5, 129.2 (C-8, C-13), 129.0, 128.9 (C-7, C-12), 127.1, 126.0 (C-9, C-14), 115.5 (q, ²J_{1,F} = 288 Hz, C-1), 58.3 (C-3), 47.8 (C-5), 37.2 (C-10).

Schmelzpunkt: 143°C

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

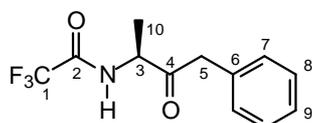
(*R*)-**44**: t_R = 16.25 min

(*S*)-**44**: t_R = 19.03 min

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₈ H ₁₇ F ₃ NO ₂ [M+H] ⁺	336.1211	336.1211

(3*S*)-3-(Trifluoroacetamino)-1-phenyl-butan-2-on (**45**)

Das Boc-geschützte Keton **43** (132 mg, 0.50 mmol) wurde bei 0 °C mit TFAOH (400 μl, 5.23 mmol, 10.5 Äq.) versetzt und bis zur vollständigen Entschützung (DC-Kontrolle) 30 min gerührt. Anschließend wurden bei 0 °C TFAA (350 μl, 2.48 mmol, 4.96 Äq.) zugegeben und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Einengen der Reaktionslösung im Vakuum wurde der Rückstand in DCM aufgenommen und mit ges. NaHCO₃-Lösung neutralisiert. Die wässrige Phase wurde zweimal mit DCM extrahiert und die vereinigte organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Die säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Hexan/EE 10:1) erbrachte 115 mg (0.444 mmol, 89% d. Th.) des TFA-geschützten Ketons **45** als weißen Feststoff.


45

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.36 – 7.16 (sh, 6H, 7-H, 8-H, 9-H, NH), 4.67 (dq, ³J_{3,NH} = 7.0, ³J_{3,10} = 7.0 Hz, 1H, 3-H), 3.85 (d, ²J_{5a,5b} = 15.7 Hz, 1H, 5-H^a), 3.80 (d, ²J_{5b,5a} = 15.7 Hz, 1H, 5-H^b), 1.45 (d, ³J_{10,3} = 7.1 Hz, 3H, 10-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 204.6 (C-4), 156.5 (q, ³J_{2,F} = 37.5 Hz, C-2), 132.2 (C-6), 129.4 (C-8), 129.0 (C-7), 127.6 (C-9), 115.6 (q, ²J_{1,F} = 288 Hz, C-1), 53.8 (C-3), 46.0 (C-5), 17.0 (C-10).

Schmelzpunkt: 127°C

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm, Hexan/iPrOH 99/1, 2.0 ml/min):

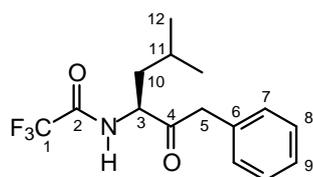
(*R*)-**45**: t_R = 14.85 min

(*S*)-**45**: t_R = 21.65 min

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₂ H ₁₃ F ₃ NO ₂ [M+H] ⁺	260.0898	260.0899

(3*S*)-5-methyl-1-phenyl-3-(trifluoramino)-hexan-2-on (46)

Gemäß der **AAV 2a** wurde *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 8.33 ml, 13.3 mmol, 4.2 Äq.) zu einer Lösung aus (2.10 ml, 14.1 mmol, 4.5 Äq.) TMEDA in 15 ml abs. Toluol zugetropft. TFA-(*S*)-LeuOH (718 mg, 3.16 mmol, 1.0 Äq.) in 5 ml abs. THF wurden langsam zu dieser Lösung zugesetzt. Nach der Aufarbeitung konnten durch säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Hexan/EE Gradient 10:1 bis 5:1) 350 mg (1.16 mmol, 37% d. Th., 40% *ee*) Keton **46** als weißer Feststoff erhalten werden.



46

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.38 – 7.06 (sh, 5H, 7-H, 8-H, 9-H), 6.86 (bs, 1H, NH), 4.79 (dt, ³J_{3,NH} = 8.9, ³J_{3,10} = 3.7 Hz, 1H, 3-H), 3.85 (d, ²J_{5a,5b} = 16.0 Hz, 1H, 5-H^a), 3.79 (d, ²J_{5b,5a} = 16.0 Hz, 1H, 5-H^b), 1.67 (m, 1H, 10-H^a), 1.59 (m, 1H, H-11), 1.49 (m, 1H, 10-H^b), 0.91 (d, ³J_{12a,11} = 6.6 Hz, 12-H^a), 0.89 (d, ³J_{12b,11} = 6.6 Hz, 12-H^b).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 205.0 (C-4), 156.8 (q, ³J_{2,F} = 37.3 Hz, C-2), 132.4 (C-6), 129.5 (C-8), 129.0 (C-7), 127.6 (C-9), 115.7 (q, ²J_{1,F} = 288 Hz, C-1), 56.3 (C-3), 47.0 (C-5), 40.4 (C-10), 24.9 (C-11), 23.2, 21.6 (C-12^a, C-12^b).

Schmelzpunkt: 170°C

HPLC (*Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm*, Hexan/*i*PrOH 97/3, 2.0 ml/min, er 70:30):

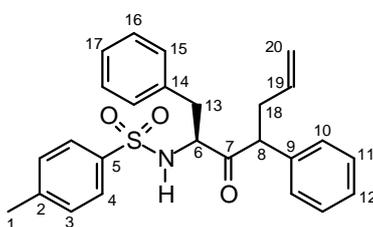
(*R*)-**46**: $t_R = 11.35$ min

(*S*)-**46**: $t_R = 13.74$ min

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
$C_{15}H_{19}F_3NO_2 [M+H]^+$	302.1368	302.1371

(2*S*)-1,4-Diphenyl-2-(tosylamino)-hept-6-en-3-on (47)

Nach **AAV 3** wurde Tosyl-geschütztes (*S*)-Aminobenzylketon **35** (98 mg, 0.250 mmol) mit HMDS (145 μl, 0.690 mmol, 2.75 Äq.) und *n*-BuLi (390 μl, 0.625 mmol, 2.50 Äq.) deprotoniert und mit ZnCl₂ (38 mg, 0.275 mmol, 1.10 Äq.) das Zinkenolat generiert. Durch Umsetzen von PPh₃ (3 mg, 11 μmol, 4.5 mol%), [AllylPdCl]₂ (1 mg, 2.5 mmol, 1.0 mol%) und Allylethylcarbonat (33 mg, 0.250 mmol, 1.00 Äq.) konnte die Substratlösung vorbereitet werden, die anschließend zur Enolatlösung gegeben wurde. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Hexan/EE 10:1) und 99 mg (0.228 mmol, 91% d. Th., dr 95:5) des allylierten Ketons **47** als zähes Öl erhalten.



47

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.55$ (d, $^3J_{4,3} = 8.3$ Hz, 2H, 4-H), 7.26 – 7.17 (sh, 4H, 3-H, 11-H), 7.10 – 6.99 (sh, 6H, 12-H, 15-H, 16-H, 17-H), 6.62 (d, $^3J_{10,11} = 8.4$ Hz, 2H, 10-H), 5.40 (ddt, $^3J_{19,20a} = 17.1$, $^3J_{19,20b} = 10.1$, $^3J_{19,18} = 6.9$ Hz, 1H, 19-H), 5.04 (d, $^3J_{NH,6} = 9.2$ Hz, 1H, NH), 4.89 (dd, $^3J_{20a,19} = 17.1$, $^4J_{20a,18} = 1.7$ Hz, 1H, 20-H^a), 4.84 (dd, $^3J_{20b,19} = 10.1$, $^4J_{20b,18} = 0.9$ Hz, 1H, 20-H^b), 4.13 (ddd, $^3J_{6,NH} = 9.0$, $^3J_{6,13b} = 6.8$, $^3J_{6,13a} = 6.3$ Hz, 1H, 6-H), 3.73 (dd, $^3J_{8,18a} = 8.2$, $^3J_{8,18b} = 6.7$ Hz, 1H, 8-H), 2.60 (dd, $^2J_{13a,13b} = 14.0$, $^3J_{13a,6} = 6.2$ Hz, 1H, 13-H^a), 2.50 – 2.42 (sh, 2H, 13-H^b, 18-H^a), 2.38 (s, 3H, 1-H), 2.32 (m, 1H, 18-H^b).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): $\delta = 7.55$ (d, $^3J_{4,3} = 8.3$ Hz, 2H, 4-H), 6.62 (m, 2H, 10-H), 5.25 (d, $^3J_{NH,6} = 7.0$ Hz, 1H, NH), 4.06 (dt, $^3J_{6,NH} = 7.0$, $^3J_{6,13} = 6.2$ Hz, 1H, 6-H), 3.70 (dd, $^3J_{8,18a} = 8.2$, $^3J_{8,18b} = 6.6$ Hz, 1H, 8-H), 2.99 (dd, $^2J_{13a,13b} = 14.1$, $^3J_{13a,6} = 6.3$ Hz, 1H, 13-H^a), 2.89 (dd, $^2J_{13b,13a} = 14.1$, $^3J_{13b,6} = 6.0$ Hz, 1H, 13-H^a), 2.36 (s, 3H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 206.4 (C-7), 143.6 (C-5), 136.9 (C-14), 136.4 (C-2), 135.1 (C-9), 134.8 (C-19), 129.7, 129.3, 128.9, 128.7 (C-10, C-11, C-15, C-16), 128.2 (C-3), 127.7, 127.2 (C-12, C-17), 127.2 (C-4), 117.1 (C-20), 61.1 (C-6), 56.8 (C-8), 37.7 (C-13), 36.7 (C-18), 21.5 (C-1).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): δ = 206.0 (C-7), 116.3 (C-20), 60.9 (C-6), 55.6 (C-8), 26.9 (C-18).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm , 207 nm, Hexan/*i*PrOH 97/3, 2.0 ml/min, dr 98:2):

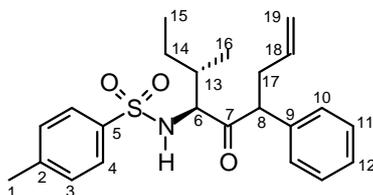
(*S*)-**47**: t_{R} = 18.72 min (*Diastereomer 1*)

(*S*)-**47**: t_{R} = 25.50 min (*Diastereomer 2*)

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$	434.1790	434.1789

(3*S*,4*S*)-3-Methyl-6-phenyl-4-(tosylamino)-non-8-en-5-on (**48**)

Nach **AAV 3** wurde Tosyl-geschütztes Aminoketon **36** (90 mg, 0.250 mmol) mit HMDS (145 μl , 0.690 mmol, 2.75 Äq.) und *n*-BuLi (390 μl , 0.625 mmol, 2.50 Äq.) deprotoniert und mit ZnCl_2 (38 mg, 0.275 mmol, 1.10 Äq.) das Zinkenolat generiert. Durch Umsetzen von PPh_3 (3 mg, 11 μmol , 4.5 mol%), $[\text{AllylPdCl}]_2$ (1 mg, 2.5 mmol, 1.0 mol%) und Allyl-ethylcarbonat (33 mg, 0.250 mmol, 1.00 Äq.) konnte die Substratlösung vorbereitet werden, die anschließend zur Enolatlösung gegeben wurde. Das Rohprodukt wurde säulen-chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Hexan/EE 10:1) und 87 mg (0.218 mmol, 87% d. Th., dr 90:10) des allylierten Ketons **48** als zähes Öl erhalten.



48

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.71 (d, $^3J_{4,3}$ = 8.3 Hz, 2H, 4-H), 7.29 (d, $^3J_{3,4}$ = 8.1 Hz, 2H, 3-H), 7.26 – 7.11 (sh, 5H, 10-H, 11-H, 12-H), 5.37 (d, $^3J_{\text{NH},6}$ = 9.0 Hz, 1H, NH), 5.04 (ddt, $^3J_{18,19a}$ = 17.0, $^3J_{18,19b}$ = 10.0, $^3J_{18,17}$ = 7.0 Hz, 1H, 18-H), 4.74 (dd, $^3J_{19a,18}$ = 17.0, $^4J_{19a,17}$ = 1.6 Hz, 1H, 19-H^a), 4.74 (dd, $^3J_{19b,18}$ = 10.1, $^4J_{19b,17}$ = 0.9 Hz, 1H, 19-H^b), 3.86 (dd, $^3J_{6,\text{NH}}$ = 9.0, $^3J_{6,13}$ = 2.9 Hz, 1H, 6-H), 3.51 (dd, $^3J_{8,17a}$ = 7.9, $^3J_{8,17b}$ = 7.1 Hz, 1H, 8-H), 2.40 (s, 3H, 1-H), 2.15 (m, 1H, 17-H^a), 2.06 (m, 1H, 17-H^b), 1.56 (m, 1H, 13-H), 0.92 (d, $^3J_{16,13}$ = 6.7 Hz, 3-H, 16-H), 0.71 (m, 1H, 14-H^a), 0.49 (m, 1H, 14-H^b), 0.26 (t, $^3J_{15,14}$ = 7.4 Hz, 3H, 15-H).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): $\delta = 7.09$ (d, $^3J_{3,4} = 8.0$ Hz, 2H, 3-H), 6.88 (m, 2H, 10-H), 5.48 (ddt, $^3J_{18,19a} = 17.0$, $^3J_{18,19b} = 10.1$, $^3J_{18,17} = 7.1$ Hz, 1H, 18-H), 4.94 (dd, $^3J_{19a,18} = 17.0$, $^4J_{19a,17} = 1.6$ Hz, 1H, 19-H^a), 4.89 (dd, $^3J_{19b,18} = 10.1$, $^4J_{19b,17} = 0.9$ Hz, 1H, 19-H^b), 3.80 (dd, $^3J_{6,NH} = 8.5$, $^3J_{6,13} = 2.7$ Hz, 1H, 6-H), 3.72 (t, $^3J_{8,17} = 7.4$ Hz, 1H, 8-H), 2.34 (s, 3H, 1-H), 1.05 (d, $^3J_{16,13} = 6.7$ Hz, 3-H, 16-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 207.3$ (C-7), 143.6 (C-5), 136.7 (C-2), 134.5 (C-9, C-18), 129.6, 128.7 (C-10, C-11), 128.0 (C-3), 127.6 (C-4, C-12), 117.0 (C-19), 68.0 (C-6), 56.4 (C-8), 38.4 (C-13), 35.8 (C-17), 22.5 (C-14), 21.5 (C-1), 16.4 (C-16), 10.8 (C-15).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): $\delta = 142.8$ (C-5), 134.9 (C-18), 117.4 (C-19), 65.1 (C-6), 55.2 (C-8), 37.0 (C-13), 36.5 (C-17), 23.0 (C-14), 21.1 (C-1), 16.5 (C-16), 11.7 (C-15).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μ m, 210 nm, Hexan/*i*PrOH 97/3, 2 ml/min, dr 97:3):

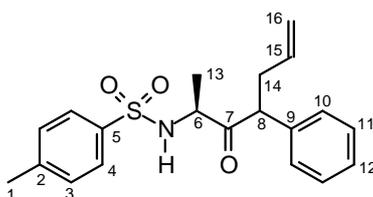
(S)-**48**: $t_R = 19.44$ min (*Diastereomer 1*)

(S)-**48**: $t_R = 25.15$ min (*Diastereomer 2*)

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₃ H ₃₀ NO ₃ S [M+H] ⁺	400.1946	400.1933

(2S)-4-Phenyl-2-(N-tosyl)-amino-hept-5-en-3-on (**49**)

Nach **AAV 3** wurde Tosyl-geschütztes Aminoketon **38** (79 mg, 0.250 mmol) mit HMDS (145 μ l, 0.690 mmol, 2.75 Äq.) und *n*-BuLi (390 μ l, 0.625 mmol, 2.50 Äq.) deprotoniert und mit ZnCl₂ (38 mg, 0.275 mmol, 1.10 Äq.) das Zinkenolat generiert. Durch Umsetzen von PPh₃ (3 mg, 11 μ mol, 4.5 mol%), [AllylPdCl]₂ (1 mg, 2.5 mmol, 1.0 mol%) und Allyl-ethylcarbonat (33 mg, 0.250 mmol, 1.00 Äq.) konnte die Substratlösung vorbereitet werden, die anschließend zur Enolatlösung gegeben wurde. Das Rohprodukt wurde säulen-chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Hexan/EE 10:1) und 64 mg (0.179 mmol, 72% d. Th., dr 94:6) des allylierten Ketons **49** als zähes Öl erhalten.



49

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.71$ (d, $^3J_{4,3} = 8.3$ Hz, 2H, 4-H), 7.29 (d, $^3J_{3,4} = 8.1$ Hz, 2H, 3-H), 7.30 – 7.11 (sh, 5H, 10-H, 11-H, 12-H), 5.36 (d, $^3J_{NH,6} = 7.6$ Hz, 1H, NH), 5.30 (ddt, $^3J_{15,16a} = 17.1$, $^3J_{15,16b} = 10.1$, $^3J_{15,14} = 7.0$ Hz, 1H, 15-H), 4.84 (dd, $^3J_{16a,15} = 17.1$, $^4J_{16a,14} = 1.5$

Hz, 1H, 16-H^a), 4.78 (dd, $^3J_{16b,15} = 10.1$, $^4J_{16b,14} = 0.8$ Hz, 1H, 16-H^b), 3.95 (dq, $^3J_{6,NH} = 7.4$, $^3J_{6,13} = 7.1$ Hz, 1H, 6-H), 3.65 (t, $^3J_{8,14} = 7.5$ Hz, 1H, 8-H), 2.42 (m, 1H, 14-H^a), 2.41 (s, 3H, 1-H), 2.28 (m, 1H, 14-H^b), 0.99 (d, $^3J_{13,8} = 7.1$ Hz, 3-H, 13-H).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): $\delta = 7.39$ (d, $^3J_{4,3} = 8.3$ Hz, 2H, 4-H), 7.04 (d, $^3J_{3,4} = 8.1$ Hz, 2H, 3-H), 6.86 (m, 2H, 10-H), 5.52 (ddt, $^3J_{15,16a} = 17.1$, $^3J_{15,16b} = 10.1$, $^3J_{15,14} = 7.0$ Hz, 1H, 15-H), 5.49 (d, $^3J_{NH,6} = 7.6$ Hz, 1H, NH), 4.94 (dd, $^3J_{16a,15} = 17.1$, $^4J_{16a,14} = 1.5$ Hz, 1H, 16-H^a), 4.91 (dd, $^3J_{16b,15} = 10.2$, $^4J_{16b,14} = 0.8$ Hz, 1H, 16-H^b), 3.87 (dq, $^3J_{6,NH} = 7.2$, $^3J_{6,13} = 7.1$ Hz, 1H, 6-H), 3.78 (t, $^3J_{8,14} = 7.4$ Hz, 1H, 8-H), 2.69 (m, 1H, 14-H^a), 2.35 (s, 3H, 1-H), 1.35 (d, $^3J_{13,8} = 7.2$ Hz, 3-H, 13-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 207.3$ (C-7), 143.7 (C-5), 136.8 (C-2), 136.8 (C-9) 134.6 (C-15), 129.7, 129.0 (C-10, C-11), 128.2 (C-3), 127.7, 126.7 (C-4, C-12), 117.2 (C-16), 57.3 (C-6), 55.8 (C-8), 37.7 (C-14), 21.5 (C-1), 18.9 (C-13).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): $\delta = 206.5$ (C-7), 134.8 (C-15), 117.4 (C-16), 55.7 (C-6), 54.5 (C-8), 36.4 (C-14), 21.0 (C-1), 19.7 (C-13).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μ m, Hexan/*i*PrOH 97/3, 2 ml/min):

(S)-**49**: $t_R = 19.73$ min (*Diastereomer 1*)

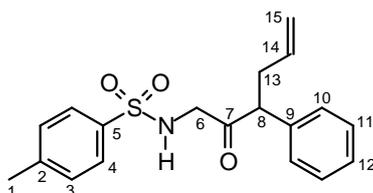
(S)-**49**: $t_R = 25.33$ min (*Diastereomer 2*)

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₀ H ₂₄ NO ₃ S [M+H] ⁺	538.1477	538.1475

3-Phenyl-1-(tosylamino)-hex-5-en-2-on (**50**)

6-Phenyl-4-(tosylamino)-nona-1,8-dien-5-on (**51**)

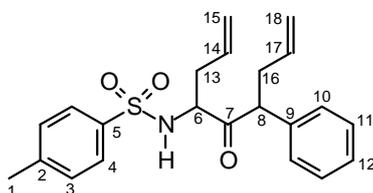
Nach **AAV 3** wurde Tosyl-geschützte Aminoketon **39** (76 mg, 0.25 mmol) mit HMDS (145 μ l, 0.690 mmol, 2.75 Äq.) und *n*-BuLi (390 μ l, 0.625 mmol, 2.50 Äq.) deprotoniert und mit ZnCl₂ (38 mg, 0.275 mmol, 1.10 Äq.) das Zinkenolat generiert. Durch Umsetzen von PPh₃ (3 mg, 11 μ mol, 4.5 mol%), [AllylPdCl]₂ (1 mg, 2.5 mmol, 1.0 mol%) und Allylethylcarbonat (33 mg, 0.250 mmol, 1.00 Äq.) konnte die Substratlösung vorbereitet werden, die anschließend zur Enolatlösung gegeben wurde. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Hexan/EE 10:1) und 34 mg (0.099 mmol, 39% d. Th.) des monosubstituierten Ketons **50** und 29 mg (0.076 mmol, 30% d. Th., dr 84:16) des disubstituierten Ketons **51** als zähe Öle erhalten.


50

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.57 (d, $^3J_{4,3}$ = 8.2 Hz, 2H, 4-H), 7.27 – 7.22 (sh, 2H, 11-H, 12-H), 7.19 (d, $^3J_{3,4}$ = 8.1 Hz, 2H, 3-H), 7.02 (m, 2H, 10-H), 5.49 (ddt, $^3J_{14,15a}$ = 17.1, $^3J_{14,15b}$ = 10.2, $^3J_{14,13}$ = 6.9 Hz, 1H, 14-H) 5.21 (bs, 1H, NH), 4.98 – 4.88 (sh, 2H, 15-H^a, 15-H^b), 3.82 (dd, $^2J_{6a,6b}$ = 19.2, $^3J_{6a,NH}$ = 5.1 Hz, 1H, 6-H^a), 3.74 (dd, $^2J_{6b,6a}$ = 19.2, $^3J_{6b,NH}$ = 4.4 Hz, 1H, 6-H^b), 3.57 (t, $^3J_{8,13}$ = 7.5 Hz, 1H, 8-H), 2.67 (m, 1H, 13-H^a), 2.38 (s, 3H, 1-H), 2.37 (m, 1H, 13-H^b), 0.99 (d, $^3J_{13,8}$ = 7.1 Hz, 3-H, 13-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 203.1 (C-7), 143.7 (C-5), 136.7 (C-2), 135.9 (C-9), 134.7 (C-14), 129.7, 129.1 (C-10, C-11), 128.0 (C-3), 127.8, (C-12), 127.0 (C-4), 117.4 (C-15), 56.1 (C-8), 50.7 (C-6), 36.1 (C-13), 21.6 (C-1).

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₉ H ₂₂ NO ₃ S [M+H] ⁺	344.1320	344.1320


51

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.71 (d, $^3J_{4,3}$ = 8.2 Hz, 2H, 4-H), 7.29 (d, $^3J_{3,4}$ = 8.0 Hz, 2H, 3-H), 7.28 – 7.12 (sh, 2H, 11-H, 12-H), 7.15 (m, 2H, 10-H), 5.29 (ddt, $^3J_{14,15a}$ = 17.1, $^3J_{14,15b}$ = 10.1, $^3J_{14,13}$ = 7.0 Hz, 1H, 14-H), 5.25 (d, $^3J_{NH,6}$ = 8.5 Hz, 1H, NH), 5.20 (ddt, $^3J_{17,18a}$ = 17.1, $^3J_{17,18b}$ = 10.1, $^3J_{17,16}$ = 7.3 Hz, 1H, 17-H), 5.11 – 5.02 (sh, 2H, 15-H^a, 15-H^b), 4.79 (dd, $^3J_{18a,17}$ = 10.1, $^4J_{18a,16}$ = 0.6 Hz, 1H, 18-H^a), 4.79 (dd, $^3J_{18b,17}$ = 17.1, $^4J_{18b,16}$ = 1.4 Hz, 1H, 18-H^b), 4.02 (dt, $^3J_{6,NH}$ = 8.5, $^3J_{6,13}$ = 5.6 Hz, 1H, 6-H), 3.66 (t, $^3J_{8,13}$ = 7.5 Hz, 1H, 8-H), 2.41 (s, 3H, 1-H), 2.37 (m, 1H, 13-H^a), 2.28 (m, 1H, 13-H^b), 2.12 (m, 1H, 16-H^a), 2.05 (m, 1H, 16-H^b).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): δ = 7.39 (d, $^3J_{4,3}$ = 8.3 Hz, 2H, 4-H), 7.07 (d, $^3J_{3,4}$ = 8.1 Hz, 2H, 3-H), 6.85 (m, 2H, 10-H), 5.56 (ddt, $^3J_{14,15a}$ = 17.1, $^3J_{14,15b}$ = 10.1, $^3J_{14,13}$ = 7.0 Hz, 1H, 14-H), 5.50 (ddt, $^3J_{17,18a}$ = 17.2, $^3J_{17,18b}$ = 10.2, $^3J_{17,16}$ = 7.2 Hz, 1H, 17-H), 5.40 (d, $^3J_{NH,6}$ = 7.1 Hz, 1H, NH), 4.93 (dd, $^3J_{18a,17}$ = 17.2, $^4J_{18a,16}$ = 1.5 Hz, 1H, 18-H^a), 4.90 (dd, $^3J_{18b,17}$ = 10.3, $^4J_{18b,16}$ = 0.7 Hz, 1H, 18-H^b), 3.91 (dt, $^3J_{6,NH}$ = 7.0, $^3J_{6,13}$ = 5.2 Hz, 1H, 6-H), 3.80 (t, $^3J_{8,13}$ = 7.4 Hz, 1H, 8-H), 2.64 (m, 1H, 13-H^a), 2.51 (m, 1H, 13-H^b), 2.37 (s, 3H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 206.3$ (C-7), 143.8 (C-5), 137.1 (C-2), 136.5 (C-9), 134.6 (C-17), 131.1 (C-14), 129.7, 128.9 (C-10, C-11), 128.4 (C-3), 127.8, (C-12), 127.3 (C-4), 119.5 (C-15), C-117.2 (C-18), 60.7 (C-6), 56.2 (C-8), 37.5, 36.0 (C-13, C-16), 21.5 (C-1).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): $\delta = 205.6$ (C-7), 143.1 (C-5), 136.6 (C-9), 135.0 (C-14), 131.3 (C-17), 119.7 (C-15), C-117.3 (C-18), 59.3 (C-6), 55.0 (C-8), 37.4, 36.3 (C-13, C-16).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm , Hexan/*i*PrOH 90/10, 1 ml/min, er 51:49):

50: $t_{\text{R}} = 15.41$ min (*Enantiomer 1*)

50: $t_{\text{R}} = 16.82$ min (*Enantiomer 2*)

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm , Hexan/*i*PrOH 97/3, 2 ml/min, dr 82:18, er 1:1):

51: $t_{\text{R}} = 14.84$ min (*Diastereomer 1*)

51: $t_{\text{R}} = 16.84$ min (*Diastereomer 1*)

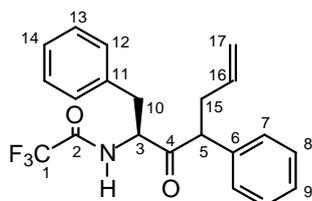
51: $t_{\text{R}} = 22.02$ min (*Diastereomer 2*)

51: $t_{\text{R}} = 25.35$ min (*Diastereomer 2*)

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$	384.1633	384.1630

(2S)-1,4-Diphenyl-2-(trifluoracetyl-amino)-hept-6-en-3-on (**52**)

Nach **AAV 3** wurde TFA-geschütztes Aminobenzylketon **44** (84 mg, 0.250 mmol) mit HMDS (145 μl , 0.690 mmol, 2.75 Äq.) und *n*-BuLi (390 μl , 0.625 mmol, 2.50 Äq.) deprotoniert und mit ZnCl_2 (38 mg, 0.275 mmol, 1.10 Äq.) das Zinkenolat generiert. Durch Umsetzen von PPh_3 (3 mg, 11 μmol , 4.5 mol%), $[\text{AllylPdCl}]_2$ (1 mg, 2.5 mmol, 1.0 mol%) und Allylethylcarbonat (33 mg, 0.250 mmol, 1.00 Äq.) konnte die Substratlösung vorbereitet werden, die anschließend zur Enolatlösung gegeben wurde. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Hexan/EE 10:1) und 64 mg (0.171 mmol, 68% d. Th., dr 58:42) des allylierten Ketons **52** als zähes Öl erhalten.



52

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.36 - 7.23$ (sh, 5H, 8-H, 13-H, 14-H), 7.17 – 7.08 (sh, 3H, 9-H, 12-H), 6.74 – 6.66 (sh, 3H, 7-H, NH), 5.61 (ddt, $^3J_{16,17a} = 17.1$, $^3J_{16,17b} = 10.1$, $^3J_{16,15} =$

7.0 Hz, 1H, 16-H), 5.00 (dd, $^3J_{17a,16} = 17.1$, $^4J_{17a,15} = 1.5$ Hz, 1H, 17-H^a), 4.96 (m, 2H, 17-H^b), 4.89 (m, 1H, 3-H), 3.91 (t, $^3J_{5,15} = 7.5$ Hz, 1H, 5-H), 2.92 (dd, $^2J_{10a,10b} = 14.2$, $^3J_{10a,3} = 6.1$ Hz, 1H, 10-H^a), 2.76 (m, 1H, 15-H^a), 2.75 (dd, $^2J_{10b,10a} = 14.2$, $^3J_{10b,3} = 7.1$ Hz, 1H, 10-H^b), 2.49 (m, 1H, 15-H^b).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): $\delta = 6.92$ (m, 2H, 7-H), 5.51 (ddt, $^3J_{16,17a} = 17.1$, $^3J_{16,17b} = 10.1$, $^3J_{16,15} = 7.1$ Hz, 1H, 16-H), 4.77 (m, 1H, 3-H), 3.58 (t, $^3J_{5,15} = 7.4$ Hz, 1H, 5-H), 3.12 (dd, $^2J_{10a,10b} = 14.1$, $^3J_{10a,3} = 5.4$ Hz, 1H, 10-H^a), 3.07 (dd, $^2J_{10b,10a} = 14.1$, $^3J_{10b,3} = 7.3$ Hz, 1H, 10-H^b), 2.68 (m, 1H, 15-H^a), 2.41 (m, 1H, 15-H^b).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 205.8$ (C-4), 156.6 (q, $^3J_{2,F} = 37.6$ Hz, C-2), 136.5 (C-11), 134.8 (C-6), 134.5 (C-16), 129.1, 129.0 (C-8, C-13), 128.6, 128.6 (C-7, C-12), 127.9, 127.3 (C-9, C-14), 117.7 (C-17), 115.5 (q, $^2J_{1,F} = 288$ Hz, C-1), 58.8 (C-3), 57.1 (C-5), 37.7 (C-10), 36.3 (C-15).

Diastereomer 2: $\delta = 205.3$ (C-4), 156.2 (q, $^3J_{2,F} = 38.3$ Hz, C-2), 136.2 (C-11), 134.9 (C-6), 134.4 (C-16), 129.4, 129.3 (C-8, C-13), 128.9, 128.3 (C-7, C-12), 128.1, 127.6 (C-9, C-14), 117.4 (C-17), 115.5 (q, $^2J_{1,F} = 288$ Hz, C-1), 57.6 (C-3), 56.6 (C-5), 37.5 (C-10), 35.9 (C-15).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μ m, Hexan/*i*PrOH 97/3, 1 ml/min, dr 59:41, er 75:25):

(*R*)-**52**: $t_R = 11.85$ min (*Diastereomer 1*)

(*R*)-**52**: $t_R = 12.57$ min (*Diastereomer 2*)

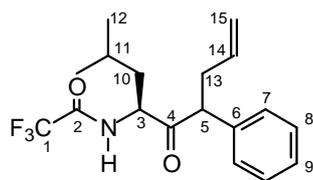
(*S*)-**52**: $t_R = 13.44$ min (*Diastereomer 1*)

(*S*)-**52**: $t_R = 16.37$ min (*Diastereomer 2*)

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₁ H ₂₁ F ₃ NO ₂ [M+H] ⁺	376.1531	376.1531

(4*S*)-2-Methyl-6-phenyl-4-(trifluoroacetyl-amino)-non-8-en-5-on (**53**)

Nach **AAV 3** wurde TFA-geschütztes Aminobenzylketon **46** (75 mg, 0.250 mmol) mit HMDS (145 μ l, 0.690 mmol, 2.75 Äq.) und *n*-BuLi (390 μ l, 0.625 mmol, 2.50 Äq.) deprotoniert und mit ZnCl₂ (38 mg, 0.275 mmol, 1.10 Äq.) das Zinkenolat generiert. Durch Umsetzen von PPh₃ (3 mg, 11 μ mol, 4.5 mol%), [AllylPdCl]₂ (1 mg, 2.5 mmol, 1.0 mol%) und Allylethylcarbonat (33 mg, 0.250 mmol, 1.00 Äq.) konnte die Substratlösung vorbereitet werden, die anschließend zur Enolatlösung gegeben wurde. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Hexan/EE 10:1) und 67 mg (0.196 mmol, 78% d. Th., dr 57:43) des racemischen allylierten Ketons **53** als farbloses Öl erhalten


53

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.35 – 7.25 (sh, 3H, 8-H, 9-H), 7.14 (m, 2H, 7-H), 6.70 (bs, 1H, NH), 6.61 (m, 1H, 14-H), 5.05 – 4.93 (sh, 2H, 15-H^a, 15-H^b), 4.73 (dt, ³J_{3,NH} = 8.6 Hz, ³J_{3,10} = 4.6 Hz, 1H, 3-H), 3.86 (t, ³J_{5,13} = 7.5 Hz, 1H, 5-H), 2.78 (m, 1H, 13-H^a), 2.46 (m, 1H, 13-H^b), 1.67 (ddd, ²J_{10a,10b} = 13.8, ³J_{10a,11} = 9.4, ³J_{10a,3} = 4.6 Hz, 1H, 10-H^a), 1.42 (ddd, ²J_{10b,10a} = 13.8, ³J_{10b,11} = 9.3, ³J_{10b,3} = 4.4 Hz, 1H, 10-H^b), 1.56 (m, 1H, 11-H), 0.90 (d, ³J_{12a,11} = 6.9 Hz, 3H, 12-H^a), 0.89 (d, ³J_{12b,11} = 6.7 Hz, 3H, 12-H^b).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): δ = 6.80 (bs, 1H, NH), 6.61 (m, 1H, 14-H), 5.05 – 4.93 (sh, 2H, 15-H^a, 15-H^b), 4.63 (dt, ³J_{3,NH} = 8.8, ³J_{3,10} = 3.6 Hz, 1H, 3-H), 3.84 (dd, ³J_{5,13a} = 7.6, ³J_{5,13b} = 7.4 Hz, 1H, 5-H), 0.76 (d, ³J_{12a,11} = 6.4 Hz, 3H, 12-H^a), 0.64 (d, ³J_{12b,11} = 6.5 Hz, 3H, 12-H^b).

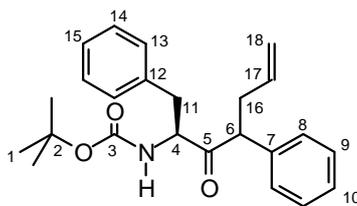
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 206.8 (C-4), 156.9 (q, ³J_{2,F} = 37.4 Hz, C-2), 136.8 (C-6), 134.6 (C-14), 129.0, 128.5 (C-7, C-8), 128.1 (C-9), 117.5 (C-15), 115.7 (q, ²J_{1,F} = 288 Hz, C-1), 57.0 (C-3), 55.9 (C-5), 39.9 (C-10), 37.4 (C-13), 24.7 (C-11), 22.9, 21.5 (C-12^a, C-12^b).

Diastereomer 2: δ = 206.3 (C-4), 156.5 (q, ³J_{2,F} = 37.2 Hz, C-2), 136.8 (C-6), 134.6 (C-14), 129.4, 128.1 (C-7, C-8), 127.8 (C-9), 117.5 (C-15), 115.7 (q, ²J_{1,F} = 288 Hz, C-1), 56.7 (C-3), 55.5 (C-5), 40.7 (C-10), 36.3 (C-13), 24.9 (C-11), 23.3, 21.6 (C-12^a, C-12^b).

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₈ H ₂₃ F ₃ NO ₂ [M+H] ⁺	342.1681	342.1680

(2S)-2-(tert-Butoxycarbonylamino)-1,4-diphenyl-hept-6-en-3-on (54)

Nach **AAV 3** wurde Boc-geschütztes Aminobenzylketon **40** (85 mg, 0.250 mmol) mit HMDS (145 μ l, 0.690 mmol, 2.75 Äq.) und *n*-BuLi (390 μ l, 0.625 mmol, 2.50 Äq.) deprotoniert und mit ZnCl₂ (38 mg, 0.275 mmol, 1.10 Äq.) das Zinkenolat generiert. Durch Umsetzen von PPh₃ (3 mg, 11 μ mol, 4.5 mol%), [AllylPdCl]₂ (1 mg, 2.5 mmol, 1.0 mol%) und Allylethylcarbonat (33 mg, 0.250 mmol, 1.00 Äq.) konnte die Substratlösung vorbereitet werden, die anschließend zur Enolatlösung gegeben wurde. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Hexan/EE 10:1) und 88 mg (0.232 mmol, 93% d. Th., dr 87:13) des allylierten Ketons **54** als zähes Öl erhalten.


54

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.30 – 7.18 (sh, 8H, 9-H, 10-H, 13-H, 14-H, 15-H), 6.75 (m, 2H, 8-H), 5.61 (ddt, ³J_{17,18a} = 17.1, ³J_{17,18b} = 10.2, ³J_{17,16} = 6.9 Hz, 1H, 17-H), 4.99 (dd, ³J_{18a,17} = 17.1, ⁴J_{18a,16} = 1.5 Hz, 1H, 18-H^a), 4.91 (m, 1H, 18-H^b), 4.81 (bs, 1H, NH), 4.50 (m, 1H, 4-H), 3.97 (t, ³J_{6,16} = 7.5 Hz, 1H, 6-H), 2.78 (sh, 2H, 11-H^a, 16-H^a), 2.64 (dd, ²J_{11b,11a} = 14.1, ³J_{11b,4} = 8.0 Hz, 1H, 11-H^b), 2.45 (m, 2H, 16-H^b), 1.37 (s, 9H, 1-H).

Diastereomer 2: δ = 7.32 – 7.07 (sh, 8H, 9-H, 10-H, 14-H, 15-H), 7.11 (d, ³J_{13,14} = 7.2 Hz, 2H, 13-H), 7.03 (d, ³J_{8,9} = 7.0 Hz, 2H, 8-H), 5.49 (m, 1H, 17-H), 5.03 (d, ³J_{NH,4} = 8.5 Hz, 1H, NH), 4.96 – 4.86 (sh, 2H, 18-H^a, 18-H^b), 4.51 (m, 1H, 4-H), 3.60 (dd, ³J_{6,16a} = 7.8, ³J_{6,16b} = 7.0 Hz, 1H, 6-H), 2.99 (dd, ²J_{11a,11b} = 13.7, ³J_{11b,4} = 6.9 Hz, 1H, 11-H^a), 2.91 (dd, ²J_{11b,11a} = 13.7, ³J_{11b,3} = 6.9 Hz, 1H, 11-H^b), 2.63 (m, 1H, 16-H^a), 2.38 (m, 2H, 16-H^b), 1.34 (s, 9H, 1-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 207.6 (C-5), 155.2 (C-3), 137.2 (C-12), 136.4 (C-7), 135.4 (C-17), 129.2, 128.9, 128.7, 128.3 (C-8, C-9, C-13, C-14), 127.4, 126.5 (C-10, C-15), 116.8 (C-18), 79.9 (C-2), 58.9 (C-4), 56.6 (C-6), 36.9, 36.7 (C-11, C-16), 28.2 (C-1).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): δ = 207.7 (C-5), 135.3 (C-17), 116.9 (C-18), 79.4 (C-2), 59.2 (C-4), 56.3 (C-6), 28.1 (C-1).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm, Hexan/*i*PrOH 99/1, 1 ml/min, dr 88:12):

(*S*)-**54**: t_R = 20.27 min (*Diastereomer 2*)

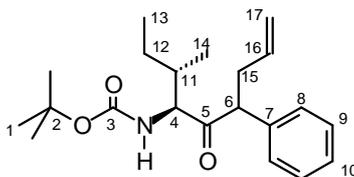
(*S*)-**54**: t_R = 25.54 min (*Diastereomer 1*)

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₄ H ₃₀ NO ₃ [M+H] ⁺	380.2226	380.2223

(3*S*,4*S*)-4-(*tert*-Butyloxycarbonylamino)-3-methyl-6-phenyl-non-8-en-5-on (55)

Nach **AAV 3** wurde Boc-geschütztes Aminobenzylketon **41** (76 mg, 0.250 mmol) mit HMDS (145 μl, 0.690 mmol, 2.75 Äq.) und *n*-BuLi (390 μl, 0.625 mmol, 2.50 Äq.) deprotoniert und mit ZnCl₂ (38 mg, 0.275 mmol, 1.10 Äq.) das Zinkenolat generiert. Durch Umsetzen von PPh₃ (3 mg, 11 μmol, 4.5 mol%), [AllylPdCl]₂ (1 mg, 2.5 mmol, 1.0 mol%) und Allylethylcarbonat (33 mg, 0.250 mmol, 1.00 Äq.) konnte die Substratlösung vorbereitet werden, die anschließend zur Enolatlösung gegeben wurde. Das Rohprodukt wurde säulenchromato-

graphisch gereinigt (Kieselgel, Hexan/EE 10:1) und 83 mg (0.240 mmol, 96% d. Th., dr 98:2) des allylierten Ketons **55** als zähes Öl erhalten.


55

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.33 – 7.15 (sh, 5H, 8-H, 9-H, 10-H), 5.61 (ddt, ³J_{16,17a} = 17.1, ³J_{16,17b} = 10.1, ³J_{16,15} = 7.0 Hz, 1H, 16-H), 4.99 (dd, ³J_{17a,16} = 17.1, ⁴J_{17a,15} = 1.6 Hz, 1H, 17-H^a), 4.93 (dd, ³J_{17b,16} = 10.2, ⁴J_{17b,15} = 0.9 Hz, 1H, 17-H^b), 4.86 (d, ³J_{NH,4} = 9.4 Hz, 1H, NH), 4.30 (dd, ³J_{4,NH} = 9.5, ³J_{4,11} = 5.2 Hz, 1H, 4-H), 3.90 (t, ³J_{6,15} = 7.5 Hz, 1H, 6-H), 2.75 (m, 1H, 15-H^a), 2.45 (m, 1H, 15-H^b), 1.70 (m, 1H, 11-H), 1.42 (s, 9H, 1-H), 0.91 (m, 1H, 12-H^a), 0.82 (m, 1H, 12-H^b) 0.72 (d, ³J_{14,11} = 6.7 Hz, 3H, 14-H), 0.49 (t, ³J_{13,12} = 7.3 Hz, 3H, 13-H).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): δ = 4.20 (m, 1H, 4-H), 3.84 (m, 1H, 6-H), 1.35 (s, 9H, 1-H), 0.43 (d, ³J_{14,11} = 6.9 Hz, 14-H), 0.33 (t, ³J_{13,12} = 7.3 Hz, 3H, 13-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 208.2 (C-5), 155.8 (C-3), 137.2 (C-7), 135.3 (C-16), 128.7, 128.5 (C-8, C-9), 127.3 (C-10), 117.0 (C-17), 79.7 (C-2), 64.1 (C-4), 56.6 (C-6), 37.9 (C-15), 35.3 (C-11), 28.3 (C-1), 23.6 (C-12), 16.1 (C-14), 11.0 (C-13).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm, Hexan/*i*PrOH 99/1, 2 ml/min, dr 97:3):

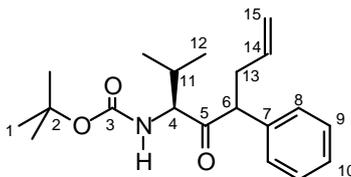
S,S-**55**: t_R = 7.12 min (*Diastereomer 1*)

(*S,S*)-**55**: t_R = 11.17 min (*Diastereomer 2*)

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₁ H ₃₂ NO ₃ [M+H] ⁺	346.2382	346.2382

(3*S*)-3-(*tert*-Butyloxycarbonylamino)-2-methyl-5-phenyl-oct-7-en-4-on (**56**)

Nach **AAV 3** wurde Boc-geschütztes Aminobenzylketon **42** (73 mg, 0.250 mmol) mit HMDS (145 μl, 0.690 mmol, 2.75 Äq.) und *n*-BuLi (390 μl, 0.625 mmol, 2.50 Äq.) deprotoniert und mit ZnCl₂ (38 mg, 0.275 mmol, 1.10 Äq.) das Zinkenolat generiert. Durch Umsetzen von PPh₃ (3 mg, 11 μmol, 4.5 mol%), [AllylPdCl]₂ (1 mg, 2.5 mmol, 1.0 mol%) und Allylethylcarbonat (33 mg, 0.250 mmol, 1.00 Äq.) konnte die Substratlösung vorbereitet werden, die anschließend zur Enolatlösung gegeben wurde. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Hexan/EE 10:1) und 79 mg (0.238 mmol, 95% d. Th., dr 95:5) des allylierten Ketons **56** als zähes Öl erhalten werden.



56

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.35 – 7.10 (sh, 5H, 8-H, 9-H, 10-H), 5.61 (ddt, $^3J_{14,15a}$ = 17.1, $^3J_{14,15b}$ = 10.1, $^3J_{14,13}$ = 7.0 Hz, 1H, 14-H), 4.99 (dd, $^3J_{15a,14}$ = 17.1, $^4J_{15a,13}$ = 1.6 Hz, 1H, 15-H^a), 4.95 – 4.87 (sh, 2H, 15-H^b, NH), 4.27 (dd, $^3J_{4,\text{NH}}$ = 9.5, $^3J_{4,11}$ = 5.1 Hz, 1H, 4-H), 3.90 (t, $^3J_{6,13}$ = 7.5 Hz, 1H, 6-H), 2.75 (m, 1H, 13-H^a), 2.45 (m, 1H, 13-H^b), 1.96 (m, 1H, 11-H), 1.42 (s, 9H, 1-H), 0.73 (d, $^3J_{12a,11}$ = 6.7 Hz, 3H, 12-H^a), 0.50 (d, $^3J_{12b,11}$ = 7.3 Hz, 3H, 12-H^b).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): δ = 5.87 (m, 1H, 14-H), 5.25 (dd, $^3J_{15a,14}$ = 17.2, $^4J_{15a,13}$ = 1.7 Hz, 1H, 15-H^a), 4.36 (dd, $^3J_{4,\text{NH}}$ = 10.1, $^3J_{4,11}$ = 4.2 Hz, 1H, 4-H), 1.36 (s, 9H, 1-H), 0.70 (d, $^3J_{12a,11}$ = 7.0 Hz, 3H, 12-H^a), 0.59 (d, $^3J_{12b,11}$ = 6.7 Hz, 3H, 12-H^b).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 208.2 (C-5), 155.8 (C-3), 137.2 (C-7), 135.2 (C-14), 128.7, 128.5 (C-8, C-9), 127.3 (C-10), 117.0 (C-15), 79.7 (C-2), 64.0 (C-4), 56.6 (C-6), 37.7 (C-13), 28.8 (C-11), 28.3 (C-1), 19.8 (C-12^a), 16.5 (C-12^b).

Es konnten keine Signale für das Diastereomer 2 gefunden werden.

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm , Hexan/*i*PrOH 99/1, 2 ml/min):

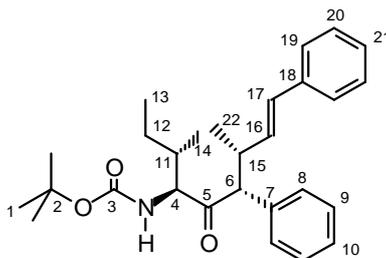
(*S*)-**56**: t_{R} = 5.59 min (*Diastereomer 2*)

(*S*)-**56**: t_{R} = 5.83 min (*Diastereomer 1*)

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{NO}_3$ [$\text{M}+\text{H}$] ⁺	332.2226	332.2224

(3*S*,4*S*,6*R*,7*R*,8*E*)-4-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-3,7-dimethyl-6,9-diphenyl-non-8-en-5-on (*S,S,R,R*-58**)**

Nach **AAV 3** wurde Boc-geschütztes Aminobenzylketon **41** (38 mg, 0.125 mmol) mit HMDS (72 μl , 0.344 mmol, 2.75 Äq.) und *n*-BuLi (195 μl , 0.313 mmol, 2.50 Äq.) deprotoniert und mit ZnCl_2 (19 mg, 0.138 mmol, 1.10 Äq.) das Zinkenolat generiert. Durch Umsetzen von PPh_3 (1.5 mg, 5.6 μmol , 4.5 mol%), $[\text{AllylPdCl}]_2$ (0.5 mg, 1.3 μmol , 1.0 mol%) und [(2*R*,3*E*)-4-Phenyl-3-buten-2-yl]-ethylcarbonat (28 mg, 0.125 mmol, 1.00 Äq.) konnte die Substratlösung vorbereitet werden, die anschließend zur Enolatlösung gegeben wurde. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Hexan/EE 10:1) und 51 mg (0.116 mmol, 93% d. Th, dr- α 94:6, dr anti/syn 97:3) des allylierten Ketons **58** als zähes Öl erhalten. Davon konnten 20 mg so kristallisiert werden, dass eine Röntgenstrukturanalyse möglich war.



58

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.38 – 7.20 (sh, 10H, 8-H, 9-H, 10-H, 19-H, 20-H, 21-H), 6.40 (d, ³J_{17,16} = 15.8 Hz, 1H, 17-H), 6.08 (dd, ³J_{16,17} = 15.8, ³J_{16,15} = 8.0 Hz, 1H, 16-H), 4.78 (d, ³J_{NH,4} = 9.8 Hz, 1H, NH), 4.26 (dd, ³J_{4,NH} = 9.6, ³J_{4,11} = 5.2 Hz, 1H, 4-H), 3.74 (d, ³J_{6,15} = 10.6 Hz, 1H, 6-H), 3.09 (m, 1H, 15-H), 1.73 (m, 1H, 11-H), 1.32 (s, 9H, 1-H), 0.85 (d, ³J_{22,15} = 7.3 Hz, 3H, 22-H), 0.82 (m, 1H, 12-H^a), 0.74 (m, 1H, 12-H^b), 0.69 (d, ³J_{14,11} = 6.7 Hz, 3H, 14-H), 0.45 (t, ³J_{13,12} = 7.3 Hz, 3H, 13-H).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): δ = 6.36 (m, 1H, 17-H), 5.99 (m, 1H, 16-H) 1.39 (s, 9H, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 207.9 (C-5), 155.7 (C-3), 137.3 (C-7), 136.3 (C-18), 132.8 (C-16), 130.5 (C-17), 129.0 (C-9), 128.7 (C-20), 128.4 (C-21), 127.4 (C-10), 127.0 (C-8), 126.2 (C-19), 79.6 (C-2), 64.9 (C-4), 63.0 (C-6), 41.0 (C-11), 34.8 (C-15), 28.2 (C-1), 23.5 (C-12), 18.1 (C-22), 16.0 (C-14), 11.0 (C-13).

Es konnten keine Signale für das Diastereomer 2 gefunden werden.

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm, Hexan/*i*PrOH 97/3, 2 ml/min):

(*S,S,S,S*)-**58**: t_R = 7.88 min

(*S,S,S,R*)-**58**: t_R = 8.37 min

(*S,S,R,R*)-**58**: t_R = 9.07 min

Schmelzpunkt: 167°C

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₈ H ₃₈ NO ₃ [M+H] ⁺	436.2852	436.2843

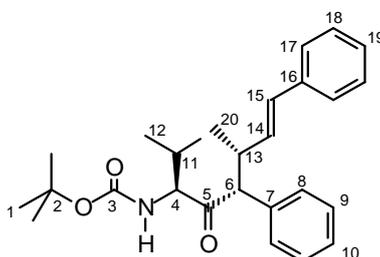
(3*S*,5*R*,6*R*,7*E*)-3-(*N*-*tert*-Butyloxycarbonylamino)-2,6-dimethyl-5,8-diphenyl-oct-7-en-4-on ((*S*,*R*,*R*)-59**)**

(3*S*,5*S*,6*S*,7*E*)-3-(*N*-*tert*-Butyloxycarbonylamino)-2,6-dimethyl-5,8-diphenyl-oct-7-en-4-on ((*S*,*S*,*S*)-59**)**

Nach **AAV 3** wurde Boc-geschütztes Aminobenzylketon **42** (36 mg, 0.125 mmol) mit HMDS (72 μl, 0.344 mmol, 2.75 Äq.) und *n*-BuLi (195 μl, 0.313 mmol, 2.50 Äq.) deprotoniert und mit ZnCl₂ (19 mg, 0.138 mmol, 1.10 Äq.) das Zinkenolat generiert. Durch Umsetzen von

PPh₃ (1.5 mg, 5.6 μmol, 4.5 mol%), [AllylPdCl]₂ (0.5 mg, 1.3 μmol, 1.0 mol%) und [(2*R*,3*E*)-4-Phenyl-3-buten-2-yl]-ethylcarbonat (28 mg, 0.125 mmol, 1.00 Äq.) konnte die Substratlösung vorbereitet werden, die anschließend zur Enolatlösung gegeben wurde. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Hexan/EE 10:1) und 36 mg (0.085 mmol, 68% d. Th., dr-α 97:3, dr anti/syn 99:1) des allylierten Ketons (*S,R,R*)-**59** als zähes Öl erhalten werden. Es wurden 12 mg (0,041 mmol, 32%) Edukt zurückisoliert.

Wurde Verbindung **42** mit 31 mg (0.137 mmol, 1.10 Äq.) [(2*S*,3*E*)-4-Phenyl-3-buten-2-yl]-ethylcarbonat umgesetzt, so konnten 29 mg (0.069 mmol, 55% d. Th, dr-α 7:93, dr anti/syn 94:6) des allylierten Ketons (*S,S,S*)-**59** als zähes Öl erhalten werden. Es wurden 16 mg (0,055 mmol, 44%) Edukt zurückisoliert.

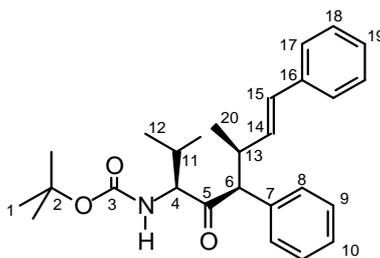


(*S,R,R*)-**59**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.38 – 7.12 (sh, 10H, 8-H, 9-H, 10-H, 17-H, 18-H, 19-H), 6.42 (d, ³J_{15,14} = 15.8 Hz, 1H, 15-H), 6.07 (dd, ³J_{14,15} = 15.8, ³J_{14,13} = 8.1 Hz, 1H, 14-H), 4.83 (d, ³J_{NH,4} = 9.5 Hz, 1H, NH), 4.24 (dd, ³J_{4,NH} = 9.5, ³J_{4,11} = 5.1 Hz, 1H, 4-H), 3.75 (d, ³J_{6,13} = 10.6 Hz, 1H, 6-H), 3.09 (m, 1H, 13-H), 2.01 (m, 1H, 11-H), 1.31 (s, 9H, 1-H), 0.85 (d, ³J_{20,13} = 6.8 Hz, 3H, 20-H), 0.72 (d, ³J_{12a,11} = 6.7 Hz, 3H, 12-H^a), 0.42 (d, ³J_{12b,11} = 6.8 Hz, 3H, 12-H^b).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 207.6 (C-5), 155.2 (C-3), 137.2 (C-7), 136.2 (C-16), 132.8 (C-14), 130.5 (C-15), 128.9 (C-9), 128.6 (C-18), 128.4 (C-19), 127.4 (C-10), 127.1 (C-8), 126.3 (C-17), 79.5 (C-2), 64.9 (C-4), 62.9 (C-6), 41.2 (C-13), 28.4 (C-11), 28.2 (C-1), 19.8 (C-12^a), 18.2 (C-20), 16.4 (C-12^b).

Signale eines weiteren Diastereomers entsprechen denen des (*S,S,S*)-**59**.



(*S,S,S*)-**59**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.34 – 7.06 (sh, 10H, 8-H, 9-H, 10-H, 17-H, 18-H, 19-H), 6.12 (d, ³J_{15,14} = 15.9 Hz, 1H, 15-H), 5.81 (dd, ³J_{14,15} = 15.9, ³J_{14,13} = 7.8 Hz, 1H, 14-H), 4.92 (d, ³J_{NH,4} = 9.3 Hz, 1H, NH), 4.30 (dd, ³J_{4,NH} = 9.4, ³J_{4,11} = 4.9 Hz, 1H, 4-H), 3.75 (d, ³J_{6,13} = 10.2 Hz, 1H, 6-H), 3.10 (m, 1H, 13-H), 2.04 (m, 1H, 11-H), 1.45 (s, 9H, 1-H), 1.14 (d, ³J_{20,13} = 6.6 Hz, 3H, 20-H), 0.76 (d, ³J_{12a,11} = 6.7 Hz, 3H, 12-H^a), 0.43 (d, ³J_{12b,11} = 6.8 Hz, 3H, 12-H^b).

Diastereomer 3 (ausgewählte Signale): δ = 6.40 (d, ³J_{15,14} = 15.9 Hz, 1H, 15-H), 5.80 (dd, ³J_{14,15} = 15.9, ³J_{14,13} = 7.8 Hz, 1H, 14-H), 1.43 (s, 9H, 1-H), 0.50 (d, ³J_{12b,11} = 6.8 Hz, 3H, 12-H^b)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 207.9 (C-5), 155.9 (C-3), 137.5 (C-7), 136.4 (C-16), 132.8 (C-14), 129.9 (C-15), 129.0 (C-9), 128.5 (C-18), 128.3 (C-19), 127.3 (C-10), 127.3 (C-8), 126.0 (C-17), 79.8 (C-2), 64.5 (C-4), 63.0 (C-6), 41.0 (C-13), 28.6 (C-11), 28.3 (C-1), 19.9 (C-12^a), 19.0 (C-20), 16.3 (C-12^b).

Signale des zweiten Diastereomers entsprechen denen des (S,R,R)-59

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm, Hexan/*i*PrOH 97/3, 1 ml/min):

(S,S,S)-**59**: t_R = 11.43 min

(S,R,S)-**59**: t_R = 11.99 min

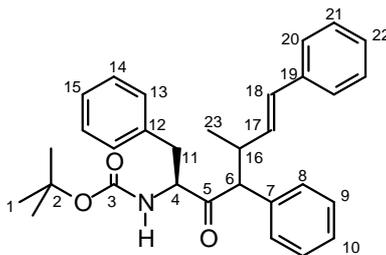
(S,S,R)-**59**: t_R = 13.12 min

(S,R,R)-**59**: t_R = 15.96 min

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₇ H ₃₆ NO ₃ [M+H] ⁺	422.2695	422.2690 (S,R,R)
		422.2688 (S,S,S)

(2S,4R,5R,6E)-2-(tert-Butoxycarbonylamino)-5-methyl-1,4,7-triphenyl-hept-6-en-3-on
(**60**)

Nach **AAV 3** wurde Boc-geschütztes Aminobenzylketon **40** (42 mg, 0.125 mmol) mit HMDS (72 μl, 0.344 mmol, 2.75 Äq.) und *n*-BuLi (195 μl, 0.313 mmol, 2.50 Äq.) deprotoniert und mit ZnCl₂ (19 mg, 0.138 mmol, 1.10 Äq.) das Zinkenolat generiert. Durch Umsetzen von PPh₃ (1.5 mg, 5.6 μmol, 4.5 mol%), [AllylPdCl]₂ (0.5 mg, 1.3 μmol, 1.0 mol%) und [(2R,3E)-4-Phenyl-3-buten-2-yl]-ethylcarbonat (28 mg, 0.125 mmol, 1.00 Äq.) konnte die Substratlösung vorbereitet werden, die anschließend zur Enolatlösung gegeben wurde. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Hexan/EE 10:1) und 29 mg (0.062 mmol, 50% d. Th., dr1 98:2, dr2 93:7) des allylierten Ketons **60** als zähes Öl erhalten. Es wurden 8 mg (0,024 mmol, 19%) Edukt zurückisoliert.


60

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.34 – 7.10 (sh, 13H, 9-H, 10-H, 13-H, 14-H, 15-H, 20-H, 21-H, 22-H), 6.77 (m, 2H, 8-H), 6.41 (d, ³J_{18,17} = 15.9 Hz, 1H, 18-H), 6.10 (dd, ³J_{17,18} = 15.9, ³J_{17,16} = 8.1 Hz, 1H, 17-H), 4.71 (d, ³J_{NH,4} = 8.8 Hz, 1H, NH), 4.56 (m, 1H, 4-H), 3.97 (d, ³J_{6,16} = 10.4 Hz, 1H, 6-H), 3.10 (m, 1H, 16-H), 2.84 (dd, ²J_{11a,11b} = 14.2, ³J_{11a,4} = 6.3 Hz, 1H, 10-H^a), 2.64 (dd, ²J_{11b,11a} = 14.2, ³J_{11b,4} = 7.2 Hz, 1H, 10-H^b), 1.31 (s, 9H, 1-H), 0.85 (d, ³J_{23,16} = 7.0 Hz, 3H, 23-H).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): δ = 6.14 (d, ³J_{18,17} = 15.9 Hz, 1H, 18-H), 5.82 (dd, ³J_{17,18} = 15.9, ³J_{17,16} = 7.9 Hz, 1H, 17-H), 4.56 (m, 1H, 4-H), 3.56 (d, ³J_{6,16} = 9.5 Hz, 1H, 6-H), 1.40 (s, 9H, 1-H), 1.16 (d, ³J_{23,16} = 6.6 Hz, 3H, 23-H).

Diastereomer 3 (ausgewählte Signale): δ = 5.72 (m, 1H, 17-H), 3.55 (d, ³J_{6,16} = 9.6 Hz, 1H, 6-H), 1.34 (s, 9H, 1-H), 1.04 (d, ³J_{23,16} = 6.4 Hz, 3H, 23-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 207.0 (C-5), 155.1 (C-3), 136.8 (C-19), 136.2, 136.1 (C-7, C-12), 133.2 (C-17), 130.3 (C-18), 129.2, 129.1, 128.8, 128.4, 128.2 (C-8, C-9, C-13, C-14, C-21), 127.5, 127.1 (C-10, C-22), 126.4 (C-15), 126.2 (C-20), 79.8 (C-2), 62.8 (C-6), 59.5 (C-4), 40.3 (C-16), 36.2 (C-11), 28.2 (C-1), 18.2 (C-23).

Für die Diastereomere 2 und 3 konnten keine Signale gefunden werden.

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm, Hexan/*i*PrOH 97/3, 1 ml/min):

(*S,R,R*)-**60**: t_R = 14.44 min

(*S,R,S*)-**60**: t_R = 17.45 min

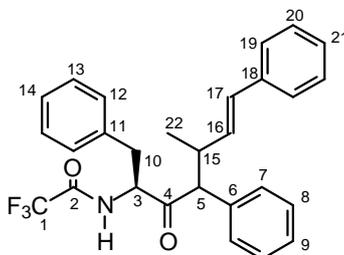
(*S,S,S*)-**60**: t_R = 18.97 min

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₁ H ₃₆ NO ₃ [M+H] ⁺	470.2695	470.2685

(2*S*,4*R*,5*R*,6*E*)-5-Methyl-2-(trifluoroacetyl-amino)-1,4,7-triphenyl-hept-6-en-3-on (61)

Nach **AAV 3** wurde TFA-geschütztes Aminobenzylketon **44** (84 mg, 0.250 mmol) mit HMDS (145 μl, 0.690 mmol, 2.75 Äq.) und *n*-BuLi (390 μl, 0.625 mmol, 2.50 Äq.) deprotoniert und mit ZnCl₂ (38 mg, 0.275 mmol, 1.10 Äq.) das Zinkenolat generiert. Durch Umsetzen von PPh₃ (3 mg, 11 μmol, 4.5 mol%), [AllylPdCl]₂ (1 mg, 2.5 mmol, 1.0 mol%) und [(2*R*,3*E*)-4-

Phenyl-3-buten-2-yl]-ethylcarbonat (55 mg, 0.250 mmol, 1.00 Äq.) konnte die Substratlösung vorbereitet werden, die anschließend zur Enolatlösung gegeben wurde. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Hexan/EE 10:1) und 82 mg (0.176 mmol, 70% d. Th., dr1 88:12, dr2 70:30) des allylierten Ketons **61** als zähes Öl erhalten. Es wurden 24 mg (0,071 mmol, 28%) Edukt zurückisoliert.


61

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.38 – 7.00 (sh, 13H, 7-H, 8-H, 9-H, 13-H, 14-H, 19-H, 20-H, 21-H), 6.66 (d, ³J_{NH,3} = 8.6 Hz, 1H, NH), 6.58 (d, ³J_{7,8} = 7.1 Hz, 2H, 12-H), 6.36 (d, ³J_{17,16} = 15.8 Hz, 1H, H-17), 6.01 (dd, ³J_{16,17} = 15.8, ³J_{16,15} = 8.6 Hz, 1H, 16-H), 4.86 (m, 1H, 3-H), 3.77 (d, ³J_{5,15} = 10.4 Hz, 1H, 5-H), 3.03 (dd, ²J_{10a,10b} = 14.3, ³J_{10a,3} = 6.7 Hz, 1H, 10-H^a), 3.01 (m, 1H, 15-H), 2.82 (dd, ²J_{10b,10a} = 14.4, ³J_{10b,3} = 5.7 Hz, 1H, 10-H^b), 0.88 (d, ³J_{22,15} = 6.7 Hz, 3H, 22-H).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): δ = 6.74 (m, 1H, NH), 6.64 (d, ³J_{7,8} = 6.9 Hz, 2H, 12-H), 6.14 (d, ³J_{17,16} = 15.8 Hz, 1H, H-17), 5.81 (dd, ³J_{16,17} = 15.9, ³J_{16,15} = 7.9 Hz, 1H, 16-H), 4.93 (m, 1H, 3-H), 3.79 (d, ³J_{5,15} = 10.2 Hz, 1H, 5-H), 3.10 (m, 1H, 15-H), 1.14 (d, ³J_{22,15} = 6.7 Hz, 3H, 22-H).

Diastereomer 3 (ausgewählte Signale): δ = 6.47 (d, ³J_{17,16} = 15.9 Hz, 1H, H-17), 4.72 (m, 1H, 3-H), 3.65 (d, ³J_{5,15} = 10.0 Hz, 1H, 5-H), 0.78 (d, ³J_{22,15} = 6.8 Hz, 3H, 22-H).

Diastereomer 4 (ausgewählte Signale): δ = 6.10 (d, ³J_{17,16} = 15.9 Hz, 1H, H-17), 5.70 (dd, ³J_{16,17} = 15.9, ³J_{16,15} = 8.1 Hz, 1H, 16-H), 1.06 (d, ³J_{22,15} = 6.6 Hz, 3H, 22-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 206.1 (C-4), 156.3 (q, ³J_{2,F} = 37.4 Hz, C-2), 136.6 (C-18), 135.6 (C-6), 134.0 (C-11), 131.6 (C-16), 131.5 (C-17), 129.2 (C-7), 129.0, 129.0 (C-8, C-13), 128.5, 128.4 (C-12, C-20), 127.9, 127.5, (C-9, C-21), 127.1 (C-14), 126.0 (C-19), 115.4 (q, ²J_{1,F} = 288 Hz, C-1), 63.2 (C-5), 60.0 (C-3), 42.3 (C-15), 35.5 (C-10), 18.3 (C-22).

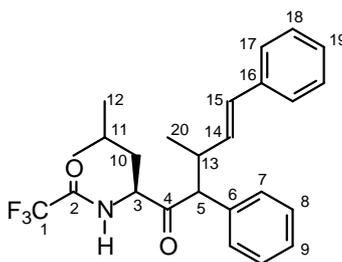
Diastereomer 2: δ = 206.0 (C-4), 156.7 (q, ³J_{2,F} = 37.6 Hz, C-2), 137.2 (C-18), 135.8 (C-6), 134.1 (C-11), 131.9 (C-16), 130.5 (C-17), 129.2 (C-7), 129.1, 128.9 (C-8, C-13), 128.6, 128.4 (C-12, C-20), 127.9, 127.3, (C-9, C-21), 127.1 (C-14), 126.0 (C-19), 115.5 (q, ²J_{1,F} = 288 Hz, C-1), 63.2 (C-5), 60.0 (C-3), 41.2 (C-15), 35.8 (C-10), 18.9 (C-22).

Für die Diastereomere 2 und 3 konnten keine Signale gefunden werden.

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₈ H ₂₇ F ₃ NO ₂ [M+H] ⁺	466.1994	466.1986

(1E,3R,4R,6S)-3,8-Dimethyl-1,4-diphenyl-6-(trifluoroacetyl-amino)-non-1-en-5-on (62)

Nach AAV 3 wurde TFA-geschütztes Aminobenzylketon 46 (75 mg, 0.250 mmol) mit HMDS (145 µl, 0.690 mmol, 2.75 Äq.) und *n*-BuLi (390 µl, 0.625 mmol, 2.50 Äq.) deprotoniert und mit ZnCl₂ (38 mg, 0.275 mmol, 1.10 Äq.) das Zinkenolat generiert. Durch Umsetzen von PPh₃ (3 mg, 11 µmol, 4.5 mol%), [AllylPdCl]₂ (1 mg, 2.5 mmol, 1.0 mol%) und [(2*R*,3*E*)-4-Phenyl-3-buten-2-yl]-ethylcarbonat (55 mg, 0.250 mmol, 1.00 Äq.) konnte die Substratlösung vorbereitet werden, die anschließend zur Enolatlösung gegeben wurde. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Hexan/EE 10:1) und 81 mg (0.188 mmol, 75% d. Th., dr1 85:15, dr2 80:20) des allylierten Ketons 62 als zähes Öl erhalten. Es wurden 18 mg (0,059 mmol, 24%) Edukt zurückisoliert.



62

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.39 – 7.07 (sh, 10H, 7-H, 8-H, 9-H, 19-H, 20-H, 21-H), 6.70 (d, ³J_{NH,3} = 8.2 Hz, 1H, NH), 6.39 (d, ³J_{15,14} = 15.8 Hz, 1H, H-15), 6.03 (dd, ³J_{14,15} = 15.8, ³J_{14,13} = 8.4 Hz, 1H, 14-H), 4.69 (dt, ³J_{3,NH} = 8.4, ³J_{3,10} = 4.5 Hz, 1H, 3-H), 3.73 (d, ³J_{5,13} = 10.4 Hz, 1H, 5-H), 3.08 (m, 1H, 13-H), 1.42 (m, 1H, 10-H^a), 1.36 – 1.19 (sh, 2H, 10-H, 11-H^b), 0.88 (d, ³J_{20,13} = 6.8 Hz, 3H, 20-H), 0.81 (d, ³J_{12a,11} = 6.6 Hz, 12-H^a), 0.61 (d, ³J_{12b,11} = 6.6 Hz, 12-H^b).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): δ = 6.80 (d, ³J_{NH,3} = 8.6 Hz, 1H, NH), 6.14 (d, ³J_{15,14} = 16.0 Hz, 1H, H-15), 5.80 (dd, ³J_{14,15} = 15.9, ³J_{14,13} = 7.9 Hz, 1H, 14-H), 4.77 (dt, ³J_{3,NH} = 8.6, ³J_{3,10} = 3.7 Hz, 1H, 3-H), 3.72 (d, ³J_{5,13} = 9.9 Hz, 1H, 5-H), 1.15 (d, ³J_{20,13} = 6.6 Hz, 3H, 20-H), 0.83 (d, ³J_{12a,11} = 6.9 Hz, 12-H^a), 0.64 (d, ³J_{12b,11} = 6.4 Hz, 12-H^b).

Diastereomer 3 (ausgewählte Signale): δ = 6.45 (d, ³J_{15,14} = 15.9 Hz, 1H, H-15), 6.07 (dd, ³J_{14,15} = 15.8, ³J_{14,13} = 8.4 Hz, 1H, 14-H), 3.72 (d, ³J_{5,13} = 10.4 Hz, 1H, 5-H), 3.20 (m, 1H, 13-H),), 0.87 (d, ³J_{20,13} = 6.2 Hz, 3H, 20-H), 0.78 (d, ³J_{12a,11} = 6.5 Hz, 12-H^a).

Diastereomer 4 (ausgewählte Signale): $\delta = 6.17$ (d, $^3J_{15,14} = 16.0$ Hz, 1H, H-15), 5.81 (dd, $^3J_{14,15} = 15.9$, $^3J_{14,13} = 7.8$ Hz, 1H, 14-H), 1.16 (d, $^3J_{20,13} = 6.9$ Hz, 3H, 20-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 207.0$ (C-4), 156.6 (q, $^3J_{2,F} = 37.8$ Hz, C-2), 136.7 (C-16), 135.9 (C-6), 131.8 (C-14), 131.4 (C-15), 128.9 (C-7), 128.8 (C-8), 128.4 (C-18), 127.8 (C-19), 127.4 (C-9), 126.1 (C-17), 63.2 (C-5), 57.9 (C-3), 41.7 (C-13), 39.5 (C-10), 24.7 (C-11), 22.8, 21.8 (C-12^a, C-12^b), 18.3 (C-20).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): $\delta = 206.9$ (C-4), 136.2 (C-16), 136.1 (C-6), 132.0 (C-14), 131.8 (C-15), 128.9 (C-7), 128.8 (C-8), 128.5 (C-18), 128.0 (C-19), 127.0 (C-9), 126.0 (C-17), 63.8 (C-5), 58.1 (C-3), 40.9 (C-13), 39.4 (C-10), 24.8 (C-11), 22.8, 21.6 (C-12^a, C-12^b), 18.9 (C-20).

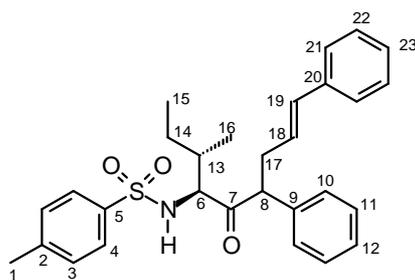
Diastereomer 3 (ausgewählte Signale): $\delta = 62.6$ (C-5), 56.0 (C-3), 40.8 (C-15), 39.1 (C-10), 25.0 (C-11), 23.3, 21.5 (C-12^a, C-12^b), 19.1 (C-20).

Diastereomer 4 (ausgewählte Signale): $\delta = 62.4$ (C-5), 55.9 (C-3), 40.5 (C-15), 38.6 (C-10), 24.9 (C-11), 23.2, 21.4 (C-12^a, C-12^b), 17.8 (C-20).

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{NO}_2$ [M+H] ⁺	432.2150	432.2140

(1E,4R,6S,7S)-1,4-Diphenyl-7-methyl-6-(tosylamino)-non-1-en-5-on (**63**)

Nach **AAV 3** wurde Tosyl-geschütztes Aminoketon **36** (90 mg, 0.250 mmol) mit HMDS (145 μl , 0.690 mmol, 2.75 Äq.) und *n*-BuLi (390 μl , 0.625 mmol, 2.50 Äq.) deprotoniert und mit ZnCl_2 (38 mg, 0.275 mmol, 1.10 Äq.) das Zinkenolat generiert. Durch Umsetzen von PPh_3 (3 mg, 11 μmol , 4.5 mol%), $[\text{AllylPdCl}]_2$ (1 mg, 2.5 mmol, 1.0 mol%) und Ethyl-[(2S)-1-phenyl-2-propenyl]-carbonat (52 mg, 0.250 mmol, 1.00 Äq.) konnte die Substratlösung vorbereitet werden, die anschließend zur Enolatlösung gegeben wurde. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Hexan/EE 10:1) und 78 mg (0.164 mmol, 66% d. Th, dr 94:6) des allylierten Ketons **63** als zähes Öl erhalten. Es wurden 5 mg (0,014 mmol, 6%) Edukt zurückisoliert.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.72 (d, ³J_{4,3} = 8.3 Hz, 2H, 4-H), 7.29 – 7.11 (sh, 12H, 3-H, 10-H, 11-H, 12-H, 21-H, 22-H, 23-H), 6.17 (d, ³J_{19,18} = 15.7 Hz, 1H, 19-H), 5.73 (dt, ³J_{18,19} = 15.6, ³J_{18,17} = 7.3 Hz, 1H, 18-H), 5.27 (d, ³J_{NH,6} = 9.3 Hz, 1H, NH), 3.93 (dd, ³J_{6,NH} = 9.3, ³J_{6,13} = 3.1 Hz, 1H, 6-H), 3.59 (dd, ³J_{8,17a} = 9.3, ³J_{8,17b} = 5.5 Hz, 1H, 8-H), 2.38 (m, 1H, 17-H^a), 2.37 (s, 3H, 1-H), 2.11 (m, 1H, 17-H^b), 1.55 (m, 1H, 13-H), 0.87 (d, ³J_{16,13} = 6.7 Hz, 3-H, 16-H), 0.71 (m, 1H, 14-H^a), 0.57 (m, 1H, 14-H^b), 0.32 (t, ³J_{15,14} = 7.4 Hz, 3H, 15-H).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): δ = 6.30 (d, ³J_{19,18} = 15.8 Hz, 1H, 19-H), 5.88 (dt, ³J_{18,19} = 15.8, ³J_{18,17} = 7.3 Hz, 1H, 18-H), 3.86 (dd, ³J_{6,NH} = 9.0, ³J_{6,13} = 2.8 Hz, 1H, 6-H), 0.93 (d, ³J_{16,13} = 6.7 Hz, 3-H, 16-H), 0.71 (m, 1H, 14-H^a), 0.57 (m, 1H, 14-H^b), 0.26 (t, ³J_{15,14} = 7.3 Hz, 3H, 15-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 207.2 (C-7), 143.6 (C-5), 137.0, 136.8 (C-2, C-20), 136.5 (C-9), 132.4 (C-18), 129.6 (C-3), 128.8 (C-11), 128.5, 128.2 (C-4, C-22), 127.7 (C-23), 127.6 (C-10), 127.3 (C-12), 126.3 (C-19), 126.1 (C-21), 67.7 (C-6), 56.6 (C-8), 37.2 (C-17), 35.9 (C-13), 22.6 (C-14), 21.5 (C-1), 16.4 (C-16), 11.0 (C-15).

Es konnten keine Signale für das Diastereomer 2 gefunden werden.

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₉ H ₃₄ NO ₃ S [M+H] ⁺	476.2287	476.2252

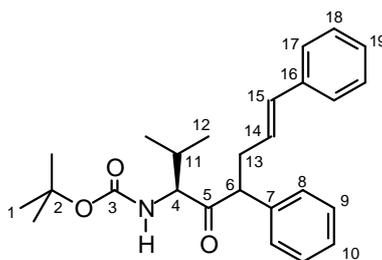
HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm, Hexan/iPrOH 90/10, 2 ml/min):

(*S,S*)-**63**: t_R = 11.43 min (*Diastereomer 1*)

(*S,S*)-**63**: t_R = 11.99 min (*Diastereomer 2*)

(3*S*,7*E*)-3-(*N*-*tert*-Butyloxycarbonylamino)-2-methyl-5,8-diphenyl-oct-7-en-4-on (64)

Nach **AAV 3** wurde Boc-geschütztes Aminobenzylketon **42** (36 mg, 0.125 mmol) mit HMDS (72 μl, 0.344 mmol, 2.75 Äq.) und *n*-BuLi (195 μl, 0.313 mmol, 2.50 Äq.) deprotoniert und mit ZnCl₂ (19 mg, 0.138 mmol, 1.10 Äq.) das Zinkenolat generiert. Durch Umsetzen von PPh₃ (1.5 mg, 5.6 μmol, 4.5 mol%), [AllylPdCl]₂ (0.5 mg, 1.3 μmol, 1.0 mol%) und Ethyl-[(2*S*)-1-phenyl-2-propenyl]-carbonat (28 mg, 0.137 mmol, 1.10 Äq.) konnte die Substratlösung vorbereitet werden, die anschließend zur Enolatlösung gegeben wurde. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Hexan/EE 10:1) und 40 mg (0.098 mmol, 79% d. Th., dr 93:7) des allylierten Ketons **64** als zähes Öl erhalten. Es wurden 5 mg (0,017 mmol, 14%) Edukt zurückisoliert.


64

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.33 - 7.10$ (sh, 10H, 8-H, 9-H, 10-H, 17-H, 18-H, 19-H), 6.36 (d, $^3J_{15,14} = 15.8$ Hz, 1H, 15-H), 6.00 (dt, $^3J_{14,15} = 15.8$, $^3J_{14,13} = 7.2$ Hz, 1H, 14-H), 4.88 (d, $^3J_{\text{NH},4} = 9.4$ Hz, 1H, NH), 4.29 (dd, $^3J_{4,\text{NH}} = 9.4$, $^3J_{4,11} = 5.3$ Hz, 1H, 4-H), 3.98 (t, $^3J_{6,13} = 7.5$ Hz, 1H, 6-H), 2.92 (m, 1H, 13-H^a), 2.60 (m, 1H, 13-H^b), 1.97 (m, 1H, 11-H), 1.39 (s, 9H, 1-H), 0.74 (d, $^3J_{12a,11} = 6.7$ Hz, 3H, 12-H^a), 0.52 (d, $^3J_{12b,11} = 6.8$ Hz, 3H, 12-H^b).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): $\delta = 4.96$ (d, $^3J_{\text{NH},4} = 9.3$ Hz, 1H, NH), 3.93 (m, 1H, 6-H), 2.18 (m, 1H, 11-H), 1.36 (s, 9H, 1-H), 0.90 (d, $^3J_{12a,11} = 6.8$ Hz, 3H, 12-H^a), 0.69 (d, $^3J_{12b,11} = 6.8$ Hz, 3H, 12-H^b).

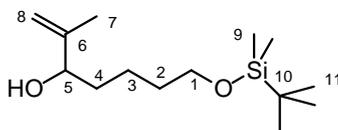
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 208.1$ (C-5), 155.8 (C-3), 137.3, 137.1 (C-7, C-16), 132.2 (C-14), 128.8 (C-9), 128.5 (C-18), 128.4 (C-8), 127.4 (C-10), 127.1, 127.0 (C-15, C-19), 126.1 (C-17), 79.8 (C-2), 64.0 (C-4), 56.8 (C-6), 37.1 (C-13), 28.7 (C-11), 28.2 (C-1), 19.8 (C-12^a), 16.5 (C-12^b).

Es konnten keine Signale für das Diastereomer 2 gefunden werden.

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	422.2695	422.2690

7-(tert-Butyldimethylsiloxy)-2-methyl-hept-1-en-3-ol (67)

Ausgehend von 5-(tert-Butyldimethylsiloxy)-pentanal (Synthese analog⁹⁶) wurde über eine Grignardreaktion der Allylalkohol **67** hergestellt. Dazu wurde der Aldehyd (5.0 g, 23 mmol) in abs. THF (100 ml) gelöst und bei 0 °C zu einer Isopropenylmagnesiumbromidlösung (0.5 M in THF, 72 ml, 36 mmol, 1.6 Äq.) zugetropft. Nach 10 Minuten wurde das Reaktionsgemisch auf 100 ml gesättigte NH_4Cl -Lösung gegossen und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Es konnten 5.4 g (20.9 mmol, 91% d. Th.) des Alkohols **67** als farbloses Öl erhalten werden.


67

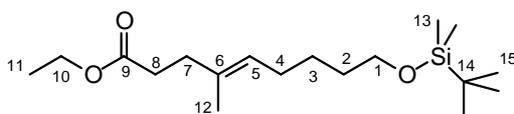
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.92 (m, 1H, 8-H^a), 4.81 (m, 1H, 8-H^b), 4.04 (t, ³J_{7,6} = 6.4 Hz, 1H, 5-H), 3.59 (t, ³J_{1,2} = 6.5 Hz, 2H, 1-H), 1.70 (t, ⁴J_{7,8} = 1.0 Hz, 3H, 7-H), 1.58 – 1.25 (sh, 6H, 2-H, 3-H, 4-H), 0.87 (s, 9H, 11-H), 0.03 (s, 6H, 9-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 147.6 (C-6), 111.0 (C-8), 75.9 (C-5), 63.1 (C-1), 34.7 (C-2), 32.6 (C-3), 26.0 (C-11), 21.9 (C-4), 18.4 (C-10), 17.5 (C-7), –5.29 (C-9).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₄ H ₃₁ O ₂ Si [M+H] ⁺	259.2093	259.2072

(E)-9-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-non-4-ensäure-ethylester (68)

In frisch destilliertem Orthoessigsäureethylester (23.0 ml, 20.3 g, 125 mmol) wurde Allylalkohol **67** (5.17 g, 20.0 mmol) unter Schutzgasatmosphäre gelöst und 10 µl Propionsäure zugesetzt. Nach 3 h Erhitzen unter Rückfluss wurde das Reaktionsgemisch abkühlen gelassen und der überschüssige Orthoester über eine Rektifikationskolonne abdestilliert. **68** wurde nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/EE 20:1) als farbloses Öl (5.30 g, 16.1 mmol, 81% d. Th.) erhalten.



68

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.13 (qt, ³J_{5,4} = 7.2, ⁴J_{5,12} = 1.2 Hz, 1H, 5-H), 4.10 (q, ³J_{10,11} = 7.2 Hz, 2H, 10-H), 3.58 (t, ³J_{1,2} = 6.4 Hz, 2H, 1-H), 2.40 – 2.23 (sh, 4H, 7-H, 8-H), 1.96 (td, ³J_{4,3} = 7.6, ³J_{4,5} = 7.2 Hz, 2H, 4-H), 1.58 (s, 3H, 12-H), 1.47 (m, 2H, 2-H), 1.33 (m, 2H, 3-H), 1.23 (t, ³J_{11,10} = 7.2 Hz, 3H, 11-H), 0.87 (s, 9H, 15-H), 0.02 (s, 6H, 13-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.5 (C-9), 133.4 (C-6), 125.4 (C-5), 63.1 (C-1), 60.2 (C-10), 34.7 (C-7), 33.3 (C-8), 32.5 (C-2), 27.6 (C-4), 26.0 (C-3, C-15), 18.4 (C-14), 15.9 (C-12), 14.3 (C-11), –5.28 (C-13).

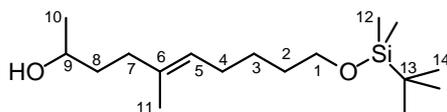
Elementaranalyse:

C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₅ S	Ber.	C 65.80	H 11.04
(356.41)	Gef.	C 65.48	H 10.80

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₈ H ₃₅ O ₃ Si [M-H] ⁺	327.2355	327.2360

(E)-10-(tert-Butyldimethylsiloxy)-5-methyl-5-dec-5-en-2-ol (rac-69)

Der sekundäre Alkohol **69** wurde in einer Eintopfreaktion aus dem Ester **68** gewonnen. Dazu wurde der Ester **68** (2.80 g, 8.52 mmol) in 50 ml trockenem Toluol gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Anschließend wurde DIBALH (1 M in Hexan, 8.52 ml, 8.52 mmol, 1.00 Äq.) innerhalb von 30 min zugetropft und das Gemisch 60 min bis zur vollständigen Reduktion bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt (DC-Kontrolle). Zum entstandenen Aldehyd wurde Methyllithium (1.6 M in Et₂O, 8.00 ml, 12.8 mmol, 1.50 Äq.) zugetropft und nach 1 h Rühren bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf Raumtemperatur erwärmt. Innerhalb von 2 h war die Methylierung vollständig, und es wurde festes Kalium-/Natriumtartrat und Ammoniumchloridlösung zur Reaktionslösung gegeben. Zur Hydrolyse wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Extrahieren mit Et₂O wurde die organische Phase mit NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel H/EE 20:1) gereinigt. Es konnten 2.04 g (6.79 mmol, 80% d. Th.) des sekundären Alkohols **69** als farblose Flüssigkeit erhalten werden.



69

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.16 (qt, ³J_{5,4} = 7.2, ⁴J_{5,12} = 1.2 Hz, 1H, 5-H), 3.77 (m, 1H, 9-H), 3.58 (t, ³J_{1,2} = 6.4 Hz, 2H, 1-H), 2.40 – 1.93 (sh, 4H, 4-H, 7-H), 1.59 (s, 3H, 11-H), 1.57 – 1.44 (sh, 4H, 2-H, 8-H), 1.35 (m, 2H, 3-H), 1.17 (d, ³J_{10,9} = 6.2 Hz, 3H, 10-H), 0.87 (s, 9H, 14-H), 0.03 (s, 6H, 12-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 135.0 (C-6), 125.0 (C-5), 68.1 (C-9), 63.2 (C-1), 37.3 (C-8), 36.1 (C-7), 32.5 (C-2), 27.7 (C-4), 26.0 (C-3, C-14), 23.4 (C-10), 18.4 (C-13), 15.9 (C-11), -5.27 (C-12).

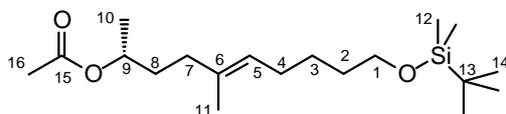
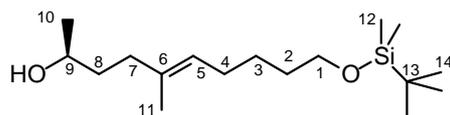
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₇ H ₃₅ O ₂ Si [M-H] ⁺	299.2406	299.2411

(2R,5E)-Essigsäure-(10-(tert-Butyldimethylsiloxy)-5-methyl-5-dec-5-en-2-ylester (70)

(2S,5E)-10-(tert-Butyldimethylsiloxy)-5-methyl-5-dec-5-en-2-ol ((S)-69)

Der racemische Alkohol *rac*-**69** (700 mg, 2.33 mmol), 5 ml Vinylacetat und Novozym[®] 435 (40 mg) wurden 36 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach Abfiltrieren des Enzyms und dreimaligem Waschen mit Diethylether wurde das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Die säulenchromatographische Trennung (Kieselgel, Hexan/EE 10:1) ergab (*R*)-

Essigsäureester **70** (385 mg, 1.12 mmol, 49% d. Th., > 99% ee) und Alkohol (**S**)-**69** (348 mg, 1.16 mmol, 50% d. Th., > 99% ee) als farblose Flüssigkeiten.


70

(S)-69

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) *Acetat 70*: δ = 5.10 (qt, ³*J*_{5,4} = 7.2, ⁴*J*_{5,11} = 1.2 Hz, 1H, 5-H), 4.83 (m, 1H, 9-H), 3.58 (t, ³*J*_{1,2} = 6.4 Hz, 2H, 1-H), 2.00 (s, 3H, 16-H), 2.00 – 1.90 (sh, 4H, 4-H, 7-H), 1.60 (s, 3H, 11-H), 1.76 – 1.48 (sh, 4H, 2-H, 8-H), 1.37 (m, 2H, 3-H), 1.19 (d, ³*J*_{10,9} = 6.0 Hz, 3H, 10-H), 0.87 (s, 9H, 14-H), 0.02 (s, 6H, 12-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) *Acetat 70*: δ = 170.6 (C-15), 134.1 (C-6), 125.0 (C-5), 70.8 (C-9), 63.2 (C-1), 35.5 (C-8), 34.3 (C-7), 32.5 (C-2), 27.6 (C-4), 26.0 (C-3, C-14), 21.3 (C-16), 19.9 (C-10), 18.3 (C-13), 15.9 (C-11), –5.29 (C-12).

Die NMR-Daten des Alkohols (S)-69 entsprechen denen von (rac)-69

GC (*Chirasil-Dex CB*, Trennung im Gradientenprogramm, T_0 [3 min] = 80 °C, 2 °C/min bis T = 200 °C [20 min], Injektor = 250 °C, Detektor = 275 °C):

(*S*)-Acetat: t_R = 53.10 min

(*R*)-Acetat: t_R = 53.67 min

HPLC (*Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm*, Hexan/*i*PrOH 99/1, 1.0 ml/min, 241 nm):

(*S*)-Alkohol: t_R = 7.84 min

(*R*)-Alkohol: t_R = 8.99 min

Optische Drehung: (*R*)-Alkohol: $[\alpha]_D^{20} = -7.95^\circ$ (c = 1.0, 98% ee, CHCl₃)

(*S*)-Alkohol: $[\alpha]_D^{20} = +8.03^\circ$ (c = 1.0, 99% ee, CHCl₃)

(S)-Alkohol (S)-69:

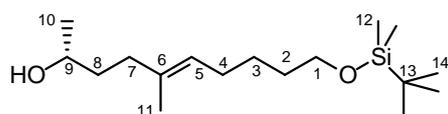
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₇ H ₃₇ O ₂ Si [M+H] ⁺	301.2563	301.2544

(R)-Acetat 70:

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₉ H ₃₉ O ₃ Si [M+H] ⁺	343.2668	343.2670

(2*R*,5*E*)-10-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-5-methyl-5-dec-5-en-2-ol ((*R*)-69)

(*R*)-Acetat **70** (960 mg, 2.80 mmol) wurde in Methanol gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit K₂CO₃ (387 mg, 2.80 mmol, 1.00 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt, das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 1 N HCl-Lösung und EE aufgenommen. Die wässrige Phase wurde zweimal mit EE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Rohprodukt eingengt. Anschließend konnte durch säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Hexan/EE 10:1) 827 mg (2.75 mmol, 98 % d. Th., 98% ee) des Alkohols (**(*R*)-69**) erhalten werden.


(*R*)-69

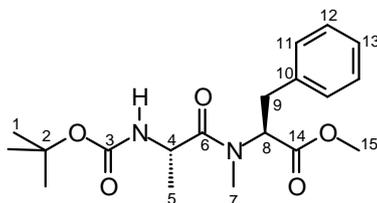
Die NMR-Daten des Alkohols (**(*R*)-69**) entsprechen denen von (*rac*)-69

(*R*)-Alkohol (*R*)-69:

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₇ H ₃₅ O ₂ Si [M-H] ⁺	299.2406	299.2393

***N*-*tert*-Butoxycarbonyl-(*S*)-alanyl-(*N*-methyl)-(*S*)-phenylalanin-methylester (**73**)**

Boc-(*S*)-Alanin (587 mg, 3.10 mmol) und (*N*-Methyl)-(*S*)-phenylalanin-methylester (600 mg, 3.12 mmol, 1.00 Äq.) wurden in 30 ml THF gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit DCC (640 mg, 3.10 mmol, 1.00 Äq.) und HOBt (47 mg, 0.35 mmol, 0.11 Äq.) versetzt. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wurde der ausgefallene *N,N'*-Dicyclohexylharnstoff (DCU) abfiltriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die säulenchromatographische Trennung (Kieselgel, Hexan/EE 6:1) ergab (1.05 g, 2.88 mmol, 93% d. Th.) **73** als farblosen Feststoff.


73

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) *Hauptrotamer*: δ = 7.30 – 7.14 (sh, 6H, NH, 11-H, 12-H, 13-H), 5.24 (bs, 1H, NH), 5.07 (dd, ³J_{8,9a} = 5.4, ³J_{8,9b} = 10.4 Hz, 1H, 8-H), 4.40 (m, 1H, 4-H), 3.71 (s,

3H, 15-H), 3.36 (dd, $^2J_{9a,9b} = 14.8$, $^3J_{9a,8} = 5.4$ Hz, 1H, 9-H^a), 3.05 (dd, $^2J_{9b,9a} = 14.8$, $^3J_{9b,8} = 10.4$ Hz, 1H, 9-H^b), 2.84 (s, 3H, 7-H), 1.40 (s, 9H, 1-H), 1.23 (d, $^3J_{5,4} = 6.8$ Hz, 3H, 5-H).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale): $\delta = 5.07$ (bs, 1H, NH) 4.92 (m, 1H, 8-H), 4.28 (m, 1H, 4-H), 3.72 (s, 3H, 15-H), 3.48 (dd, $^2J_{9a,9b} = 14.0$ Hz, $^3J_{9a,8} = 7.2$ Hz, 1H, 9-H^a), 2.97 (dd, $^2J_{9b,9a} = 14.0$ Hz, $^3J_{9b,8} = 10.4$ Hz, 1H, 9-H^b), 2.90 (s, 3H, 7-H), 1.38 (s, 9H, 1-H), 0.70 (d, $^3J_{5,4} = 6.7$ Hz, 3H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) *Hauptrotamer:* $\delta = 176.4$, 173.4 (C-6, C-14), 155.1 (C-3), 136.8 (C-10), 128.8, 128.5 (C-11, C-12), 126.8 (C-13), 79.5 (C-2), 59.5 (C-8), 52.3 (C-15), 46.5 (C-4), 34.4 (C-9), 33.4 (C-7), 28.3 (C-1), 18.5 (C-5).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale): $\delta = 176.4$, 170.9 (C-6, C-14), 137.8 (C-10), 129.1, 128.9 (C-11, C-12), 125.3 (C-13), 80.3 (C-2), 60.4 (C-8), 52.6 (C-15), 45.0 (C-4), 34.0 (C-9), 29.6 (C-7), 28.3 (C-1), 18.4 (C-5).

Schmelzpunkt: 75°C

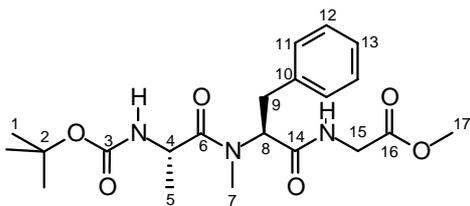
Elementaranalyse:

C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₅	Ber.	C 62.62	H 7.74	N 7.69
(364.44)	Gef.	C 62.92	H 7.60	N 7.33

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₅ [M] ⁺	364.1998	364.2003

N-tert-Butoxycarbonyl-(S)-alanyl-N-methyl-(S)-phenylalanyl-glycin-methylester (74)

Dipeptidester **73** wurde gemäß **AAV 4** quantitativ zur freien Säure verseift. Die freie Säure (296 mg, 0.845 mmol) wurde in 25 ml DCM gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit TBTU (353 mg, 1.10 mmol, 1.30 Äq.) versetzt. Anschließend wurde DIPEA (680 µl (517 mg, 4.00 mmol, 4.73 Äq.) zugetropft und Glycinmethylester-Hydrochlorid (138 mg, 0.989 mmol, 1.17 Äq.), gelöst in 5 ml DCM, zugegeben. Es wurde auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Anschließend wurde die organische Phase mit Wasser versetzt und nacheinander mit NaHCO₃-Lösung, KHSO₄-Lösung und NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen mit Na₂SO₄ wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Gradient Hexan/EE 2:1 - 1:1) konnten 317 mg (0.752 mmol, 89% d. Th.) Tripeptid **74** (dr 78:22) erhalten werden. Ausgehend von Dipeptid **75** konnte nach Boc-Spaltung mit HCl/Dioxan und anschließender Knüpfung von Boc-(S)-AlaOH das Tripeptid **74** zu 58% diastereomerenrein erhalten werden.


74

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) *Hauptrotamer*: δ = 8.32 (bs, 1H, NH_{Gly}), 7.29 – 7.10 (sh, 5H, 8-H, 9-H, 10-H), 5.28 (bs, 1H, NH_{Ala}), 4.89 (dd, ³J_{8,9a} = 11.3, ³J_{8,9b} = 3.3 Hz, 1H, 8-H), 4.15 (dq, ³J_{4,5} = 7.0 = ³J_{4,NH} = 7.0 Hz, 1H, 4-H), 4.07 (m, 1H, 15-H^a), 3.91 (dd, ²J_{15b,15a} = 17.5, ³J_{15b,NH} = 5.3 Hz, 1H, 15-H^b), 3.71 (s, 3H, 17-H), 3.20 (dd, ²J_{9a,9b} = 14.4, ³J_{9a,8} = 3.0 Hz, 1H, 9-H^a), 3.05 (m, 1H, 9-H^b), 2.94 (s, 3H, 7-H), 1.35 (s, 9H, 1-H), 0.32 (d, ³J_{5,4} = 6.8 Hz, 3H, 5-H).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale): δ = 6.86 (bs, 1H, NH), 4.51 (m, 1H, 4-H), 3.78 (m, 1H, 15-H^b), 3.69 (s, 3H, 17-H), 3.34 (dd, ²J_{9b,9a} = 14.4, ³J_{9b,8} = 7.1 Hz, 1H, 9-H^b), 2.97 (s, 3H, 7-H), 1.40 (s, 9H, 1-H), 1.24 (d, ³J_{5,4} = 6.8 Hz, 3H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) *Hauptrotamer*: δ = 174.0, 170.0, 169.7 (C-6, C-14, C-16), 156.4 (C-3), 137.7 (C-10), 129.4, 128.9 (C-11, C-12), 127.0 (C-13), 80.7 (C-2), 62.4 (C-8), 52.1 (C-17), 44.7 (C-4), 41.2 (C-15), 34.1 (C-9), 29.2 (C-7), 28.2 (C-1), 16.5 (C-5).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale): δ = 80.0 (C-2), 58.3 (C-8), 52.5 (C-17), 46.7 (C-4), 41.0 (C-15), 33.4 (C-9), 31.0 (C-7), 28.3 (C-1), 18.3 (C-5).

Elementaranalyse:

C ₂₁ H ₃₁ N ₃ O ₆	Ber.	C 59.84	H 7.41	N 9.97
(421.49)	Gef.	C 59.51	H 7.24	N 9.95

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₁ H ₃₀ N ₃ O ₆ [M-H] ⁺	420.2135	420.2127

HPLC (Chiralcel OD-H (250 x 4.6mm), Hexan/*i*PrOH 90/10, 1 ml/min):

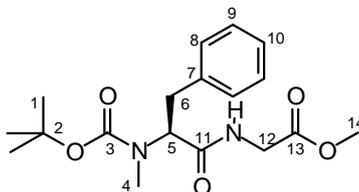
(*S,R*)-**74**: t_R = 14.14 min

(*S,S*)-**74**: t_R = 18.99 min

(*S*)-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-*N*-methyl-phenylalanyl-glycin-methylester (76**)**

(*S*)-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-*N*-methyl-phenylalanin-methylester (1.42 g, 4.84 mmol) wurde nach **AAV 4** quantitativ in die freie Säure überführt. Die Säure (1.14 g, 4.08 mmol) wurde in 40 ml DCM gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit TBTU (1.44 g, 4.49 mmol, 1.10 Äq.) versetzt. Anschließend wurde DIPEA (2.78 ml, 16.3 mmol, 4.00 Äq.) zugetropft und Glycin-methylester-Hydrochlorid (563 mg, 4.49 mmol, 1.10 Äq.), gelöst in 5 ml DCM, zugegeben.

Es wurde auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Anschließend wurde die organische Phase mit Wasser versetzt und nacheinander mit NaHCO₃-Lösung, KHSO₄-Lösung und NaCl-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/EE 2:1) konnten 1.22 g (3.49 mmol, 86% d. Th.) des Dipeptides **76** als zähes Öl erhalten werden.



76

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) *Hauptrotamer*: δ = 7.32 – 7.11 (sh, 5H, 8-H, 9-H, 10-H), 6.63 (bs, 1H, NH), 4.98 (bs, 1H, 5-H), 4.22 – 3.79 (sh, 2H, 12-H^a, 12-H^b), 3.72 (s, 3H, 14-H), 3.37 (m, 1H, 6-H^a), 2.93 (m, 1H, 6-H^b), 2.74 (s, 3H, 4-H), 1.35 (s, 9H, 1-H).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale): δ = 6.37 (bs, 1H, NH), 4.78 (bs, 1H, 5-H), 4.22 – 3.95 (sh, 2H, 12-H^a, 12-H^b), 2.79 (s, 3H, 4-H), 1.26 (s, 9H, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) *Hauptrotamer*: δ = 171.2, 170.0 (C-11, C-13), 155.2 (C-3), 138.0 (C-7), 129.0, 128.4 (C-8, C-9), 126.5 (C-10), 80.6 (C-2), 59.4 (C-5), 52.3 (C-14), 41.1 (C-12), 33.9 (C-6), 30.8 (C-4), 28.2 (C-1).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale): δ = 155.1 (C-3), 128.6 (C-8), 59.2 (C-5), 52.5 (C-14), 41.2 (C-12), 28.1 (C-1).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₈ H ₂₇ N ₂ O ₅ [M+H] ⁺	351.1920	351.1913

(R)-N-Benzyl-N-methyl-tyrosin-methylester ((R)-77)

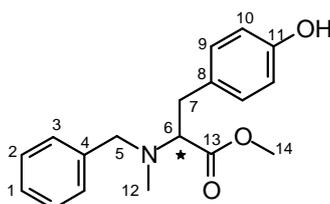
(S)-N-Benzyl-N-methyl-tyrosin-methylester ((S)-77)

(R)-Tyrosin-methylester (607 mg, 3.11 mmol) wurde in 30 ml absolutem Methanol gelöst, frisch destillierter Benzaldehyd (330 µl, 346 mg, 3.26 mmol, 1.05 Äq.) zugegeben und das Gemisch für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Natriumcyanoborhydrid (224 mg, 3.57 mmol, 1.15 Äq.) zugefügt und es wurde mit 10 Tropfen Eisessig angesäuert. Nachdem das zuvor gebildete Imin umgesetzt war (DC-Kontrolle, ca. 18 h), wurde Paraformaldehyd (280 mg, 3.11 mmol, 1.00 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch bis zum vollständigen Lösen gerührt. Es wurde erneut Natriumcyanobor-

hydrid (224 mg, 3.57 mmol, 1.15 Äq.) zugefügt, wiederum mit Essigsäure angesäuert und über 5 Tage gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde das Gemisch mit gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt und mit Diethylether extrahiert. Die wässrige Phase wurde eingengt und erneut mit Diethylether extrahiert. Nach Vereinigung der organischen Phasen, wurden diese über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es konnten 894 mg Tyrosinderivat (**R**)-**77** (2.99 mmol, 96% d. Th.) als farbloses Öl erhalten werden.

Auf die gleiche Weise konnte das (*S*)-*N*-Methyl-derivat (**S**)-**77** erhalten werden (88% d. Th.)



77

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.27 - 7.15 (sh, 5H, 1-H, 2-H, 3-H), 7.01 (d, ³J_{9,10} = 8.5 Hz, 2H, 9-H), 6.71 (d, ³J_{10,9} = 8.5 Hz, 2H, 10-H), 4.79 (m, 1H, OH), 3.78 (d, ³J_{5a,5b} = 13.6 Hz, 1H, 5-H^a), 3.66 (s, 3H, 14-H), 3.55 (d, ³J_{5b,5a} = 13.6 Hz, 1H, 5-H^b), 3.52 (dd, ³J_{6,7a} = 8.2, ³J_{6,7b} = 7.1 Hz, 1H, 6-H), 3.02 (dd, ²J_{7a,7b} = 13.8, ³J_{7a,6} = 8.2 Hz, 1H, 7-H^a), 2.89 (dd, ²J_{7b,7a} = 13.8, ³J_{7b,6} = 7.1 Hz, 1H, 7-H^b), 2.29 (s, 3H, 12-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.5 (C-13), 154.1 (C-11), 139.1 (C-4), 130.1 (C-8), 130.3 (C-9), 128.7 (C-3), 128.2 (C-2), 126.9 (C-1), 115.1 (C-10), 67.6 (C-6), 58.8 (C-5), 51.0 (C-14), 37.9 (C-12), 34.9 (C-7).

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = +36.5° (c = 1.0, 98% ee, MeOH, (**S**)-**77**)

[α]_D²⁰ = -36.0° (c = 1.0, 98% ee, MeOH, (**R**)-**77**)

Elementaranalyse:

C ₁₈ H ₂₁ NO ₃	Ber.	C 72.22	H 7.07	N 4.68
(299.37)	Gef.	C 71.86	H 7.35	N 4.64

HRMS (ESI):

	Berechnet	Gefunden
C ₁₈ H ₂₂ NO ₃ [M+H] ⁺	300.1600	300.1598

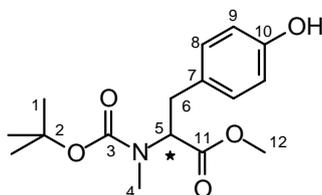
(R)-*N*-tert-Butoxycarbonyl-*N*-methyl-tyrosin-methylester ((R)-78)

(S)-*N*-tert-Butoxycarbonyl-*N*-methyl-tyrosin-methylester ((S)-78)

Tyrosinderivat (**R**)-**77** (283 mg, 0.945 mmol) wurde in 3 ml Methanol gelöst und 30 mg Pd/C 10% zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 4 h bis zur vollständigen Hydrogenolyse des Benzylrestes unter Wasserstoffatmosphäre (ca. 1 atm) bei Raumtemperatur gerührt (DC-

Kontrolle). Anschließend wurde Boc₂O (206 mg, 0.945 mmol, 1.00 Äq.) zugegeben und über Nacht gerührt. Nach Abfiltrieren des Katalysators über Celite und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/EE 10:1), wurden 286 mg (0.924 mmol, 98% d. Th.) glasartiges (**R**)-**78** erhalten.

Auf die gleiche Weise konnte das (*S*)-*N*-Methyl-derivat (**S**)-**78** erhalten werden (99% d. Th.)



78

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) *Hauptrotamer*: δ = 6.99 (m, 2H, 8-H), 6.69 (sh, 3H, 9-H, OH), 4.42 (m, 1H, 5-H), 3.74 (s, 3H, 12-H), 3.18 (m, 1-H, 6-H^a), 2.90 (m, 1H, 6-H^b), 2.71 (s, 3H, 4-H), 1.31 (s, 9H, 1-H).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale): δ = 6.25 (s, 1H, OH), 4.93 (m, 1H, 5-H), 3.69 (s, 3H, 12-H), 1.36 (s, 9H, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) *Hauptrotamer*: δ = 171.5 (C-11), 155.2 (C-3), 154.9 (C-10), 130.0 (C-8), 128.7 (C-7), 115.5 (C-9), 80.9 (C-2), 62.1 (C-5), 52.2 (C-12), 34.6 (C-6), 33.0 (C-4), 28.2 (C-1).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale): δ = 171.9 (C-11), 155.3 (C-3), 129.9 (C-8), 115.3 (C-9), 80.4 (C-2), 59.4 (C-5), 34.1 (C-6), 31.1 (C-4), 28.3 (C-1).

Elementaranalyse:

C ₁₆ H ₂₃ NO ₅	Ber.	C 62.12	H 7.49	N 4.53
(309.36)	Gef.	C 62.25	H 7.50	N 4.60

HRMS (ESI):

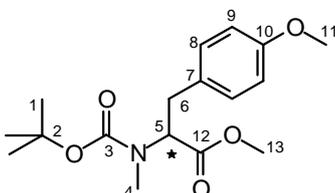
	Berechnet	Gefunden
C ₁₆ H ₂₄ NO ₅ [M+H] ⁺	310.1654	310.1651
C ₁₂ H ₁₆ NO ₅ [M- <i>t</i> -Bu+2H] ⁺	254.1028	254.1058
C ₁₁ H ₁₆ NO ₃ [M-BOC+2H] ⁺	210.1130	210.1129

(R)-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-*N*,*O*-dimethyl-tyrosin-methylester ((R)-79)⁹⁷

(S)-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-*N*,*O*-dimethyl-tyrosin-methylester ((S)-79)

Zu einer Lösung aus Tyrosinderivat (**R**)-**78** (120 mg, 0.388 mmol) in 5 ml Aceton wurde Kaliumcarbonat (402 mg, 2.91 mmol, 7.50 Äq.) und Methyljodid (191 µl, 3.06 mmol, 7.90 Äq.) gegeben und das Gemisch 16 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösemittel unter Vakuum entfernt und der Rückstand in DCM aufgenommen. Das unlösliche

Salz wurde abfiltriert und das Filtrat eingengt. Die säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Hexan/Essigester 3:1) ergab 123 mg (0.380 mmol, 98 % d. Th.) der methylierten Verbindung (**R**)-**79** als zähes Öl. Das entsprechende (*S*)-Derivat (**S**)-**79** konnte mit gleicher Methode in 88% d. Th. Ausbeute erhalten werden.



79

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) *Hauptrotamer*: δ = 7.11 (m, 2H, 8-H), 6.83 (m, 2H, 9-H), 4.48 (dd, ²J_{5,6b} = 10.5, ³J_{5,6a} = 4.3 Hz, 1H, 5-H), 3.79 (s, 3H, 13-H), 3.75 (s, 3H, 11-H), 3.22 (m, 1H, 6-H^a), 2.97 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.4, ³J_{6b,5} = 10.5 Hz, 1H, 6-H^b), 2.73 (s, 3H, 4-H), 1.36 (s, 9H, 1-H).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale): δ = 4.89 (m, 1H, 5-H), 1.39 (s, 9H, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) *Hauptrotamer*: δ = 176.2 (C-12), 172.8 (C-10), 156.9 (C-3), 130.0 (C-8), 129.0 (C-7), 113.8 (C-9), 81.2 (C-2), 60.4 (C-5), 55.2 (C-13), 41.2 (C-11), 33.4 (C-6), 33.5 (C-4), 28.2 (C-1).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale): δ = 172.7 (C-12), 170.5 (C-10), 158.3 (C-3), 114.0 (C-9), 81.8 (C-2), 59.1 (C-5), 59.1 (C-5), 41.2 (C-11), 33.1 (C-6), 30.6 (C-4), 28.3 (C-1).

Elementaranalyse:

C ₁₇ H ₂₅ NO ₅	Ber.	C 63.14	H 7.79	N 4.33
(323.39)	Gef.	C 63.05	H 7.64	N 4.36

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₇ H ₂₆ NO ₅ [M+H] ⁺	324.1811	324.1809
C ₁₃ H ₁₈ NO ₅ [M-C ₄ H ₉ +2H] ⁺	268.1185	268.1185
C ₁₂ H ₁₈ NO ₃ [M-Boc+2H] ⁺	224.1287	224.1287

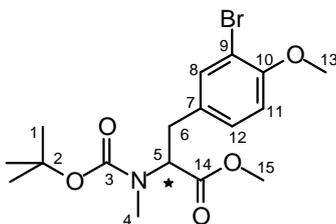
(R)-N-tert-Butoxycarbonyl-3-brom-4-N,O-dimethyl-tyrosin-methylester ((S)-80)⁸⁹

(S)-N-tert-Butoxycarbonyl-3-brom-4-N,O-dimethyl-tyrosin-methylester ((R)-80)

Zur Bromierung von 200 mg (0.618 mmol) des Tyrosinderivates (**R**)-**79** wurden diese in 3 ml Eisessig gelöst, eine Lösung von Brom (32 µl, 0.625 mmol, 1.01 Äq.) in wenig Eisessig zugetropft und gleichzeitig Hg(OAc)₂ (217 mg, 0.680 mmol, 1.10 Äq.) zugegeben. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur (Kühlung durch Wasserbad) wurde das Gemisch auf Eiswasser

gekippt und da kein Feststoff ausfiel, Essigsäureethylester zugegeben. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und die organische Phase zweimal mit verdünnter HCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand noch zweimal in Toluol aufgenommen und wieder eingengt, um Reste von Essigsäure herauszuschleppen. Durch säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Hexan/EE 2:1) konnten 206 mg (0.512 mmol, 83% d. Th.) bromiertes Tyrosinderivat (**R**)-**80** als leicht gelbliches zähes Öl erhalten werden.

Auf die gleiche Weise konnte das (*S*)-Brom-derivat (**S**)-**80** erhalten werden (67% d. Th.)



80

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): *Hauptrotamer*: δ = 7.35 (s, 1H, 8-H), 7.06 (m, 1H, 12-H), 6.79 (d, ³J_{11,12} = 8.4 Hz, 1H, 11-H), 4.50 (m, 1H, 5-H), 3.83 (s, 3H, 15-H), 3.84 (s, 3H, 13-H), 3.18 (m, 1H, 6-H^a), 2.90 (m, 1H, 6-H^b), 2.70 (s, 3H, 4-H), 1.33 (s, 9H, 1-H).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale): δ = 4.81 (m, 1H, 5-H), 2.69 (s, 3H, 4-H), 1.37 (s, 9H, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) *Hauptrotamer*: δ = 171.6 (C-14), 154.8 (C-10), 154.8 (C-3), 133.6 (C-8), 131.2 (C-7), 129.0 (C-12), 111.9 (C-11), 111.6 (C-9), 80.4 (C-2), 61.3 (C-5), 56.2 (C-15), 52.2 (C-13), 34.3 (C-6), 32.1 (C-4), 28.2 (C-1).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale): δ = 171.6 (C-14), 155.7 (C-10), 154.6 (C-3), 61.3 (C-5), 33.7 (C-6), 32.0 (C-4).

Elementaranalyse:

C ₁₇ H ₂₄ NO ₅ Br	Ber.	C 50.76	H 6.01	N 3.48
(402.29)	Gef.	C 50.77	H 6.24	N 3.92

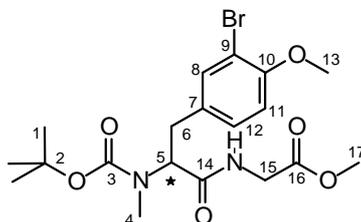
HRMS (ESI):

	Berechnet	Gefunden
C ₁₇ H ₂₅ NO ₅ ⁷⁹ Br [M+H] ⁺	402.0916	402.0910
C ₁₇ H ₂₅ NO ₅ ⁸¹ Br [M+H] ⁺	404.0896	404.0888
C ₁₃ H ₁₇ NO ₅ ⁷⁹ Br [M-t-Bu] ⁺	346.0290	346.0285
C ₁₂ H ₁₇ NO ₃ ⁷⁹ Br [M-Boc+H] ⁺	302.0392	302.0388

(R)-(N-tert-Butoxycarbonyl-3-brom-4-N,O-dimethyl-tyrosyl)-glycin-methylester ((R)-81)
(S)-(N-tert-Butoxycarbonyl-3-brom-4-N,O-dimethyl-tyrosyl)-glycin-methylester ((S)-81)

(R)-Brom-Tyrosinverbindung (**R**)-**80** (340 mg, 0.845 mmol) wurden nach **AAV 4** mit LiOH (61 mg, 2.54 mmol, 3.00 Äq.) quantitativ zu 326 mg (0.840 mmol) Säure verseift. Es wurden 316 mg (0.814 mmol) der Säure in 8 ml DCM gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit TBTU (287 mg, 0.895 mmol, 1.10 Äq.) versetzt. Anschließend wurde DIPEA (554 µl, 3.26 mmol, 4.00 Äq.) zugetropft und Glycinmethylester-Hydrochlorid (112 mg, 0.895 mmol, 1.10 Äq.), gelöst in 1 ml DCM, zugegeben. Es wurde auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Anschließend wurde die organische Phase mit Wasser versetzt und nacheinander mit NaHCO₃-Lösung, KHSO₄-Lösung und NaCl-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/EE 2:1) konnten 320 mg (0.697 mmol, 86% d. Th.) des Dipeptides (**R**)-**81** als leicht gelbliches zähes Öl erhalten werden.

Das entsprechende (S)-Derivat (**S**)-**81** konnte mit gleicher Methode in einer Ausbeute von 99% erhalten werden. Dabei wurde das bromierte (S)-Tyrosinderivat mit Enantiomerenüberschuß von 85% eingesetzt, welches zuvor durch N-Methylierung mit MeI erhalten wurde.


81

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): *Hauptrotamer*: δ = 7.37 (s, 1H, 8-H), 7.08 (m, 1H, 12-H), 6.79 (d, ³J_{11,12} = 8.4 Hz, 1H, 11-H), 6.65 (bs, 1H, NH), 4.89 (m, 1H, 5-H), 4.18 – 3.86 (sh, 2H, 15-H^a, 15-H^b), 3.87 (s, 3H, 17-H), 3.73 (s, 3H, 13-H), 3.27 (m, 1H, 6-H^a), 2.84 (m, 1H, 6-H^b), 2.74 (s, 3H, 4-H), 1.39 (s, 9H, 1-H).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale): δ = 6.38 (bs, 1H, NH), 4.76 (m, 1H, 5-H), 2.77 (s, 3H, 4-H), 1.31 (s, 9H, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) *Hauptrotamer*: δ = 171.6, 170.1 (C-14, C-16), 154.8 (C-10), 154.8 (C-3), 133.7 (C-8), 131.2 (C-7), 129.2 (C-12), 111.9 (C-11), 111.7 (C-9), 80.4 (C-2), 59.6 (C-5), 56.3 (C-17), 52.2 (C-13), 41.2 (C-15), 32.6 (C-6), 30.7 (C-4), 28.3 (C-1).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale): δ = 171.5 (C-16), 155.0 (C-10), 154.6 (C-3), 61.1 (C-5).

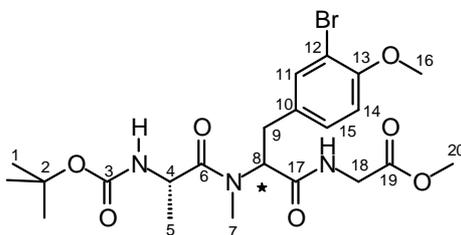
Elementaranalyse:

$C_{19}H_{27}N_2O_6Br$	Ber.	C 49.68	H 5.92	N 6.10
(459.34)	Gef.	C 49.67	H 5.57	N 6.07

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
$C_{19}H_{38}N_2O_6^{79}Br [M+H]^+$	459.1131	459.1119
$C_{19}H_{38}N_2O_6^{81}Br [M+H]^+$	461,1110	461.1099

***N*-tert-Butoxycarbonyl-(*S*)-alanyl-(*S*)-(3-brom-4-*O*-dimethyl-tyrosyl)-glycin-methylester ((*S,S*)-82)**
***N*-tert-Butoxycarbonyl-(*S*)-alanyl-(*R*)-(3-brom-4-*O*-dimethyl-tyrosyl)-glycin-methylester ((*S,R*)-82)**

Das Dipeptid (*S*)-81 (340 mg, 0.740 mmol) wurden bei 0 °C mit HCl/Dioxan-Lösung (4 M, 1.85 ml, 7.40 mmol, 10.0 Äq.) versetzt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde das kristalline Hydrochlorid durch Entfernen des Lösemittels am Hochvakuum erhalten. Es wurde Boc-(*S*)-AlaOH (154 mg, 0.814 mmol, 1.10 Äq.) in 8 ml DCM gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit TBTU (261 mg, 0.814 mmol, 1.10 Äq.) versetzt. Anschließend wurde DIPEA (0.500 ml, 2.96 mmol) zugetropft und das Dipeptid-Hydrochlorid, gelöst in 2 ml DCM, zugegeben. Es wurde auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Anschließend wurde die organische Phase mit Wasser versetzt und nacheinander mit NaHCO₃-Lösung, KHSO₄-Lösung und NaCl-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/EE 1:1) wurden 340 mg (0.641 mmol, 87% d. Th., dr 93:7) der Tripeptideinheit (*S,S*)-82 als weißer Schaum erhalten. Das entsprechende (*S,R*)-derivat (*S,R*)-82 konnte, ausgehend von (*R*)-81, diastereomerenrein zu 85% Ausbeute erhalten werden.


82

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (*S,S*)-82 *Hauptrotamer*: δ = 8.28 (t, ³J_{NH,18} = 5.8 Hz, 1H, NH_{Gly}), 7.28 (d, ⁴J_{15,11} = 2.1 Hz, 1H, 11-H), 6.97 (dd, ³J_{15,14} = 8.4, ⁴J_{15,11} = 2.1 Hz, 1H, 15-H), 6.74 (d, ³J_{14,15} = 8.4 Hz, 1H, 14-H), 5.27 (d, ³J_{NH,4} = 7.9 Hz, 1H, NH_{Ala}), 4.79 (dd, ³J_{8,9b} = 11.0, ³J_{8,9a} = 3.7 Hz, 1H, 8-H), 4.16 (m, 1H, 4-H), 3.98 (dd, ²J_{18a,18b} = 17.5, ³J_{18a,NH} = 6.0 Hz,

1H, 18-H^a), 3.84 (dd, $^2J_{18b,18a} = 17.5$, $^3J_{18b,NH} = 5.8$ Hz, 1H, 18-H^b), 3.77 (s, 3H, 20-H), 3.64 (s, 3H, 16-H), 3.13 (dd, $^2J_{9a,9b} = 14.7$, $^3J_{9a,8} = 3.7$ Hz, 1H, 9-H^a), 2.87 (m, 1H, 9-H^b), 2.85 (s, 3H, 7-H), 1.29 (s, 9H, 1-H), 0.44 (d, $^3J_{5,4} = 6.8$ Hz, 3H, 5-H).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale): $\delta = 7.30$ (d, $^4J_{15,11} = 1.9$ Hz, 1H, 11-H), 7.03 (dd, $^3J_{15,14} = 8.4$, $^4J_{15,11} = 1.9$ Hz, 1H, 15-H), 6.80 (m, 1H, NH_{Gly}), 6.71 (d, $^3J_{14,15} = 8.4$ Hz, 1H, 14-H), 5.20 (d, $^3J_{NH,4} = 7.2$ Hz, 1H, NH_{Ala}), 5.03 (m, 1H, 8-H), 4.45 (m, 1H, 4-H), 3.63 (s, 3H, 16-H), 3.21 (dd, $^2J_{9a,9b} = 14.3$, $^3J_{9a,8} = 7.4$ Hz, 1H, 9-H^a), 2.90 (s, 3H, 7-H), 1.34 (s, 9H, 1-H), 1.21 (d, $^3J_{5,4} = 6.9$ Hz, 3H, 5-H).

Ein weiterer Signalsatz entspricht denen von (S,R)-82.

(S,R)-82: $\delta = 7.31$ (d, $^4J_{11,15} = 2.2$ Hz, 1H, 11-H), 7.10 (dd, $^3J_{15,14} = 8.4$ Hz, $^4J_{15,11} = 2.2$ Hz, 1H, 15-H), 6.90 (m, 1H, NH_{Gly}), 6.77 (d, $^3J_{14,15} = 8.4$ Hz, 1H, 14-H), 5.53 (dd, $^3J_{8,9b} = 10.8$, $^3J_{8,9a} = 5.6$ Hz, 1H, 8-H), 5.17 (d, $^3J_{NH,4} = 7.0$ Hz, 1H, NH_{Ala}), 4.61 (dq, $^3J_{4,NH} = 7.0$, $^3J_{4,5} = 6.9$ Hz, 1H, 4-H), 4.12 (dd, $^2J_{18a,18b} = 18.0$, $^3J_{18a,NH} = 6.3$ Hz, 1H, 18-H^a), 3.84 (m, 1H, 18-H^b), 3.83 (s, 3H, 20-H), 3.71 (s, 3H, 16-H), 3.33 (dd, $^2J_{9a,9b} = 15.2$, $^3J_{9a,8} = 10.8$ Hz, 1H, 9-H^a), 2.91 (s, 3H, 7-H), 2.88 (dd, $^2J_{9b,9a} = 15.2$, $^3J_{9b,8} = 10.8$ Hz, 1H, 9-H^b), 1.38 (s, 9H, 1-H), 0.98 (d, $^3J_{5,4} = 6.9$ Hz, 3H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): **(S,S)-82 Hauptrotamer:** $\delta = 174.1$ (C-19), 169.7, 169.4 (C-6, C-17), 155.1 (C-3), 154.7 (C-13), 133.8 (C-11), 131.1 (C-10), 129.5 (C-15), 112.2 (C-12), 111.9 (C-14), 80.8 (C-2), 62.1 (C-8), 56.3 (C-20), 52.2 (C-16), 44.8 (C-4), 41.1 (C-18), 32.2 (C-9), 29.1 (C-7), 28.2 (C-1), 16.7 (C-5).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale): $\delta = 133.3$ (C-11), 130.5 (C-10), 129.0 (C-15), 112.0 (C-12), 111.9 (C-14), 56.1 (C-20), 52.3 (C-16), 41.0 (C-18), 32.9 (C-9), 28.3 (C-1).

(S,R)-82 $\delta = 174.8$ (C-19), 172.9, 170.0 (C-6, C-17), 155.9 (C-13), 154.7 (C-3), 133.4 (C-11), 130.6 (C-10), 128.8 (C-15), 111.9 (C-12), 110.5 (C-14), 80.0 (C-2), 56.5 (C-8), 56.1 (C-20), 52.1 (C-16), 46.4 (C-4), 40.9 (C-18), 31.9 (C-9), 30.6 (C-7), 28.2 (C-1), 17.2 (C-5).

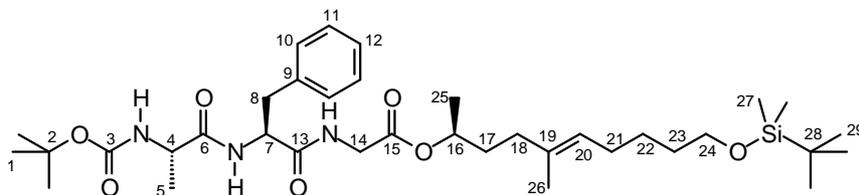
Elementaranalyse:

C ₂₂ H ₃₂ N ₃ O ₇	Ber.	C 49.82	H 6.08	N 7.92
(530.42)	Gef.	C 49.74	H 6.07	N 7.68

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₂ H ₃₃ N ₃ O ₇ ⁷⁹ Br [M] ⁺	529.1424	529.1395
C ₂₂ H ₃₃ N ₃ O ₇ ⁸¹ Br [M] ⁺	531.1403	531.1582

***N*-tert-Butoxycarbonyl-(*S*)-alanyl-(*S*)-phenylalanyl-glycin-(*S,E*)-9-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-1,4-dimethyl-non-4-enylester (84)**

Boc-Ala-Phe-Gly-O-Me **83** (211 mg, 0.518 mmol) wurde nach **AAV 4** quantitativ zu 204 mg (0,518 mmol) verseift. 195 mg der freien Säure (0.495 mmol) wurden in 5 ml DCM gelöst, mit dem Alkohol (**S**)-**69** (165 mg, 0.549 mmol, 1.10 Äq.) und DMAP (60.5 mg, 0,495 mmol, 1.00 Äq.) versetzt und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde DCC (102 mg, 0.495 mmol, 1.00 Äq.) fest zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht gerührt und auf Raumtemperatur erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch im Eisbad gekühlt, das ausgefallene Harnstoffderivat abgesaugt und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/EE 6:1) wurde **84** (150 mg, 0.222 mmol, 45% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

**84**

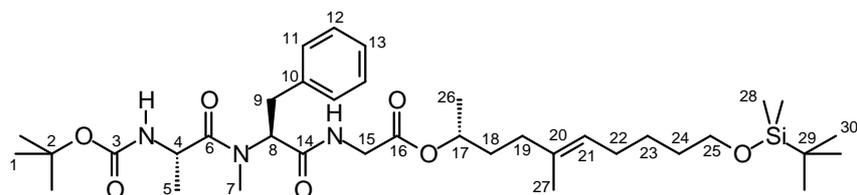
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.30 – 7.16 (sh, 5H, 10-H, 11-H, 12-H), 6.51 – 6.47 (sh, 2H, NH_{Gly}, NH_{Phe}), 5.09 (t, ³J_{20,21} = 7.1 Hz, 1H, 20-H), 4.91 (m, 1H, 16-H), 4.75 (bs, 1H, NH_{Ala}), 4.78 (dt, ³J_{7,NH} = 7.7, ³J_{7,8} = 7.0 Hz, 1H, 7-H), 4.04 (m, 1H, 4-H), 3.96 (dd, ²J_{14a,14b} = 18.1, ³J_{14a,NH} = 5.5 Hz, 1H, 14-H^a), 3.83 (dd, ²J_{14b,14a} = 18.1, ³J_{14b,NH} = 5.2 Hz, 1H, 14-H^b), 3.58 (t, ³J_{24,23} = 6.5 Hz, 2H, 24-H), 3.12 (d, ³J_{8,7} = 7.0 Hz, 2H, 8-H), 2.01 – 1.88 (sh, 4H, 18-H, 21-H), 1.68 (m, 1H, 17-H^a), 1.60 – 1.44 (sh, 3H, 17-H^b, 23-H), 1.56 (s, 3H, 26-H), 1.39 (s, 9H, 1-H), 1.33 (m, 2H, 22-H), 1.25 (d, ³J_{5,4} = 7.1 Hz, 3H, 5-H), 1.20 (d, ³J_{25,16} = 6.3 Hz, 3H, 25-H), 0.87 (s, 9-H, 29-H), 0.02 (s, 6H, 27-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.8, 168.8, 166.9 (C-6, C-13, C-15), 154.2 (C-3), 136.4 (C-19), 133.9 (C-9), 129.2 (C-10), 128.7 (C-11), 127.0 (C-12), 125.0 (C-20), 80.5 (C-2), 72.4 (C-16), 63.2 (C-24), 53.9 (C-7), 50.9 (C-4), 41.5 (C-14), 37.8 (C-8), 35.3 (C-18), 34.1 (C-17), 32.5 (C-23), 28.2 (C-1), 27.6 (C-21), 26.0 (C-22, C-29), 19.8 (C-25), 18.4 (C-28), 17.8 (C-5), 15.9 (C-26), –5.27 (C-27).

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₆ H ₆₁ N ₃ O ₇ Si [M] ⁺	675.4279	675.4241

***N*-tert-Butoxycarbonyl-(*S*)-alanyl-*N*-methyl-(*S*)-phenylalanyl-glycin-(*R,E*)-9-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-1,4-dimethyl-non-4-enylester (85)**

Boc-(*S*)-Ala-(*N*-Me)-(*S*)-Phe-Gly-*O*-Me **74** wurde gemäß der **AAV 4** quantitativ in die entsprechende freie Säure überführt. Zur Esterknüpfung wurden das Boc-geschützte Tripeptid (281 mg, 0.689 mmol) und der Alkohol (**R**)-**69** (207 mg, 0.689 mmol, 1.00 Äq.) in 7 ml abs. DCM gelöst, mit DMAP (84 mg, 0.689 mmol, 1.00 Äq.) versetzt und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden DCC (156 mg, 0.758 mmol, 1.10 Äq) in 1 ml DCM gelöst und langsam zugetropft. Das Gemisch wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch im Eisbad gekühlt, das ausgefallene Harnstoffderivat abgesaugt und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Gradient Hexan/EE 10:1) ergab 412 mg (0.597 mmol, 87 % d. Th.) des Esters **85** als farbloses Öl.



85

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.20 (m, 1H, NH_{Gly}), 7.29 – 7.09 (sh, 5H, 11-H, 12-H, 13-H), 5.09 (m, 1H, 21-H), 4.93 – 4.83 (sh, 3H, 8-H, 17-H, NH_{Ala}), 4.13 (m, 1H, 4-H), 4.02 (dd, ²J_{15a,15b} = 17.6, ³J_{15a,NH} = 5.9 Hz, 1H, 15-H^a), 3.90 (dd, ²J_{15b,15a} = 17.6, ³J_{15b,NH} = 5.9 Hz, 1H, 15-H^b), 3.58 (t, ³J_{25,24} = 6.5 Hz, 2H, 25-H), 3.20 (dd, ²J_{9a,9b} = 14.4, ³J_{9a,8} = 3.2 Hz, 1H, 9-H^a), 3.05 (dd, ²J_{9b,9a} = 14.5, ³J_{9b,8} = 11.4 Hz, 1H, 9-H^b), 2.95 (s, 3H, 7-H), 2.01 – 1.89 (sh, 4H, 19-H, 22-H), 1.73 – 1.57 (sh, 2H, 18-H^a, 18-H^b), 1.56 (s, 3H, 27-H), 1.49 (m, 2H, 24-H), 1.40 (s, 9H, 1-H), 1.33 (m, 2H, 23-H), 1.20 (d, ³J_{26,17} = 6.2 Hz, 3H, 26-H), 0.87 (s, 9-H, 30-H), 0.30 (d, ³J_{5,4} = 6.7 Hz, 3H, 5-H), 0.02 (s, 6H, 28-H).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale): δ = 6.51 (m, 1H, NH_{Gly}), 5.23 (m, 1H, 8-H), 5.16 (d, ³J_{NH,4} = 8.1 Hz, 1H, NH_{Ala}), 4.50 (m, 1H, 4-H), 3.77 (dd, ²J_{15b,15a} = 18.1, ³J_{15b,NH} = 4.8 Hz, 1H, 15-H^b), 3.57 (t, ³J_{25,24} = 6.5 Hz, 2H, 25-H), 3.34 (dd, ²J_{9a,9b} = 14.4, ³J_{9a,8} = 7.1 Hz, 1H, 9-H^a), 2.94 (s, 3H, 7-H), 1.55 (s, 3H, 27-H), 1.34 (s, 9H, 1-H), 1.25 (d, ³J_{5,4} = 7.1 Hz, 3H, 5-H), 1.20 (d, ³J_{26,17} = 6.3 Hz, 3H, 26-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.7, 171.2, 169.2 (C-6, C-14, C-16), 153.5 (C-3), 137.7 (C-20), 133.9 (C-10), 128.9 (C-11), 128.7 (C-12), 128.4 (C-13), 125.2 (C-21), 80.3 (C-2), 72.6 (C-17), 63.2 (C-25), 62.8 (C-8), 45.0 (C-4), 41.5 (C-15), 35.4 (C-19), 34.1 (C-18), 33.6,

32.5 (C-9, C-24), 29.7 (C-7), 28.3 (C-1), 27.7 (C-22), 26.0 (C-23, C-30), 19.8 (C-26), 17.8 (C-29), 16.5 (C-5), 15.9 (C-27), -5.27 (C-28).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale): δ = 58.9 (C-8), 41.4 (C-15), 33.5, 32.2 (C-9, C-24), 18.4 (C-5).

Elementaranalyse:

$C_{37}H_{63}N_3O_7Si$	Ber.	C 64.41	H 9.20	N 6.09
(690.01)	Gef.	C 64.11	H 8.91	N 6.12

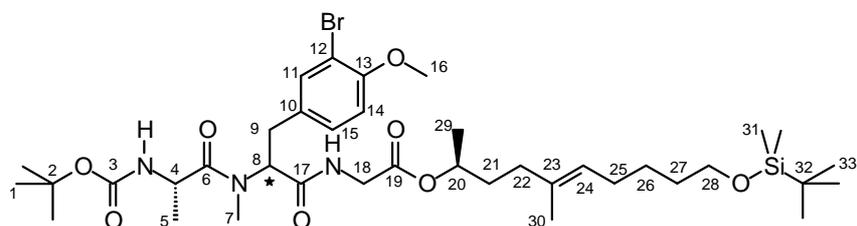
HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
$C_{37}H_{64}N_3O_7Si$ [M+H] ⁺	690.4514	690.4488
$C_{31}H_{50}N_3O_7$ [M-TBS+2H] ⁺	576.3649	576.3629

***N-tert*-Butoxycarbonyl-(*S*)-alanyl-(*R*)-(3-brom-*N,O*-dimethyl-tyrosyl)-glycin-(*S,E*)-9-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-1,4-dimethyl-non-4-enylester ((*S,R,S*)-**86**)**

***N-tert*-Butoxycarbonyl-(*S*)-alanyl-(*S*)-(3-brom-*N,O*-dimethyl-tyrosyl)-glycin-(*S,E*)-9-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-1,4-dimethyl-non-4-enylester ((*S,S,S*)-**86**)**

Zur Methylesterspaltung konnte das Tripeptid (*S,R*)-**82** (203 mg, 0.383 mmol) mit LiOH (28 mg, 1.15 mmol, 3.00 Äq.) nach **AAV 4** zu 194 mg freie Säure (0.375 mmol, 98% d. Th.) umgesetzt werden. Zur Esterknüpfung wurden die Boc-geschützte Säure (174 mg, 0.337 mmol) und der Alkohol (*S*)-**69** 132 mg (0.439 mmol, 1.30 Äq.) in 3 ml abs. DCM gelöst, mit DMAP (53 mg, 0.438 mmol, 1.30 Äq.) versetzt und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde DCC (90 mg (0.438 mmol, 1.30 Äq.) in 1 ml DCM gelöst und langsam zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch im Eisbad gekühlt, das ausgefallene Harnstoffderivat abgesaugt und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/EE Gradient 10:1 bis 2:1) wurden 217 mg (0.274 mmol, 81% d. Th.) des Dipeptides (*S,R,S*)-**86** als farbloses Öl erhalten.

Zur Darstellung des (*S,S,S*)-Dipeptides wurde (*S,S*)-**82** nach gleicher Methode umgesetzt (DCC fest zugegeben), was in einer Ausbeute von 55% d. Th. der Verbindung (*S,S,S*)-**86** (dr 65:33) resultierte.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) (**S,R,S**)-**86**: δ = 7.31 (d, $^4J_{11,15}$ = 2.1 Hz, 1H, 11-H), 7.08 (dd, $^3J_{15,14}$ = 8.4, $^4J_{15,11}$ = 2.1 Hz, 1H, 15-H), 6.86 (m, 1H, NH_{Gly}), 6.77 (d, $^3J_{14,15}$ = 8.4 Hz, 1H, 14-H), 5.51 (dd, $^3J_{8,9b}$ = 10.9, $^3J_{8,9a}$ = 5.5 Hz, 1H, 8-H), 5.20 (d, $^3J_{NH,4}$ = 7.0 Hz, 1H, NH_{Ala}), 5.09 (td, $^3J_{24,25}$ = 7.1 Hz, $^4J_{24,30}$ = 1.1 Hz, 1H, 24-H), 4.89 (m, 1H, 20-H), 4.61 (dq, $^3J_{4,NH}$ = 6.9 = $^3J_{4,5}$ = 6.9 Hz, 1H, 4-H), 4.10 (dd, $^2J_{18a,18b}$ = 18.0, $^3J_{18a,NH}$ = 6.3 Hz, 1H, 18-H^a), 3.82 (s, 3H, 16-H), 3.77 (dd, $^2J_{18b,18a}$ = 18.0, $^3J_{18b,NH}$ = 5.0 Hz, 1H, 18-H^b), 3.57 (t, $^3J_{28,27}$ = 6.5 Hz, 2H, 28-H), 3.33 (dd, $^2J_{9a,9b}$ = 15.2, $^3J_{9a,8}$ = 5.5 Hz, 1H, 9-H^a), 2.94 (s, 3H, 7-H), 2.88 (dd, $^2J_{9b,9a}$ = 15.2, $^3J_{9b,8}$ = 10.9 Hz, 1H, 9-H^b), 2.00 – 1.86 (sh, 4H, 22-H, 25-H), 1.67 (m, 2H, 21-H), 1.56 (s, 3H, 30-H), 1.49 (m, 2H, 27-H), 1.38 (s, 9H, 1-H), 1.33 (m, 2H, 26-H), 1.21 (d, $^3J_{29,20}$ = 6.3 Hz, 3H, 29-H) 0.96 (d, $^3J_{5,4}$ = 6.9 Hz, 3H, 5-H), 0.87 (s, 9H, 38-H), 0.02 (s, 6H, 36-H).

(**S,S,S**)-**68** δ = 8.22 (t, $^3J_{NH,18}$ = 5.8 Hz, 1H, NH_{Gly}), 7.33 (d, $^4J_{11,15}$ = 2.1 Hz, 1H, 11-H), 7.00 (dd, $^3J_{15,14}$ = 8.4, $^4J_{15,11}$ = 2.1 Hz, 1H, 15-H), 6.79 (d, $^3J_{14,15}$ = 8.4 Hz, 1H, 14-H), 5.09 (m, 1H, 24-H), 4.96 (d, $^3J_{NH,4}$ = 7.4 Hz, 1H, NH_{Ala}), 4.86 (m, 1H, 20-H), 4.83 (m, 1H, 8-H), 4.21 (m, 1H, 4-H), 3.99 (dd, $^2J_{18a,18b}$ = 17.4, $^3J_{18a,NH}$ = 5.8 Hz, 1H, 18-H^a), 3.89 (dd, $^2J_{18b,18a}$ = 17.6, $^3J_{18b,NH}$ = 5.9 Hz, 1H, 18-H^b), 3.82 (s, 3H, 16-H), 3.57 (t, $^3J_{28,27}$ = 6.5 Hz, 2H, 28-H), 3.14 (dd, $^2J_{9a,9b}$ = 14.8, $^3J_{9a,8}$ = 3.6 Hz, 1H, 9-H^a), 2.97 (dd, $^2J_{9b,9a}$ = 14.7, $^3J_{9b,8}$ = 11.1 Hz, 1H, 9-H^b), 2.94 (s, 3H, 7-H), 1.99 – 1.86 (sh, 4H, 22-H, 25-H), 1.72 – 1.53 (sh, 2H, 21-H^a, 21-H^b), 1.56 (s, 3H, 30-H), 1.48 (m, 2H, 27-H), 1.34 (s, 9H, 1-H), 1.33 (m, 2H, 26-H), 1.19 (d, $^3J_{29,20}$ = 6.2 Hz, 3H, 29-H) 0.87 (s, 9H, 38-H), 0.48 (d, $^3J_{5,4}$ = 6.7 Hz, 3H, 5-H), 0.02 (s, 6H, 36-H).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale): δ = 7.36 (d, $^4J_{11,15}$ = 2.1 Hz, 1H, 11-H), 7.09 (dd, $^3J_{15,14}$ = 8.4, $^4J_{15,11}$ = 2.2 Hz, 1H, 15-H), 6.55 (m, 1H, NH_{Gly}), 5.22 (m, 1H, 8-H), 4.52 (m, 1H, 4-H), 1.40 (s, 9H, 1-H), 1.24 (d, $^3J_{5,4}$ = 6.8 Hz, 3H, 5-H).

Ein weiterer Signalsatz entspricht dem der Verbindung (S,R,S)-86.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) (**S,R,S**)-**68**: δ = 174.7 (C-6), 169.9 (C-17), 169.0 (C-19), 161.5 (C-3), 154.6 (C-13), 133.9 (C-11), 133.8 (C-23), 130.6 (C-10), 129.4 (C-15), 125.1 (C-24), 111.9 (C-12), 111.4 (C-14), 79.9 (C-2), 72.3 (C-20), 63.2 (C-28), 56.8 (C-8), 56.2 (C-16), 46.6 (C-4), 41.6 (C-18), 35.3 (C-22), 34.2 (C-21), 32.5 (C-27), 32.1 (C-9), 30.8 (C-7), 28.3 (C-1), 27.6 (C-25), 26.0 (C-26, C-33), 19.8 (C-29), 18.3 (C-32), 17.5 (C-5), 16.0 (C-30), -5.27 (C-31).

(**S,S,S**)-**68** δ = 173.9 (C-6), 169.9 (C-17), 169.3 (C-19), 161.5 (C-3), 155.0 (C-13), 134.0 (C-11), 133.8 (C-23), 130.6 (C-10), 128.8 (C-15), 125.1 (C-24), 112.2 (C-12), 111.9 (C-14), 79.7 (C-2), 72.4 (C-20), 63.2 (C-28), 62.2 (C-8), 56.3 (C-16), 44.8 (C-4), 41.3 (C-18), 35.3

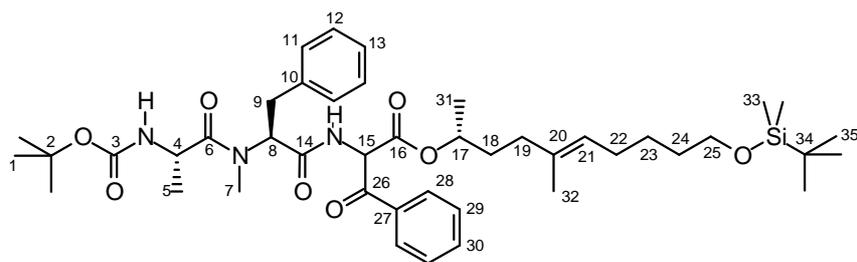
(C-22), 34.2 (C-21), 32.5 (C-27), 32.2 (C-9), 39.2 (C-7), 28.3 (C-1), 27.7 (C-25), 26.0 (C-26, C-33), 19.8 (C-29), 18.4 (C-32), 16.7 (C-5), 15.9 (C-30), -5.27 (C-31).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale δ = 133.4 (C-11), 129.5 (C-10), 128.9 (C-15), 125.2 (C-24), 112.0 (C-12), 111.5 (C-14), 79.9 (C-2), 72.1 (C-20), 56.1 (C-16), 33.0 (C-9), 18.3 (C-5).

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
$C_{38}H_{65}N_3O_8^{79}BrSi [M+H]^+$	798.3724	798.3691
$C_{38}H_{65}N_3O_8^{81}BrSi [M+H]^+$	800.3704	800.3678
$C_{32}H_{51}N_3O_8^{79}Br [M-TBS+2H]^+$	684.2860	684.2834
$C_{32}H_{51}N_3O_8^{81}Br [M-TBS+2H]^+$	686.2840	686.2813

(2*R*/*S*)-2-([*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-(*S*)-alanyl-(*S*)-phenylalanyl]-amino)-3-oxo-3-phenylpropansäure]-(*R*,*E*)-9-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-1,4-dimethyl-non-4-enylester (87**)**

Gemäß der **AAV 1** wurden 113 mg (0.164 mmol) des Tripeptid-Polyketidester **85** mit einer Basen-Lösung (LHMDS) aus *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 358 μ l, 0.573 mmol, 3.50 Äq.) und HMDS (128 μ l, 98 mg, 0.607 mmol, 3.70 Äq.) deprotoniert und mit Benzoylchlorid (21 μ l, 25 mg, 0.180 mmol, 1.10 Äq.) acyliert. Durch säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Hexan/EE 4:1, 2:1) konnten 82 mg (0.103 mmol, 63% d. Th.) des Ketoesters **87** als Diastereomeregemisch (C-15: 1:1) erhalten und 28 mg (0.041 mmol, 25 % d. Th.) des Eduktes **85** zurückgewonnen werden.



87

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *Diastereomer 1, Hauptrotamer*: δ = 8.04 (m, 2H, 28-H), 7.60 (m, 1H, 30-H), 7.47 (m, 2H, 29-H), 7.31 – 7.07 (sh, 6H, 11-H, 12-H, 13-H, NH_{Gly}), 6.03 (d, $^3J_{15,NH} = 7.1$ Hz, 1H, 15-H), 5.51 (m, 1H, 8-H), 5.33 (d, $^3J_{NH,4} = 8.4$ Hz, 1H, NH_{Ala}), 5.01 – 4.74 (sh, 2H, 17-H, 21-H), 4.56 (m, 1H, 4-H), 3.56 (t, $^3J_{25,24} = 6.4$ Hz, 2H, 25-H), 3.37 (dd, $^2J_{9a,9b} = 14.3$, $^3J_{9a,8} = 7.2$ Hz, 1H, 9-H^a), 2.99 (s, 3H, 7-H), 2.95 (dd, $^2J_{9b,9a} = 14.5$, $^3J_{9b,8} = 8.4$ Hz, 1H, 9-H^b), 1.98 – 1.70 (sh, 4H, 19-H, 22-H), 1.49 (s, 3H, 32-H), 1.49 (m, 1H, 18-H^a), 1.46 (m, 2H, 24-H), 1.41 (s, 9H, 1-H), 1.35 (d, $^3J_{5,4} = 6.7$ Hz, 3H, 5-H), 1.32 (m, 1H, 18-H^b), 1.29 (m, 2H, 23-H), 1.18 (d, $^3J_{31,17} = 6.3$ Hz, 3H, 31-H), 0.87 (s, 9H, 35-H), 0.02 (s, 6H, 33-H).

Diastereomer 1, Nebenrotamer (ausgewählte Signale): $\delta = 8.85$ (d, $^3J_{\text{NH},15} = 8.4$ Hz, 1H, NH_{Gly}), 6.23 (d, $^3J_{15,\text{NH}} = 8.5$ Hz, 1H, 15-H), 4.04 (m, 1H, 4-H), 3.17 (m, 1H, 9- H^{a}), 3.04 (m, 1H, 9- H^{b}), 2.97 (s, 3H, 7-H), 1.53 (s, 3H, 32-H), 1.36 (s, 9H, 1-H), 1.17 (d, $^3J_{31,17} = 6.4$ Hz, 3H, 31-H), 0.27 (d, $^3J_{5,4} = 6.6$ Hz, 1H, 5-H).

Diastereomer 2, Hauptrotamer (ausgewählte Signale): $\delta = 6.03$ (d, $^3J_{15,\text{NH}} = 7.1$ Hz, 1H, 15-H), 5.03 (m, 1H, 8-H), 5.28 (d, $^3J_{\text{NH},4} = 8.4$ Hz, 1H, NH_{Ala}), 4.54 (m, 1H, 4-H), 2.91 (s, 3H, 7-H), 1.37 (s, 3H, 32-H), 1.40 (s, 9H, 1-H), 1.28 (d, $^3J_{5,4} = 6.7$ Hz, 1H, 5-H), 0.97 (d, $^3J_{31,17} = 6.3$ Hz, 3H, 31-H).

Diastereomer 2, Nebenrotamer (ausgewählte Signale): $\delta = 8.61$ (d, $^3J_{\text{NH},15} = 8.3$ Hz, 1H, NH_{Gly}), 6.28 (d, $^3J_{15,\text{NH}} = 8.3$ Hz, 1H, 15-H), 4.03 (m, 1H, 4-H), 2.66 (s, 3H, 7-H), 1.45 (s, 3H, 32-H), 1.33 (s, 9H, 1-H), 1.12 (d, $^3J_{31,17} = 6.2$ Hz, 3H, 31-H), 0.22 (d, $^3J_{5,4} = 6.7$ Hz, 1H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) *Diastereomer 1:* $\delta = 192.4$ (C-26), 174.7 (C-6), 169.2 (C-14), 165.2 (C-16), 153.7 (C-3), 137.5 (C-10), 135.8 (C-27), 134.4, 134.1 (C-20, C-30), 129.7 (C-28), 129.4 (C-13), 128.9 (C-11), 128.7 (C-12), 128.5 (C-29), 125.1 (C-21), 79.6 (C-2), 73.8 (C-17), 63.2 (C-25), 58.4 (C-15), 57.3 (C-8), 46.7 (C-4), 35.0 (C-19), 33.9 (C-18), 33.3 (C-9), 32.5 (C-24), 31.1 (C-7), 28.4 (C-1), 27.7 (C-22), 26.0 (C-35), 25.9 (C-23), 19.8 (C-31), 18.4 (C-5), 18.0 (C-34), 15.7 (C-32), -5.27 (C-33).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): $\delta = 169.7$ (C-14), 154.3 (C-3), 128.6 (C-12), 128.6 (C-29), 80.9 (C-2), 44.7 (C-4), 34.8 (C-19), 29.4 (C-7), 28.2 (C-1), 27.5 (C-22), 19.3 (C-31), 16.6 (C-5).

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{44}\text{H}_{68}\text{N}_3\text{O}_8\text{Si} [\text{M}+\text{H}]^+$	794.4776	794.4755

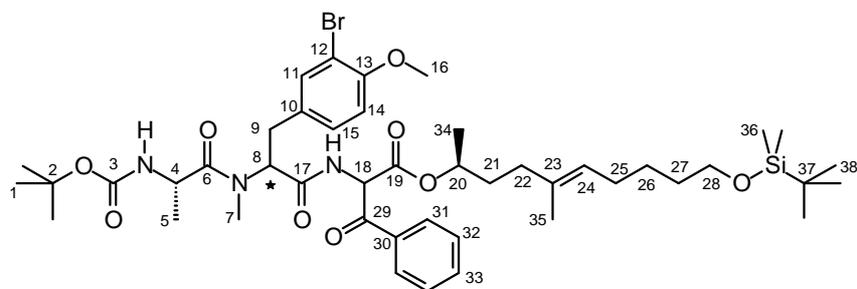
(2*R*/*S*)-2-([*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-*S*]-alanyl-*R*)-3-brom-*N*,*O*-dimethyl-tyrosyl]-amino)-3-oxo-3-phenyl-propansäure]-*S*,*E*)-9-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-1,4-dimethyl-non-4-enylester ((*R*/*S*,*S*,*R*,*S*)-88)

(2*R*/*S*)-2-([*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-*S*]-alanyl-*S*)-3-brom-*N*,*O*-dimethyl-tyrosyl]-amino)-3-oxo-3-phenyl-propansäure]-*S*,*E*)-9-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-1,4-dimethyl-non-4-enylester ((*R*/*S*,*S*,*S*,*S*)-88)

Zur Acylierung gemäß **AAV 1** wurden 200 mg (0.250 mmol) des linearen Depsipeptides (**S**,**R**,**S**)-**82** mit einer Basen-Lösung (LHMDS) aus *n*-BuLi (640 μl , 1.025 mmol, 4.10 Äq.) und HMDS (227 μl , 174 mg, 1.08 mmol, 4.30 Äq.) deprotoniert und mit Benzoylchlorid (32 μl , 0.275 mmol, 1.10 Äq.) umgesetzt. Durch säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Hexan/EE 4:1, 2:1) konnten 150 mg (0.166 mmol, 66% d. Th.) das acylierte

Depsipeptid (***R/S,S,R,S***-88 im Diastereomeregemisch (C-18: 55:45) als farbloses Öl erhalten werden.

Das entsprechende (*S*)-Tyrosinderivat (***R/S,S,S,S***-88 konnte auf die gleiche Weise zu 60% Ausbeute (dr 4:4:1:1).erhalten werden.



88

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (***R/S,S,R,S***-88 *Diastereomer 1* (55:45) $\delta = 8.05$ (dd, $^3J_{31,32} = 7.2$, $^4J_{31,33} = 1.3$ Hz, 2H, 31-H), 7.58 (m, 1H, 33-H), 7.45 (m, 2H, 32-H), 7.39 (m, 1H, NH_{Gly}), 7.33 (d, $^4J_{11,15} = 2.0$ Hz, 1H, 11-H), 7.08 (dd, $^3J_{15,14} = 8.4$, $^4J_{15,11} = 2.0$ Hz, 1H, 15-H), 6.77 (d, $^3J_{14,15} = 8.4$ Hz, 1H, 14-H), 6.10 (d, $^3J_{18,NH} = 7.1$ Hz, 1H, 18-H), 5.48 (m, 1H, 8-H), 5.38 (d, $^3J_{NH,4} = 7.4$ Hz, 1H, NH_{Ala}), 4.99 (m, 1H, 24-H), 4.84 (m, 1H, 20-H), 4.50 (dq, $^3J_{4,NH} = 7.4$, $^3J_{4,5} = 6.7$ Hz, 1H, 4-H), 3.83 (s, 3H, 16-H), 3.57 (t, $^3J_{28,27} = 6.5$ Hz, 2H, 28-H), 3.27 (dd, $^2J_{9a,9b} = 15.2$, $^3J_{9a,8} = 5.8$ Hz, 1H, 9-H^a), 2.97 (s, 3H, 7-H), 2.90 (dd, $^2J_{9b,9a} = 15.2$, $^3J_{9b,8} = 10.9$ Hz, 1H, 9-H^b), 1.96 – 1.80 (sh, 4H, 22-H, 25-H), 1.62 (m, 2H, 21-H), 1.56 (s, 3H, 35-H), 1.45 (m, 2H, 27-H), 1.40 (s, 9H, 1-H), 1.30 (m, 2H, 26-H), 1.18 (d, $^3J_{34,20} = 6.3$ Hz, 3H, 34-H), 0.96 (d, $^3J_{5,4} = 6.8$ Hz, 3H, 5-H), 0.87 (s, 9H, 38-H), 0.02 (s, 6H, 36-H).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): $\delta = 8.01$ (dd, $^3J_{31,32} = 7.2$, $^4J_{31,33} = 1.3$ Hz, 2H, 31-H), 7.36 (m, 1H, NH_{Gly}), 6.76 (d, $^3J_{14,15} = 8.4$ Hz, 1H, 14-H), 6.00 (d, $^3J_{18,NH} = 7.4$ Hz, 1H, 18-H), 4.44 (dq, $^3J_{4,NH} = 7.4$, $^3J_{4,5} = 6.7$ Hz, 1H, 4-H), 3.82 (s, 3H, 16-H), 3.22 (dd, $^2J_{9a,9b} = 15.4$, $^3J_{9a,8} = 5.7$ Hz, 1H, 9-H^a), 2.79 (s, 3H, 7-H), 1.39 (s, 9H, 1-H), 1.00 (d, $^3J_{34,20} = 6.3$ Hz, 3H, 34-H), 0.98 (d, $^3J_{5,4} = 6.8$ Hz, 3H, 5-H).

(***R/S,S,S,S***-88 *Diastereomer 1*: $\delta = 8.04$ (m, 2H, 31-H), 7.60 (m, 1H, 33-H), 7.47 (m, 2H, 32-H), 7.39 (d, $^4J_{11,15} = 2.2$ Hz, 1H, 11-H), 7.23 (m, 1H, NH_{Gly}), 7.11 (m, 1H, 15-H), 6.78 (d, $^3J_{14,15} = 8.5$ Hz, 1H, 14-H), 6.03 (d, $^3J_{18,NH} = 7.0$ Hz, 1H, 18-H), 5.40 (m, 1H, 8-H), 5.36 (d, $^3J_{NH,4} = 8.4$ Hz, 1H, NH_{Ala}), 5.01 (m, 1H, 24-H), 4.81 (m, 1H, 20-H), 4.57 (m, 1H, 4-H), 3.82 (s, 3H, 16-H), 3.57 (t, $^3J_{28,27} = 6.6$ Hz, 2H, 28-H), 3.29 (m, 1H, 9-H^a), 2.91 (s, 3H, 7-H), 2.84 (m, 1H, 9-H^b), 1.97 – 1.72 (sh, 4H, 22-H, 25-H), 1.58 (m, 2H, 21-H), 1.51 (s, 3H, 35-H), 1.47 (m, 2H, 27-H), 1.40 (s, 9H, 1-H), 1.31 (m, 2H, 26-H), 1.36 (d, $^3J_{5,4} = 7.3$ Hz, 3H, 5-H), 1.16 (d, $^3J_{34,20} = 6.3$ Hz, 3H, 34-H), 0.87 (s, 9H, 38-H), 0.02 (s, 6H, 36-H).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale): δ = 8.80 (d, $^3J_{\text{NH},18}$ = 8.7 Hz, 1H, NH_{Gly}), 7.34 (d, $^4J_{11,15}$ = 2.3 Hz, 1H, 11-H), 7.00 (dd, $^3J_{15,14}$ = 8.4, $^4J_{15,11}$ = 2.2 Hz, 1H, 15-H), 6.23 (d, $^3J_{18,\text{NH}}$ = 8.3 Hz, 1H, 18-H), 5.01 (m, 1H, 8-H), 4.85 (d, $^3J_{\text{NH},4}$ = 7.8 Hz, 1H, NH_{Ala}), 4.12 (m, 1H, 4-H), 3.84 (s, 3H, 16-H), 2.93 (s, 3H, 7-H), 1.07 (d, $^3J_{34,20}$ = 6.2 Hz, 3H, 34-H), 0.44 (d, $^3J_{5,4}$ = 6.6 Hz, 3H, 5-H).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): δ = 7.38 (d, $^4J_{11,15}$ = 2.2 Hz, 1H, 11-H), 5.99 (d, $^3J_{18,\text{NH}}$ = 7.0 Hz, 1H, 18-H), 2.98 (s, 3H, 7-H), 1.46 (s, 3H, 35-H), 1.42 (m, 2H, 27-H), 1.32 (d, $^3J_{5,4}$ = 6.8 Hz, 3H, 5-H), 0.93 (d, $^3J_{29,20}$ = 6.3 Hz, 3H, 34-H).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale): δ = 8.63 (d, $^3J_{\text{NH},18}$ = 8.1 Hz, 1H, NH_{Gly}), 7.33 (m, 1H, 11-H), 2.64 (s, 3H, 7-H), 0.95 (d, $^3J_{29,20}$ = 6.2 Hz, 3H, 34-H), 0.40 (d, $^3J_{5,4}$ = 6.6 Hz, 3H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): (*R/S,S,R,S*)-**88** *Diastereomer 1:* δ = 190.5 (C-29), 175.9 (C-6), 169.7 (C-17), 165.7 (C-19), 161.9 (C-3), 154.6 (C-13), 134.2 (C-30), 134.3 (C-11), 133.9 (C-23), 133.7 (C-33), 130.6 (C-10), 129.5 (C-31), 128.9 (C-15), 128.6 (C-32), 125.2 (C-24), 111.9 (C-12), 111.5 (C-14), 79.7 (C-2), 73.7 (C-20), 63.1 (C-28), 58.0 (C-18), 56.9 (C-8), 56.2 (C-16), 46.7 (C-4), 33.9 (C-22), 33.0 (C-21), 32.4 (C-27), 32.1 (C-9), 30.8 (C-7), 28.3 (C-1), 27.6 (C-25), 26.0 (C-38), 25.9 (C-26), 19.8 (C-34), 18.4 (C-37), 17.6 (C-5), 15.7 (C-35), -5.26 (C-36).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale) δ = 190.3 (C-29), 129.1 (C-31), 58.9 (C-18).

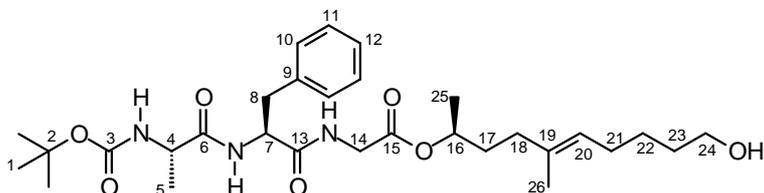
(*R/S,S,S,S*)-**88** *Diastereomer 1:* δ = 190.6 (C-29), 176.0 (C-6), 169.8 (C-17), 165.8 (C-19), 163.0 (C-3), 154.5 (C-13), 135.6 (C-30), 134.4 (C-11), 133.7 (C-23), 133.5 (C-33), 130.4 (C-10), 129.4 (C-31), 129.0 (C-15), 128.8 (C-32), 125.3 (C-24), 114.2 (C-12), 112.0 (C-14), 80.6 (C-2), 73.9 (C-20), 63.2 (C-28), 58.2 (C-18), 56.9 (C-8), 56.3 (C-16), 46.8 (C-4), 34.1 (C-22), 34.0 (C-21), 32.6 (C-27), 32.1 (C-9), 31.4 (C-7), 28.4 (C-1), 27.7 (C-25), 26.0 (C-38), 26.0 (C-26), 19.9 (C-34), 18.4 (C-37), 16.7 (C-5), 15.8 (C-35), -5.26 (C-36).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): δ = 57.8 (C-18), 48.0 (C-4), 27.6 (C-25).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{45}\text{H}_{69}\text{N}_3\text{O}_9$ $^{79}\text{BrSi}$ [M+H] ⁺	902.3986	902.3963
$\text{C}_{39}\text{H}_{55}\text{N}_3\text{O}_9$ $^{81}\text{BrSi}$ [M+H] ⁺	904.3966	904.3953

***N-tert*-Butoxycarbonyl-(*S*)-alanyl-(*S*)-phenylalanyl-glycin-(*S,E*)-9-hydroxy-1,4-dimethyl-non-4-enylester (89)**

Zur TBDMS-Entschützung wurden 115 mg (0.170 mmol) des Depsipeptides **84** entsprechend der **AAV 5** mit HF-Lösung behandelt. Es konnten 95 mg (0.179 mmol, quant.) des Alkohols **89** als farbloses Öl erhalten werden.



89

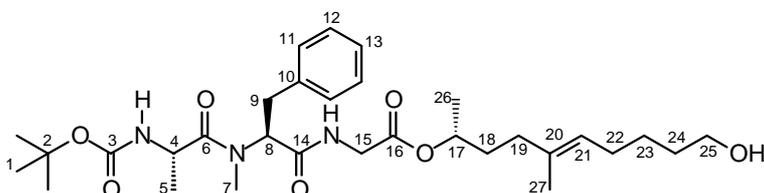
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.30 – 7.16 (sh, 5H, 10-H, 11-H, 12-H), 6.77 – 6.68 (sh, 2H, NH_{Phc}, NH_{Gly}), 5.08 (m 1H, 20-H), 4.91 – 4.78 (sh, 2H, 16-H, NH_{Ala}), 4.71 (m, 1H, 7-H), 4.04 (m, 1H, 4-H), 3.89 (dd, ²J_{14a,14b} = 18.1, ³J_{14a,NH} = 5.6 Hz, 1H, 14-H^a), 3.82 (dd, ²J_{14b,14a} = 18.1, ³J_{14b,NH} = 5.2 Hz, 1H, 14-H^b), 3.60 (m, 2H, 24-H), 3.17 (dd, ²J_{8a,8b} = 14.0, ³J_{8a,7} = 6.4 Hz, 1H, 8-H^a), 3.07 (dd, ²J_{8b,8a} = 14.0, ³J_{8b,7} = 7.4 Hz, 1H, 8-H^b), 2.05 – 1.94 (sh, 4H, 21-H, 18-H), 1.75 – 1.47 (sh, 4H, 17-H, 23-H), 1.55 (s, 3H, 26-H), 1.39 (s, 9H, 1-H), 1.37 (m, 2H, 22-H), 1.23 (d, J_{5,4} = 7.2 Hz, 3H, 5-H), 1.19 (d, ³J_{25,16} = 6.3 Hz, 3H, 25-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.6, 171.0, 169.2 (C-6, C-13, C-15), 152.7 (C-3), 136.7 (C-19), 133.6 (C-9), 129.3 (C-10), 128.6 (C-11), 126.7 (C-12), 125.6 (C-20), 80.6 (C-2), 71.8 (C-16), 62.9 (C-24), 53.7 (C-7), 49.1 (C-4), 41.4 (C-14), 37.4 (C-8), 35.4 (C-18), 33.4 (C-17), 32.2 (C-23), 28.2 (C-1), 27.5 (C-21), 25.8 (C-22), 20.1 (C-25), 18.0 (C-5), 15.6 (C-26).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₀ H ₄₇ N ₃ O ₇ [M] ⁺	561.3414	561.3433

***N*-tert-Butoxycarbonyl-(*S*)-alanyl-*N*-methyl-(*S*)-phenylalanyl-glycin-(*R,E*)-9-hydroxy-1,4-dimethyl-non-4-enylester (**90**)**

Die Abspaltung der Silylschutzgruppe erfolgte gemäß der **AAV 5**. Ausgehend von 120 mg (0.174 mmol) des in Acetonitril gelösten Esters **85** (erhalten aus dem racemischen Tripeptid **74**, dr 78:22) wurden durch Behandlung mit HF-Lösung 100 mg (0.174 mmol, quantitativ) der Verbindung **90** (dr 77:23) als farbloses Öl erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): *Diastereomer 1, Hauptrotamer*: δ = 8.18 (m, 1H, NH_{Gly}), 7.39 – 7.09 (sh, 5H, 11-H, 12-H, 13-H), 5.09 (m, 1H, 21-H), 4.95 (d, $^3J_{\text{NH},4}$ = 7.6 Hz, 1H, NH_{Ala}), 4.91 – 4.78 (sh, 2H, 8-H, 17-H), 4.13 (m, 1H, 4-H), 4.01 (dd, $^2J_{15a,15b}$ = 17.6, $^3J_{15a,\text{NH}}$ = 5.6 Hz, 1H, 15-H^a), 3.89 (dd, $^2J_{15b,15a}$ = 17.6, $^3J_{15b,\text{NH}}$ = 6.0 Hz, 1H, 15-H^b), 3.61 (t, $^3J_{25,24}$ = 6.6 Hz, 2H, 25-H), 3.21 (dd, $^2J_{9a,9b}$ = 14.5, $^3J_{9a,8}$ = 3.3 Hz, 1H, 9-H^a), 3.04 (dd, $^2J_{9b,9a}$ = 14.5, $^3J_{9b,8}$ = 11.3 Hz, 1H, 9-H^b), 2.94 (s, 3H, 7-H), 2.03 – 1.93 (sh, 4H, 19-H, 22-H), 1.73 – 1.46 (sh, 4H, 18-H, 24-H), 1.56 (s, 3H, 27-H), 1.34 (s, 9H, 1-H), 1.20 (d, $^3J_{26,17}$ = 6.2 Hz, 3H, 26-H), 0.32 (d, $^3J_{5,4}$ = 6.2 Hz, 3H, 5-H).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale): δ = 6.79 (m, 1H, NH_{Gly}), 5.17 (d, $^3J_{\text{NH},4}$ = 8.0 Hz, 1H, NH_{Ala}), 4.86 (m, 1H, 17-H), 4.50 (m, 1H, 4-H), 4.08 (m, 1H, 15-H^a), 3.71 (dd, $^2J_{15b,15a}$ = 18.1, $^3J_{15b,\text{NH}}$ = 4.5 Hz, 1H, 15-H^b), 3.32 (dd, $^2J_{9a,9b}$ = 14.3, $^3J_{9a,8}$ = 7.1 Hz, 1H, 9-H^a), 2.95 (s, 3H, 7-H), 1.40 (s, 9H, 1-H), 1.24 (d, $^3J_{5,4}$ = 6.8 Hz, 3H, 5-H), 1.19 (d, $^3J_{26,17}$ = 6.2 Hz, 3H, 26-H).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): δ = 6.93 (m, 1H, NH_{Gly}), 5.59 (m 1H, 8-H), 4.37 (m, 1H, 17-H), 3.60 (t, $^3J_{25,24}$ = 6.5 Hz, 2H, 25-H), 3.38 (m, 1H, 9-H^a), 2.93 (s, 3H, 7-H), 1.55 (s, 3H, 27-H), 1.38 (s, 9H, 1-H), 0.80 (d, $^3J_{5,4}$ = 6.8 Hz, 3H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) *Diastereomer 1*: δ = 174.0, 169.6, 169.0 (C-6, C-14, C-16), 155.0 (C-3), 137.7 (C-20), 133.9 (C-10), 128.9 (C-11), 128.7 (C-12), 127.0 (C-13), 125.2 (C-21), 80.6 (C-2), 71.7 (C-17), 62.9 (C-25), 62.4 (C-8), 44.7 (C-4), 41.3 (C-15), 35.3 (C-19), 34.1 (C-9), 33.6 (C-18), 32.2 (C-24), 29.3 (C-7), 28.3 (C-1), 27.5 (C-22), 25.8 (C-23), 19.9 (C-26), 16.5 (C-5), 15.8 (C-27).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale): δ = 169.8 (C-16), 133.8 (C-10), 129.4 (C-11), 129.0 (C-12), 126.7 (C-13), 125.3 (C-21), 72.0 (C-17), 62.8 (C-25), 35.4 (C-19), 34.0 (C-9), 33.5 (C-18), 32.3 (C-24), 30.9 (C-7), 28.3 (C-1), 27.5 (C-22), 20.0 (C-26), 18.4 (C-5), 15.7 (C-27).

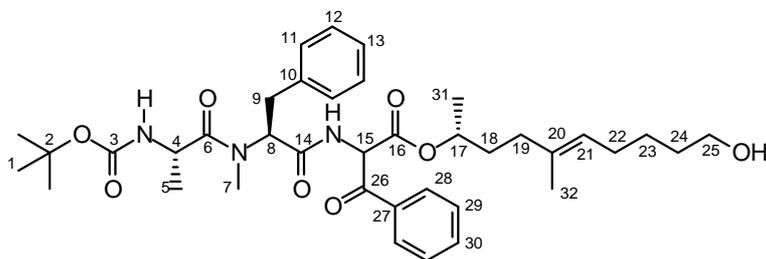
Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): δ = 136.9 (C-20), 128.5 (C-11), 128.4 (C-12), 126.6 (C-13), 71.4 (C-17), 62.7 (C-25), 35.6 (C-19), 32.2 (C-24), 29.9 (C-7), 28.2 (C-1), 27.5 (C-22), 20.1 (C-26), 17.3 (C-5), 15.6 (C-27).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₁ H ₅₀ N ₃ O ₇ [M+H] ⁺	576.3649	576.3652

(2R/S)-2-([N-tert-Butoxycarbonyl-(S)-alanyl-(S)-N-methyl-phenylalanyl]-amino)-3-oxo-3-phenyl-propansäure-(R,E)-9-hydroxy-1,4-dimethyl-non-4-enylester (91)

Die Abspaltung der TBDMS-Schutzgruppe erfolgte gemäß der **AAV 5**. Ausgehend von 178 mg (0.224 mmol) des in Acetonitril gelösten Esters **87** wurden durch Behandlung mit HF-

Lösung 150 mg (0.221 mmol, 99% d. Th.) der Verbindung **91** ((C-15)-dr 1:1) als farbloser Schaum erhalten.



91

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): *Diastereomer 1, Hauptrotamer*: δ = 8.06 (m, 2H, 28-H), 7.60 (m, 1H, 30-H), 7.47 (m, 2H, 29-H), 7.35 (d, ³ $J_{\text{NH},15}$ = 7.3 Hz, 1H, NH_{Gly}), 7.28 – 7.09 (sh, 5H, 11-H, 12-H, 13-H), 6.05 (d, ³ $J_{15,\text{NH}}$ = 7.3 Hz, 1H, 15-H), 5.51 (m, 1H, 8-H), 5.32 (d, ³ $J_{\text{NH},4}$ = 8.4 Hz, 1H, NH_{Ala}), 5.01 – 4.75 (sh, 2H, 17-H, 21-H), 4.54 (m, 1H, 4-H), 3.60 (t, ³ $J_{25,24}$ = 6.6 Hz, 2H, 25-H), 3.35 (dd, ² $J_{9a,9b}$ = 14.4, ³ $J_{9a,8}$ = 7.2 Hz, 1H, 9-H^a), 2.99 (s, 3H, 7-H), 2.94 (m, 1H, 9-H^b), 2.00 – 1.81 (sh, 4H, 19-H, 22-H), 1.50 (s, 3H, 32-H), 1.53 (m, 2H, 18-H), 1.48 (m, 2H, 24-H), 1.41 (s, 9H, 1-H), 1.34 (d, ³ $J_{5,4}$ = 6.0 Hz, 3H, 5-H), 1.31 (m, 2H, 23-H), 1.17 (d, ³ $J_{31,17}$ = 6.3 Hz, 3H, 31-H).

Diastereomer 1, Nebenrotamer (ausgewählte Signale): δ = 8.82 (d, ³ $J_{\text{NH},15}$ = 8.6 Hz, 1H, NH_{Gly}), 6.24 (d, ³ $J_{15,\text{NH}}$ = 8.5 Hz, 1H, 15-H), 4.08 (m, 1H, 4-H), 3.59 (t, ³ $J_{25,24}$ = 6.5 Hz, 2H, 25-H), 3.21 (m, 1H, 9-H^a), 3.04 (m, 1H, 9-H^b), 2.97 (s, 3H, 7-H), 1.55 (s, 3H, 32-H), 1.35 (s, 9H, 1-H), 1.13 (d, ³ $J_{31,17}$ = 6.3 Hz, 3H, 31-H), 0.29 (d, ³ $J_{5,4}$ = 6.6 Hz, 1H, 5-H).

Diastereomer 2, Hauptrotamer (ausgewählte Signale): δ = 6.02 (d, ³ $J_{15,\text{NH}}$ = 7.1 Hz, 1H, 15-H), 5.03 (m, 1H, 8-H), 5.28 (d, ³ $J_{\text{NH},4}$ = 8.4 Hz, 1H, NH_{Ala}), 4.52 (m, 1H, 4-H), 3.33 (dd, ² $J_{9a,9b}$ = 14.4, ³ $J_{9a,8}$ = 7.2 Hz, 1H, 9-H^a), 2.91 (s, 3H, 7-H), 1.37 (s, 3H, 32-H), 1.40 (s, 9H, 1-H), 0.97 (d, ³ $J_{31,17}$ = 6.3 Hz, 3H, 31-H).

Diastereomer 2, Nebenrotamer (ausgewählte Signale): δ = 8.56 (d, ³ $J_{\text{NH},15}$ = 8.2 Hz, 1H, NH_{Gly}), 6.27 (d, ³ $J_{15,\text{NH}}$ = 8.3 Hz, 1H, 15-H), 4.03 (m, 1H, 4-H), 3.18 (m, 1H, 9-H^a), 2.66 (s, 3H, 7-H), 1.47 (s, 3H, 32-H), 1.30 (s, 9H, 1-H), 1.14 (d, ³ $J_{31,17}$ = 6.3 Hz, 3H, 31-H), 0.23 (d, ³ $J_{5,4}$ = 6.6 Hz, 1H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) *Diastereomer 1*: δ = 190.7 (C-26), 174.1 (C-6), 169.5 (C-14), 165.6 (C-16), 153.9 (C-3), 136.7 (C-10), 135.7 (C-27), 134.4 (C-30), 134.2 (C-20), 129.6 (C-28), 129.3 (C-13), 128.9 (C-11), 128.9 (C-12), 128.7 (C-29), 125.2 (C-21), 79.5 (C-2), 73.4 (C-17), 62.8 (C-25), 58.2 (C-15), 57.6 (C-8), 46.7 (C-4), 34.7 (C-19), 33.6 (C-18), 33.3 (C-9),

32.3 (C-24), 31.1 (C-7), 28.3 (C-1), 27.5 (C-22), 25.7 (C-23), 19.9 (C-31), 18.6 (C-5), 15.7 (C-32).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): δ = 191.4 (C-14), 137.4 (C-10), 128.5 (C-11), 126.7 (C-12), 80.7 (C-2), 73.0 (C-17), 58.7 (C-15), 34.4 (C-9), 29.4 (C-7), 28.2 (C-1), 27.4 (C-22), 19.3 (C-31), 16.4 (C-5), 15.6 (C-32).

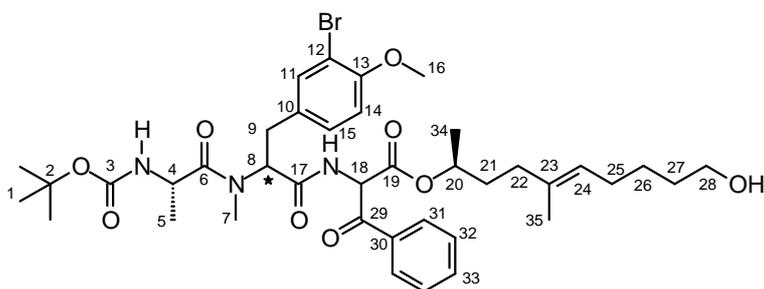
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₈ H ₅₄ N ₃ O ₈ [M+H] ⁺	680.3931	680.3921

(2*R*/*S*)-2-([*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-(*S*)-alanyl-(*R*)-3-brom-*N*,*O*-dimethyl-tyrosyl]-amino)-3-oxo-3-phenyl-propansäure-(*S*,*E*)-9-hydroxy-1,4-dimethyl-non-4-enylester ((*R*/*S*,*S*,*R*,*S*)-92**)**

(2*R*/*S*)-2-([*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-(*S*)-alanyl-(*S*)-3-brom-*N*,*O*-dimethyl-tyrosyl]-amino)-3-oxo-3-phenyl-propansäure-(*S*,*E*)-9-hydroxy-1,4-dimethyl-non-4-enylester ((*R*/*S*,*S*,*S*,*S*)-92**)**

Die Abspaltung der Silylschutzgruppe wurde gemäß **AAV 5** durchgeführt. Dazu wurden 55 mg (0.061 mmol) Silylether (**(*R*/*S*,*S*,*R*,*S*)-88**) mit HF-Lösung versetzt. Nach dem Trocknen am Hochvakuum lagen 48 mg (0.061 mmol, quantitativ) der Verbindung (**(*R*/*S*,*S*,*R*,*S*)-92**) ((C-18)-dr 55:45) mit freier OH-Gruppe als farbloses Öl vor.

Auf die gleiche Weise konnte das (*S*)-Tyrosinderivat (**(*R*/*S*,*S*,*S*,*S*)-92**) in quantitativer Ausbeute (dr: 5:5:1:1) erhalten werden.



92

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) (**(*R*/*S*,*S*,*R*,*S*)-92 Diastereomer 1**): δ = 8.06 (m, 2H, 31-H), 7.59 (m, 1H, 33-H), 7.54 – 7.37 (sh, 3H, 32-H, NH_{Gly}), 7.32 (d, ⁴*J*_{11,15} = 2.0 Hz, 1H, 11-H), 7.07 (dd, ³*J*_{15,14} = 8.4, ⁴*J*_{15,11} = 2.0 Hz, 1H, 15-H), 6.77 (d, ³*J*_{14,15} = 6.6 Hz, 1H, 14-H), 6.12 (d, ³*J*_{18,NH} = 7.6 Hz, 1H, 18-H), 5.49 (dd, ³*J*_{8,9b} = 10.3, ³*J*_{8,9a} = 6.1 Hz, 1H, 8-H), 5.38 (bs, 1H, NH_{Ala}), 4.93 – 4.77 (sh, 2H, 20-H, 24-H), 4.51 (m, 1H, 4-H), 3.81 (s, 3H, 16-H), 3.60 (t,

$^3J_{28,27} = 6.6$ Hz, 2H, 28-H), 3.25 (dd, $^2J_{9a,9b} = 14.7$, $^3J_{9a,8} = 6.1$ Hz, 1H, 9-H^a), 2.97 (s, 3H, 7-H), 2.90 (dd, $^2J_{9b,9a} = 14.7$, $^3J_{9b,8} = 10.4$ Hz, 1H, 9-H^b), 1.96 – 1.85 (sh, 3H, 22-H, 25-H^a), 1.62 – 1.47 (sh, 3H, 21-H, 25^b), 1.51 (s, 3H, 35-H), 1.45 (m, 2H, 27-H), 1.40 (s, 9H, 1-H), 1.30 (m, 2H, 26-H), 1.18 (d, $^3J_{34,20} = 6.3$ Hz, 3H, 34-H), 0.96 (d, $^3J_{5,4} = 6.6$ Hz, 3H, 5-H).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): $\delta = 8.00$ (m, 2H, 31-H), 6.76 (d, $^3J_{14,15} = 6.7$ Hz, 1H, 14-H), 6.00 (d, $^3J_{18,NH} = 7.1$ Hz, 1H, 18-H), 5.00 (m, 1H, 24-H), 4.42 (m, 1H, 4-H), 3.82 (s, 3H, 16-H), 2.79 (s, 3H, 7-H), 1.39 (s, 9H, 1-H), 1.00 (d, $^3J_{34,20} = 6.3$ Hz, 3H, 34-H), 0.97 (d, $^3J_{5,4} = 6.7$ Hz, 3H, 5-H).

(R/S,S,S,S)-92 Diastereomer 1: $\delta = 8.03$ (m, 2H, 31-H), 7.60 (m, 1H, 33-H), 7.48 (m, 2H, 32-H), 7.39 (d, $^4J_{11,15} = 2.2$ Hz, 1H, 11-H), 7.34 (m, 1H, NH_{Gly}), 7.10 (dd, $^3J_{15,14} = 8.2$ Hz, $^4J_{15,11} = 1.7$ Hz, 1H, 15-H), 6.78 (d, $^3J_{14,15} = 8.7$ Hz, 1H, 14-H), 6.05 (d, $^3J_{18,NH} = 7.1$ Hz, 1H, 18-H), 5.42 – 5.35 (sh, 2H, 8-H, NH_{Ala}), 5.03 (m, 1H, 24-H), 4.83 (m, 1H, 20-H), 4.57 (m, 1H, 4-H), 3.82 (s, 3H, 16-H), 3.61 (t, $^3J_{28,27} = 6.6$ Hz, 2H, 28-H), 3.28 (m, 1H, 9-H^a), 2.90 (s, 3H, 7-H), 2.85 (m, 1H, 9-H^b), 2.01 – 1.84 (sh, 4H, 22-H, 25-H), 1.57 – 1.45 (m, 4H, 21-H, 27-H), 1.52 (s, 3H, 35-H), 1.41 (s, 9H, 1-H), 1.32 (m, 2H, 26-H), 1.36 (d, $^3J_{5,4} = 6.8$ Hz, 3H, 5-H), 1.15 (d, $^3J_{34,20} = 6.3$ Hz, 3H, 34-H).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale): $\delta = 8.71$ (d, $^3J_{NH,18} = 8.3$ Hz, 1H, NH_{Gly}), 7.34 (m, 1H, 11-H), 7.00 (dd, $^3J_{15,14} = 8.4$, $^4J_{15,11} = 2.3$ Hz, 1H, 15-H), 6.25 (d, $^3J_{18,NH} = 8.6$ Hz, 1H, 18-H), 5.48 (d, $^3J_{8,9b} = 10.4$, $^3J_{8,9a} = 6.1$ Hz, 1H, 8-H), 4.12 (m, 1H, 4-H), 3.84 (s, 3H, 16-H), 3.14 (m, 1H, 9-H^a), 2.93 (s, 3H, 7-H), 1.42 (s, 9H, 1-H), 1.09 (d, $^3J_{34,20} = 6.3$ Hz, 3H, 34-H), 0.44 (d, $^3J_{5,4} = 6.5$ Hz, 3H, 5-H).

(R/S,S,S,S)-92 Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): $\delta = 7.38$ (d, $^4J_{11,15} = 2.2$ Hz, 1H, 11-H), 7.28 (d, $^3J_{NH,18} = 7.0$ Hz, 1H, NH_{Gly}), 6.76 (d, $^3J_{14,15} = 8.6$ Hz, 1H, 14-H), 6.00 (d, $^3J_{18,NH} = 7.1$ Hz, 1H, 18-H), 2.98 (s, 3H, 7-H), 1.46 (s, 3H, 35-H), 1.42 (m, 2H, 27-H), 1.31 (d, $^3J_{5,4} = 6.8$ Hz, 3H, 5-H), 0.95 (d, $^3J_{34,20} = 6.2$ Hz, 3H, 34-H).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale): $\delta = 8.64$ (d, $^3J_{NH,18} = 8.2$ Hz, 1H, NH_{Gly}), 7.33 (m, 1H, 11-H), 6.22 (d, $^3J_{18,NH} = 8.5$ Hz, 1H, 18-H), 3.11 (m, 1H, 9-H^a), 2.67 (s, 3H, 7-H), 1.00 (d, $^3J_{34,20} = 6.3$ Hz, 3H, 34-H), 0.40 (d, $^3J_{5,4} = 6.6$ Hz, 3H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃): **R/S,S,R,S)-92 Diastereomer 1 (1:1):** $\delta = 190.8$ (C-29), 177.0 (C-6), 174.7 (C-17), 169.3 (C-19), 161.9 (C-3), 153.0 (C-13), 134.5 (C-30), 134.4 (C-11), 134.3 (C-33), 133.8 (C-23), 133.5 (C-10), 129.5 (C-31), 129.2 (C-15), 128.9 (C-32), 125.4 (C-24), 112.0 (C-12), 111.4 (C-14), 80.3 (C-2), 70.7 (C-20), 62.9 (C-28), 59.1 (C-18), 57.0 (C-8), 56.2 (C-16), 46.7 (C-4), 35.1 (C-22), 33.5 (C-21), 32.5 (C-27), 32.3 (C-9), 31.0 (C-7), 28.3 (C-1), 27.5 (C-25), 25.9 (C-26), 19.8 (C-34), 17.6 (C-5), 15.5 (C-35).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale) $\delta = 190.3$ (C-29), 129.1 (C-31), 58.7 (C-18).

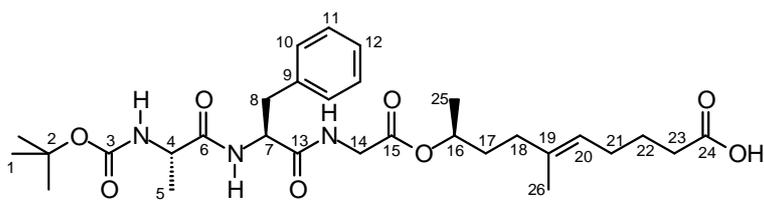
(R/S,S,S,S)-92 *Diastereomer 1* $\delta = 191.5$ (C-29), 174.3 (C-6), 169.2 (C-17), 165.7 (C-19), 162.9 (C-3), 154.7 (C-13), 134.7 (C-30), 134.4 (C-11), 134.0 (C-23), 133.8 (C-33), 130.4 (C-10), 129.6 (C-31), 129.2 (C-15), 128.7 (C-32), 125.2 (C-24), 115.4 (C-12), 112.0 (C-14), 79.6 (C-2), 73.5 (C-20), 62.9 (C-28), 58.7 (C-18), 57.5 (C-8), 56.2 (C-16), 46.7 (C-4), 35.0 (C-22), 33.9 (C-21), 33.5 (C-27), 32.3 (C-9), 31.2 (C-7), 28.3 (C-1), 27.5 (C-25), 25.7 (C-26), 19.9 (C-34), 16.7 (C-5), 15.8 (C-35).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale) $\delta = 129.4$ (C-31), 128.9 (C-15), 128.6 (C-32), 111.6 (C-14), 73.4 (C-20), 56.3 (C-16), 48.0 (C-4), 34.8 (C-22), 33.4 (C-27), 29.7 (C-7), 27.4 (C-25), 24.9 (C-26), 19.3 (C-34), 18.5 (C-5), 15.5 (C-35).

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
$C_{39}H_{55}N_3O_9$ ^{79}Br $[M+H]^+$	788.3122	788.3112
$C_{39}H_{55}N_3O_9$ ^{81}Br $[M+H]^+$	790.3102	790.3100

(9S,5E)-9-[N-tert-Butoxycarbonyl-(S)-alanyl-(S)-phenylalanyl-glycinyloxy]-6-methyl-dec-5-ensäure (93)

Die Oxidation des Alkohols **89** (95 mg, 0.17 mmol) zur entsprechenden Säure wurde analog der **AAV 6** mit Jones-Reagenz (0.15 ml, 0.45 mmol, 2.6 Äq.) durchgeführt. Die Umsetzung lieferte 99 mg (0.17 mmol) der Depsipeptidsäure **93** als weißen Schaum in quantitativer Ausbeute.



93

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.29 - 7.06$ (sh, 6H, 10-H, 11-H, 12-H, NH_{Gly}), 6.90 (bs, 1H, NH_{Phe}), 5.08 (t, $^3J_{20,21} = 6.5$ Hz, 1H, 20-H), 5.05 (bs, 1H, NH_{Ala}), 4.88 – 4.70 (sh, 2H, 7-H, 16-H), 4.16 (m, 1H, 4-H), 3.90 (m, 2H, 14-H), 3.20 – 3.15 (sh, 2H, 8-H^a, 8-H^b), 2.26 (m, 2H, 23-H), 2.00 – 1.80 (sh, 4H, 18-H, 21-H), 1.73 – 1.54 (sh, 4H, 17-H, 22-H), 1.54 (s, 3H, 26-H), 1.39 (s, 9H, 1-H), 1.22 (d, $^3J_{5,4} = 7.1$ Hz, 3H, 5-H), 1.18 (d, $^3J_{25,16} = 6.2$ Hz, 3H, 25-H).

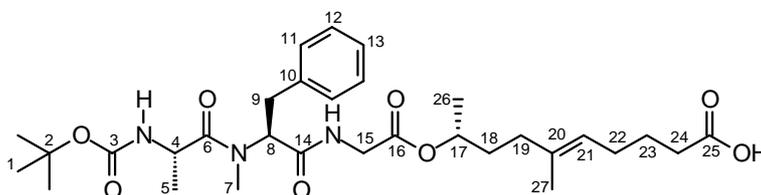
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 177.3$ (C-24), 172.8, 171.2, 168.9 (C-6, C-13, C-15), 155.8 (C-3), 136.5 (C-19), 134.4 (C-9), 129.3 (C-10), 129.2 (C-11), 126.8 (C-12), 124.7 (C-20), 80.6 (C-2), 71.7 (C-16), 53.9 (C-7), 49.1 (C-4), 41.5 (C-14), 37.7 (C-8), 35.5 (C-18), 33.7

(C-17), 33.2 (C-23), 28.2 (C-1), 27.5 (C-21), 24.8 (C-22), 20.1 (C-25), 18.0 (C-5), 15.5 (C-26).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₀ H ₄₆ N ₃ O ₈ Si [M+H] ⁺	576.3285	576.3257

(9R,5E)-9-[N-tert-Butoxycarbonyl-(S)-alanyl-(S)-N-methyl-phenylalanyl-glycinyloxy]-6-methyl-dec-5-ensäure (94)

Durch die Oxidation des Alkohols **90** (90 mg, 0.156 mmol) mit Jones-Reagenz (133 μ l, 0.399 mmol, 2.56 Äq.) gemäß **AAV 6**, konnten 92 mg (0.156 mmol, quant.) der Säure **94** (dr 78:22) als farbloses zähes Öl erhalten werden.



94

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): *Diastereomer 1, Hauptrotamer*: δ = 8.08 (m, 1H, NH_{Gly}), 7.31 – 7.07 (sh, 5H, 11-H, 12-H, 13-H), 5.19 (d, ³J_{NH,4} = 7.8 Hz, 1H, NH_{Ala}), 5.04 (m, 1H, 21-H), 4.86 (m, 1H, 17-H), 4.16 (m, 1H, 4-H), 3.92 (m, 1H, 15-H^a), 3.74 (dd, ²J_{15b,15a} = 17.6, ³J_{15b,NH} = 5.1 Hz, 1H, 15-H^b), 3.27 (dd, ²J_{9a,9b} = 14.3, ³J_{9a,8} = 3.5 Hz, 1H, 9-H^a), 3.04 (m, 1H, 9-H^b), 2.98 (s, 3H, 7-H), 2.29 (m, 2H, 24-H), 2.04 – 1.90 (sh, 4H, 19-H, 22-H), 1.73 – 1.46 (sh, 4H, 18-H, 23-H), 1.55 (s, 3H, 27-H), 1.35 (s, 9H, 1-H), 1.20 (d, ³J_{26,17} = 6.1 Hz, 3H, 26-H), 0.41 (d, ³J_{5,4} = 6.7 Hz, 3H, 5-H).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale): δ = 6.74 (m, 1H, NH_{Gly}), 5.35 – 5.20 (sh, 2H, 8-H, NH_{Ala}), 4.53 (m, 1H, 4-H), 3.67 (dd, ²J_{15b,15a} = 18.2, ³J_{15b,NH} = 4.7 Hz, 1H, 15-H^b), 3.34 (dd, ²J_{9a,9b} = 14.5, ³J_{9a,8} = 7.0 Hz, 1H, 9-H^a), 2.97 (s, 3H, 7-H), 1.54 (s, 3H, 27-H), 1.40 (s, 9H, 1-H), 1.18 (d, ³J_{26,17} = 6.0 Hz, 3H, 26-H), 0.32 (d, ³J_{5,4} = 6.8 Hz, 3H, 5-H).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale): δ = 6.90 (m, 1H, NH_{Gly}), 5.63 (m 1H, 8-H), 4.52 (m, 1H, 17-H), 2.94 (s, 3H, 7-H), 1.38 (s, 9H, 1-H), 0.78 (d, ³J_{5,4} = 6.8 Hz, 3H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) *Diastereomer 1*: δ = 176.5 (C-25), 174.1, 171.1, 169.0 (C-6, C-14, C-16), 155.7 (C-3), 137.5 (C-20), 131.6 (C-10), 128.9 (C-11), 128.7 (C-12), 127.0 (C-13), 124.5 (C-21), 80.7 (C-2), 71.5 (C-17), 62.4 (C-8), 44.8 (C-4), 41.3 (C-15), 35.4 (C-19), 34.2 (C-9), 33.5 (C-18), 33.0 (C-24), 29.6 (C-7), 28.3 (C-1), 26.9 (C-22), 24.7 (C-23), 20.1 (C-26), 16.7 (C-5), 15.6 (C-27).

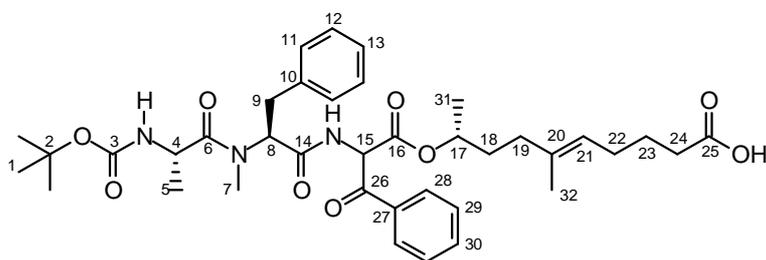
Nebenrotamer (ausgewählte Signale): δ = 155.8 (C-3), 129.4 (C-11), 128.5 (C-12), 126.7 (C-13), 46. (C-4), 33.4 (C-9), 30.9 (C-7), 28.3 (C-1), 24.6 (C-23), 17.6 (C-26), 16.0 (C-5).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale): δ = 136.9 (C-20), 128.9 (C-11), 128.4 (C-12), 45.0 (C-4), 35.5 (C-19), 33.7 (C-18), 33.4 (C-9), 32.2 (C-24), 29.7 (C-7), 24.5 (C-23), 16.9 (C-5).

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₁ H ₄₈ N ₃ O ₈ [M+H] ⁺	590.3441	590.3423

(9R,5E)-9-[(2R/S)-2-([N-tert-Butoxycarbonyl-(S)-alanyl-(S)-N-methyl-phenylalanyl]-amino)-3-oxo-3-phenyl-propoxy]-6-methyl-dec-5-ensäure (95)

Durch die Oxidation von 80 mg (0.118 mmol) des Alkohols **91** mit Jones-Reagenz (103 μ l, 0.307 mmol, 2.60 Äq.) gemäß **AAV 6** konnten 82 mg (0.118 mmol, quantitativ) der Säure **95** ((C-15)-dr 1:1) als farbloser fester Schaum erhalten werden.



95

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): *Diastereomer 1, Hauptrotamer:* δ = 8.05 (m, 2H, 28-H), 7.59 (m, 1H, 30-H), 7.47 (m, 2H, 29-H), 7.31 – 7.08 (sh, 6H, 11-H, 12-H, 13-H, NH_{Gly}), 6.04 (d, ³J_{15,NH} = 7.4 Hz, 1H, 15-H), 5.56 (m, 1H, 8-H), 5.32 (bs, 1H, NH_{Ala}), 5.01 – 4.80 (sh, 2H, 17-H, 21-H), 4.56 (m, 1H, 4-H), 3.34 (m, 1H, 9-H^a), 2.99 (s, 3H, 7-H), 2.94 (m, 1H, 9-H^b), 2.11 (m, 2H, 24-H), 1.89 – 1.60 (sh, 4H, 19-H, 22-H), 1.60 – 1.43 (sh, 4H, 18-H, 23-H), 1.41 (s, 9H, 1-H), 1.37 (s, 3-H, 32-H), 1.33 (d, ³J_{5,4} = 6.0 Hz, 3H, 5-H), 1.19 (d, ³J_{31,17} = 6.0 Hz, 3H, 31-H).

Diastereomer 1, Nebenrotamer (ausgewählte Signale): δ = 6.24 (m, 1H, 15-H), 4.12 (m, 1H, 4-H), 3.30 (m, 1H, 9-H^a), 3.04 (m, 1H, 9-H^b), 2.97 (s, 3H, 7-H), 1.36 (s, 9H, 1-H), 1.13 (d, ³J_{31,17} = 6.3 Hz, 3H, 31-H), 0.31 (d, ³J_{5,4} = 6.8 Hz, 3H, 5-H).

Diastereomer 2, Hauptrotamer (ausgewählte Signale): $\delta = 5.03$ (m, 1H, 8-H), 5.46 (bs, 1H, NH_{Ala}), 4.56 (m, 1H, 4-H), 3.33 (m, 1H, 9-H^a), 2.91 (s, 3H, 7-H), 1.40 (s, 9H, 1-H), 0.82 (d, ³J_{31,17} = 6.9 Hz, 3H, 31-H).

Diastereomer 2, Nebenrotamer (ausgewählte Signale): $\delta = 6.25$ (m 1H, 15-H), 4.00 (m, 1H, 4-H), 3.18 (m, 1H, 9-H^a), 2.94 (s, 3H, 7-H), 1.34 (s, 9H, 1-H), 1.14 (d, ³J_{31,17} = 6.3 Hz, 3H, 31-H), 0.28 (d, ³J_{5,4} = 6.7 Hz, 3H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) *Diastereomer 1:* $\delta = 190.9$ (C-26), 175.9 (C-25), 174.3 (C-6), 169.6 (C-14), 165.8 (C-16), 155.1 (C-3), 137.5 (C-10), 136.8 (C-27), 134.6 (C-30), 133.8 (C-20), 129.8 (C-28) 129.4 (C-13), 129.0 (C-11), 128.6 (C-12), 126.9 (C-29), 125.3 (C-21), 79.6 (C-2), 73.6 (C-17), 63.0 (C-15), 58.4 (C-8), 46.8 (C-4), 34.9 (C-19), 33.7 (C-18), 33.4 (C-9), 32.4 (C-24), 31.3 (C-7), 28.4 (C-1), 27.6 (C-22), 25.8 (C-23), 20.0 (C-31), 18.6 (C-5), 15.7 (C-32).

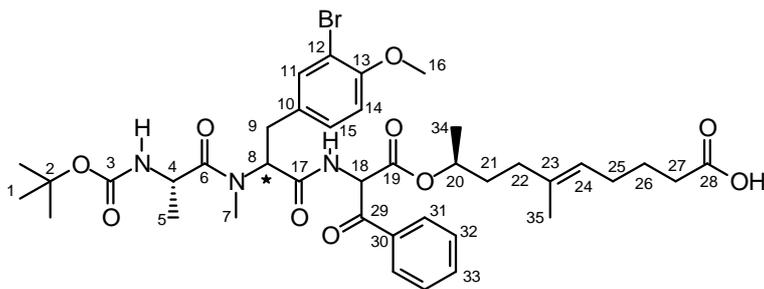
Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): $\delta = 191.5$ (C-14), 169.3 (C-14), 134.3 (C-30), 133.6 (C-20), 129.7 (C-28), 128.8 (C-12), 127.2 (C-29), 125.5 (C-21), 80.3 (C-2), 73.1 (C-17), 62.1 (C-15), 57.7 (C-15), 34.5 (C-9), 33.9 (C18), 32.4 (C-24), 29.4 (C-7), 28.3 (C-1), 27.5 (C-22), 25.9 (C-23), 19.4 (C-31), 18.7 (C-5), 15.8 (C-32).

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₈ H ₅₂ N ₃ O ₉ [M+H] ⁺	694.3704	694.3673

(9*S*,5*E*)-9-[(2*R*/*S*)-2-([*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-(*S*)-alanyl-(*S*)-3-brom-*N*,*O*-dimethyl-tyrosyl]-amino)-3-oxo-3-phenyl-propanyloxy]-6-methyl-dec-5-ensäure ((*S*,*R*/*S*,*S*,*S*)-96)

(9*S*,5*E*)-9-[(2*R*/*S*)-2-([*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-(*S*)-alanyl-(*R*)-3-brom-*N*,*O*-dimethyl-tyrosyl]-amino)-3-oxo-3-phenyl-propanyloxy]-6-methyl-dec-5-ensäure ((*S*,*R*/*S*,*R*,*S*)-96)

Durch die Oxidation von 48 mg (0.061 mmol) des Alkohols (*R*/*S*,*S*,*S*,*S*)-92 mit Jones-Reagenz (53 μ l, 0.158 mmol, 2.60 Äq.) gemäß AAV 6 konnten 49 mg (0.061 mmol, quantitativ) der Säure (*S*,*R*/*S*,*S*,*S*)-96 (dr 3:3:1:1) als farbloser fester Schaum erhalten werden. Entsprechend der für das (*S*)-Derivat beschriebenen Methode konnte das (*R*)-Derivat (*S*,*R*/*S*,*S*,*R*)-96 ((C-18)-dr 1:1) mit 99%iger Ausbeute oxidiert werden.


96

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (*S,R/S,S,R*)-**96** Diastereomer 1 (55:45): δ = 8.07 (m, 2H, 31-H), 7.59 (m, 1H, 33-H), 7.54 – 7.37 (sh, 3H, 32-H, NH_{Gly}), 7.32 (d, ⁴*J*_{11,15} = 2.0 Hz, 1H, 11-H), 7.09 (dd, ³*J*_{15,14} = 8.4, ⁴*J*_{15,11} = 2.0 Hz, 1H, 15-H), 6.78 (d, ³*J*_{14,15} = 6.6 Hz, 1H, 14-H), 6.18 (d, ³*J*_{18,NH} = 7.9 Hz, 1H, 18-H), 5.62 – 5.43 (sh, 2H, 8-H, NH_{Ala}), 5.15 – 4.70 (sh, 2H, 20-H, 24-H), 4.61 (m, 1H, 4-H), 3.81 (s, 3H, 16-H), 3.28 (m, 1H, 9-H^a), 2.99 (s, 3H, 7-H), 2.90 (m, 1H, 9-H^b), 2.29 (t, ³*J*_{27,26} = 7.4 Hz, 2H, 27-H), 1.98 (m, 2H, 25-H) 1.89 (m, 2H, 22-H), 1.69 – 1.53 (sh, 4H, 21-H, 26-H), 1.51 (s, 3H, 35-H), 1.40 (s, 9H, 1-H), 1.30 (m, 2H, 26-H), 1.18 (d, ³*J*_{34,20} = 6.1 Hz, 3H, 34-H), 0.96 (d, ³*J*_{5,4} = 6.9 Hz, 3H, 5-H).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): δ = 8.01 (m, 2H, 31-H), 6.75 (d, ³*J*_{14,15} = 6.7 Hz, 1H, 14-H), 6.00 (d, ³*J*_{18,NH} = 6.9 Hz, 1H, 18-H), 4.43 (m, 1H, 4-H), 3.82 (s, 3H, 16-H), 2.81 (s, 3H, 7-H), 2.26 (t, ³*J*_{27,26} = 7.8 Hz, 2H, 27-H), 1.42 (s, 9H, 1-H), 1.00 (d, ³*J*_{34,20} = 6.1 Hz, 3H, 34-H), 0.94 (d, ³*J*_{5,4} = 6.9 Hz, 3H, 5-H).

(*S,R/S,S,S*)-**96** Diastereomer 1: δ = 8.04 (m, 2H, 31-H), 7.60 (m, 1H, 33-H), 7.47 (m, 2H, 32-H), 7.38 (d, ⁴*J*_{11,15} = 2.0 Hz, 1H, 11-H), 7.28 (d, ³*J*_{NH,18} = 6.9 Hz, 1H, NH_{Gly}), 7.09 (dd, ³*J*_{15,14} = 8.1, ⁴*J*_{15,11} = 2.0 Hz, 1H, 15-H), 6.76 (m, 1H, 14-H), 6.05 (d, ³*J*_{18,NH} = 7.1 Hz, 1H, 18-H), 5.51 (d, ³*J*_{NH,4} = 7.9 Hz, 1H, NH_{Ala}), 5.40 (dd, ³*J*_{8,9a} = 7.9, ³*J*_{8,9b} = 7.7 Hz, 1H, 8-H), 5.03 (m, 1H, 24-H), 4.82 (m, 1H, 20-H), 4.59 (m, 1H, 4-H), 3.81 (s, 3H, 16-H), 3.25 (m, 1H, 9-H^a), 2.99 (s, 3H, 7-H), 2.84 (m, 1H, 9-H^b), 2.28 (t, ³*J*_{27,26} = 7.5 Hz, 2H, 27-H), 1.97 (m, 2H, 25-H) 1.89 (m, 2H, 22-H), 1.71 – 1.55 (sh, 4H, 21-H, 26-H), 1.53 (s, 3H, 35-H), 1.40 (s, 9H, 1-H), 1.31 (d, ³*J*_{5,4} = 6.9 Hz, 3H, 5-H), 1.30 (m, 2H, 26-H), 0.95 (d, ³*J*_{34,20} = 6.3 Hz, 3H, 34-H).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale): δ = 8.70 (d, ³*J*_{NH,18} = 9.2 Hz, 1H, NH_{Gly}), 7.33 (m, 1H, 11-H), 7.01 (dd, ³*J*_{15,14} = 8.4, ⁴*J*_{15,11} = 1.9 Hz, 1H, 15-H), 6.27 (d, ³*J*_{18,NH} = 8.5 Hz, 1H, 18-H), 5.00 (m, 1H, 8-H), 4.14 (m, 1H, 4-H), 3.83 (s, 3H, 16-H), 3.13 (m, 1H, 9-H^a), 2.94 (s, 3H, 7-H), 1.37 (s, 9H, 1-H), 0.49 (d, ³*J*_{5,4} = 6.0 Hz, 3H, 5-H).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): δ = 6.75 (d, ³*J*_{14,15} = 6.7 Hz, 1H, 14-H), 6.05 (d, ³*J*_{18,NH} = 7.1 Hz, 1H, 18-H), 3.82 (s, 3H, 16-H), 2.92 (s, 3H, 7-H), 2.27 (t, ³*J*_{27,26} = 7.5 Hz, 2H, 27-H), 1.41 (s, 9H, 1-H), 1.14 (d, ³*J*_{34,20} = 6.3 Hz, 3H, 34-H).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale): δ = 8.67 (d, $^3J_{\text{NH},18}$ = 9.6 Hz, 1H, NH_{Gly}), 6.22 (d, $^3J_{18,\text{NH}}$ = 8.2 Hz, 1H, 18-H), 2.70 (s, 3H, 7-H), 1.37 (s, 9H, 1-H), 0.47 (d, $^3J_{5,4}$ = 6.4 Hz, 3H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) (*S,R/S,S,R*)-**96**: *Diastereomer 1:* δ = 190.8 (C-29), 176.7 (C-28), 175.0 (C-17), 174.6 (C-6), 169.5 (C-19), 156.3 (C-3), 154.6 (C-13), 134.4 (C-30), 134.3 (C-33), 133.8 (C-23), 133.4 (C-11), 133.5 (C-10), 129.5 (C-31), 128.8 (C-15), 128.5 (C-32), 124.9 (C-24), 111.9 (C-12), 111.4 (C-14), 80.3 (C-2), 72.8 (C-20), 58.6 (C-18), 56.3 (C-8), 55.9 (C-16), 46.7 (C-4), 34.7 (C-22), 33.6 (C-21), 33.1 (C-27), 32.3 (C-9), 31.0 (C-7), 28.3 (C-1), 27.1 (C-25), 25.3 (C-26), 20.0 (C-34), 18.1 (C-5) 15.4 (C-35).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale) δ = 129.3 (C-31), 57.2 (C-18), 46.6 (C-4), 20.3 (C-34), 19.4 (C-5), 15.7 (C-35).

(*S,R/S,S,S*)-**96** *Diastereomer 1:* δ = 190.4 (C-29), 177.1 (C-28), 175.4 (C-17), 172.3 (C-6), 169.5 (C-19), 155.2 (C-3), 154.7 (C-13), 134.4 (C-30), 134.2 (C-33), 140.0 (C-23), 133.9 (C-11), 133.8 (C-10), 129.6 (C-31), 128.7 (C-15), 128.6 (C-32), 124.0 (C-24), 112.3 (C-12), 111.9 (C-14), 79.6 (C-2), 73.6 (C-20), 58.8 (C-18), 57.4 (C-8), 56.1 (C-16), 46.8 (C-4), 34.7 (C-22), 33.8 (C-21), 33.2 (C-27), 32.1 (C-9), 31.2 (C-7), 28.3 (C-1), 27.1 (C-25), 24.6 (C-26), 19.9 (C-34), 18.6 (C-5) 15.9 (C-35).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): δ = 190.2 (C-29), 129.4 (C-31), 73.4 (C-20), 56.3 (C-16), 34.9 (C-22), 33.4 (C-21), 33.3 (C-27), 32.2 (C-9), 28.2 (C-1), 19.3 (C-34), 18.3 (C-5), 15.6 (C-35).

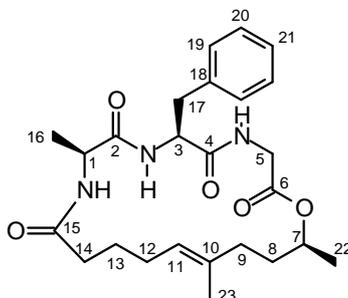
HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₉ H ₅₃ N ₃ O ₁₀ ⁷⁹ Br [M+H] ⁺	802.2914	802.2912
C ₃₉ H ₅₃ N ₃ O ₁₀ ⁸¹ Br [M+H] ⁺	804.2894	804.2901

(6*S*,9*S*,19*S*)-6-Benzyl-9,16,19-trimethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclonadec-15-en-2-5-8-11-tetron (97)

Die Säure **93** (87 mg, 0.151 mmol) konnten gemäß **AAV 7** mit EDCI-HCl (29 mg, 0.151 mmol, 1.00 Äq.) und Pentafluorphenol (28 mg, 0.151 mmol, 1.00 Äq.) zu 93 mg Aktivester (0.130 mmol, 87 % d. Th.) umgesetzt werden. Dieser wurde ohne weitere Aufreinigung in DCM gelöst, mit 750 μ l Trifluoressigsäure versetzt und in das Boc-entschützte TFA-Salz überführt.

Die anschließende Cyclisierung erfolgte weiter nach **AAV 7**. Zutropfen des gelösten TFA-Salzes (98 mg, 0.130 mmol) zu einem Gemisch aus NaHCO₃ und Chloroform bei 40°C über

4 h erbrachte nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/EE 2:1 bis EE 100%) 8 mg (0.018 mmol, 12% d. Th über drei Stufen) des Cyclodepsipeptides **97**. Die Reaktion verlief unter partieller Racemisierung, wodurch das Produkt im Diastereomerenverhältnis 67:33 vorliegt).



97

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) *Diastereomer 1*: δ = 7.31 – 7.08 (sh, 5H, 19-H, 20-H, 21-H), 5.15 (m, 1H, 11-H), 5.04 (m, 1H, 7-H), 4.47 (dd, $^3J_{3,17b}$ = 9.0, $^3J_{3,17a}$ = 5.2 Hz, 1H, 3-H), 3.99 (q, $^3J_{1,16}$ = 7.3 Hz, 1H, 1-H), 3.82 (d, $^3J_{5a,5b}$ = 17.6 Hz, 1H, 5-H^a), 3.93 (d, $^3J_{5b,5a}$ = 17.6 Hz, 1H, 5-H^b), 3.27 (dd, $^2J_{17a,17b}$ = 13.9, $^3J_{17a,3}$ = 5.2 Hz, 1H, 17-H^a), 3.02 (dd, $^2J_{17b,17a}$ = 13.8, $^3J_{17b,3}$ = 9.0 Hz, 1H, 17-H^b), 2.35 – 2.14 (sh, 4H, 8-H, 12-H), 2.03 (m, 2-H, 14-H), 1.71 – 1.43 (sh, 2H, 9-H^a, 9-H^b), 1.61 (s, 3H, 23-H), 1.42 (m, 2H, 13-H), 1.25 (d, $^3J_{22,7}$ = 6.3 Hz, 3H, 22-H), 1.20 (d, $^3J_{16,1}$ = 7.3 Hz, 3H, 16-H).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): δ = 4.31 (dd, $^3J_{3,17b}$ = 9.6, $^3J_{3,17a}$ = 5.3 Hz, 1H, 3-H), 4.12 (m, 1H, 1-H), 4.07 (d, $^3J_{5a,5b}$ = 17.3 Hz, 1H, 5-H^a), 3.79 (d, $^3J_{5b,5a}$ = 17.3 Hz, 1H, 5-H^b), 1.68 (s, 3H, 23-H), 1.31 (d, $^3J_{16,1}$ = 7.4 Hz, 3H, 16-H), 1.15 (d, $^3J_{22,7}$ = 6.3 Hz, 3H, 22-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD) *Diastereomer 1*: δ = 174.1 (C-15), 173.6 (C-2), 173.0 (C-6), 169.5 (C-4), 138.2 (C-18), 135.0 (C-10), 130.5, 129.4 (C-20, C-19), 127.8 (C-21), 121.5 (C-11), 73.4 (C-7), 55.8 (C-3), 51.9 (C-1), 42.3 (C-5), 41.3 (C-14), 38.0 (C-17), 36.6, 35.6 (C-8, C-12), 32.5 (C-9), 27.8 (C-13), 20.9 (C-22), 17.9 (C-16), 15.2 (C-23).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): δ = 138.7 (C-18), 56.9 (C-3), 53.2 (C-1), 15.3 (C-23).

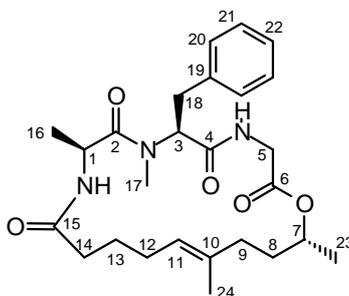
Schmelzpunkt: 205-207°C

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₅ H ₃₅ N ₃ O ₅ [M+H] ⁺	458.2655	458.2647

(6*S*,9*S*,19*R*)-6-Benzyl-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2-5-8-11-tetron (98)

Die Säure **94** (90 mg, 0.156 mmol) konnte gemäß **AAV 7** mit EDCI-HCl (30 mg, 0.156 mmol, 1.00 Äq.) und Pentafluorphenol (29 mg, 0.156 mmol, 1.00 Äq.) zum Aktivester umgesetzt werden. Dieser wurde ohne weitere Aufreinigung in DCM gelöst, mit 750 μ l Trifluoressigsäure versetzt und in das Boc-entschützte TFA-Salz überführt.

Die anschließende Cyclisierung erfolgte weiter nach **AAV 7**. Zutropfen des gelösten TFA-Salzes zu einem Gemisch aus NaHCO₃ und Chloroform (75 ml) bei 40 °C über 4 h ergab nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Gradient Hexan/EE 2:1 bis EE 100%) 25 mg (0.053 mmol, 34% d. Th. über drei Stufen) des Cyclodepsipeptides **98** als farbloses zähes Öl. Das Produkt liegt im Diastereomergemisch 1:0.5:0.3 vor.



98

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): *Diastereomer 1*: δ = 7.35 – 7.08 (sh, 5H, 20-H, 21-H, 22-H), 6.71 (m, 1H, NH_{Gly}), 6.19 (d, ³*J*_{NH,1} = 8.9 Hz, 1H, NH_{Ala}), 4.98 (dd, ³*J*_{3,18a} = 11.1, ³*J*_{3,18b} = 3.7 Hz, 1H, 3-H), 4.93 (m, 1H, 11-H), 4.78 (m, 1H, 7-H), 4.53 (dq, ³*J*_{1,NH} = 9.0, ³*J*_{1,16} = 6.6 Hz, 1H, 1-H), 4.46 (dd, ²*J*_{5a,5b} = 18.3, ³*J*_{5a,NH} = 9.4 Hz, 1H, 5-H^a), 3.43 (dd, ²*J*_{5b,5a} = 18.3, ³*J*_{5b,NH} = 2.9 Hz, 1H, 5-H^b), 3.14 (m, 1H, 18-H^a), 3.04 (m, 1H, 18-H^b), 2.96 (s, 3H, 17-H), 2.16 – 1.94 (sh, 6H, 9-H, 12-H, 14-H), 1.84 – 1.54 (sh, 4H, 8-H, 13-H), 1.50 (s, 3H, 24H), 1.16 (d, ³*J*_{23,7} = 6.3 Hz, 3H, 23H), 0.53 (d, ³*J*_{16,1} = 6.6 Hz, 3H, 16-H).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): δ = 7.56 (m, 1H, NH_{Gly}), 7.02 (d, ³*J*_{NH,1} = 8.7 Hz, 1H, NH_{Ala}), 5.44 (dd, ³*J*_{3,18a} = 8.4, ³*J*_{3,18b} = 7.4 Hz, 1H, 3-H), 4.85 (dq, ³*J*_{1,NH} = 8.7, ³*J*_{1,16} = 6.4 Hz, 1-H), 4.33 (dd, ²*J*_{5a,5b} = 17.9, ³*J*_{5a,NH} = 3.3 Hz, 1H, 5-H^a), 3.63 (dd, ²*J*_{5b,5a} = 17.9, ³*J*_{5b,NH} = 4.1 Hz, 1H, 5-H^b), 3.33 (dd, ²*J*_{18a,18b} = 14.2, ³*J*_{18a,3} = 8.5 Hz, 1H, 18-H^a), 2.90 (dd, ²*J*_{18b,18a} = 14.2, ³*J*_{18b,3} = 7.3 Hz, 1H, 18-H^b), 2.86 (s, 3H, 17-H), 1.52 (s, 3H, 24H), 1.26 (d, ³*J*_{16,1} = 6.5 Hz, 3H, 16H), 1.19 (d, ³*J*_{23,7} = 6.3 Hz, 3H, 23H).

Diastereomer 3 (ausgewählte Signale): $\delta = 4.15$ (dd, $^2J_{5a,5b} = 18.3$, $^3J_{5a,NH} = 4.8$ Hz, 1H, 5-H^a), 3.83 (dd, $^2J_{5b,5a} = 18.3$, $^3J_{5b,NH} = 3.3$ Hz, 1H, 5-H^b), 2.77 (s, 3H, 17-H), 0.40 (d, $^3J_{16,1} = 6.7$ Hz, 3H, 16H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) *Diastereomer 1:* $\delta = 174.3$ (C-15), 173.3 (C-2), 170.5 (C-6), 169.2 (C-4), 137.3 (C-19), 133.0 (C-10), 129.1 (C-21), 128.7 (C-20), 126.7 (C-22), 126.3 (C-11), 70.3 (C-7), 62.0 (C-3), 43.2 (C-1), 40.5 (C-5), 36.2 (C-9), 34.8 (C-14), 34.1 (C-18), 31.8 (C-8), 29.1 (C-17), 26.5 (C-12), 25.1 (C-13), 20.8 (C-16), 16.4 (C-23), 14.6 (C-24).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): $\delta = 173.1$ (C-2), 169.3 (C-4), 168.9 (C-6), 136.5 (C-19), 133.8 (C-10), 128.4 (C-20), 126.6 (C-22), 126.0 (C-11), 58.3 (C-3), 45.2 (C-1), 34.3 (C-14), 32.3 (C-18), 29.9 (C-17), 26.6 (C-12), 26.0 (C-13), 20.2 (C-16), 17.0 (C-23), 15.4 (C-24).

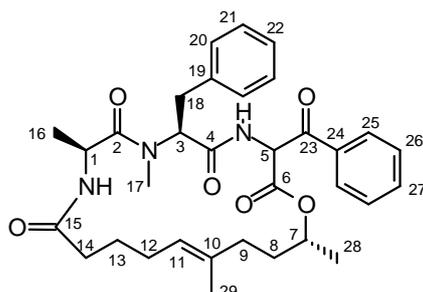
Diastereomer 3 (ausgewählte Signale): $\delta = 172.8$ (C-2), 29.5 (C-17), 26.0 (C-12).

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₆ H ₃₈ N ₃ O ₅ [M+H] ⁺	472.2811	472.2801

(3R/S,6S,9S,19R)-3-Benzoyl-6-benzyl-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclonadec-15-en-2-5-8-11-tetron (99)

Cyclisierung mittels TBTU, HOBT, DIPEA

Gemäß der AAV **8** wurde die Säure **95** (80 mg, 0.115 mmol) mit 750 μ l TFAOH entschützt und anschließend mit TBTU (111 mg, 0.346 mmol, 3.00 Äq.), HOBT (47 mg, 0.346 mmol, 3.00 Äq.) und DIPEA (78 μ l, 0.461 mmol, 4.00 Äq.) umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Gradient Hexan/EE 2:1 bis EE 100%), wobei 46 mg (0.080 mmol, 69% d.Th.) Cyclodepsipeptid **99** als weißer Feststoff erhalten wurden. Dabei kam es zur partiellen Racemisierung des Produktes, wodurch die Diastereomeren im Verhältnis (8:4:1:1) vorliegen.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): *Diastereomer 1*: δ = 8.05 (m, 2H, 25-H), 7.63 (m, 1H, 27-H), 7.50 (dd, $^3J_{26,27} = 7.7$, $^3J_{26,25} = 6.0$ Hz, 2H, 26-H), 7.31 – 7.09 (sh, 6H, 20-H, 21-H, 22-H, NH_{Gly}), 6.04 (d, $^3J_{5,NH} = 7.1$ Hz, 1H, 5-H), 5.92 (d, $^3J_{NH,1} = 10.0$ Hz, 1H, NH_{Ala}), 5.00 (m, 1H, 11-H), 4.92 (dd, $^3J_{3,18b} = 11.7$, $^3J_{3,18a} = 3.3$ Hz, 1H, 3-H), 4.81 (m, 1H, 7-H), 4.48 (m, 1H, 1-H), 3.45 (dd, $^2J_{18a,18b} = 14.5$, $^3J_{18a,3} = 3.1$ Hz, 1H, 18-H^a), 2.94 (s, 3H, 17-H), 2.79 (dd, $^2J_{18b,18a} = 14.5$, $^3J_{18b,3} = 11.8$, 1H, 18-H^b), 2.24 – 1.90 (sh, 6H, 9-H, 12-H, 14-H), 1.75 – 1.55 (sh, 4H, 8-H, 13-H), 1.52 (s, 3H, 29-H), 0.93 (d, $^3J_{28,7} = 6.2$ Hz, 3H, 28-H), 0.86 (d, $^3J_{16,1} = 6.6$ Hz, 3H, 16-H).

Diastereomer 1, Nebendiastereomer (ausgewählte Signale): δ = 6.86 (d, $^3J_{NH,1} = 8.5$ Hz, 1H, NH_{Ala}), 6.30 (d, $^3J_{5,NH} = 8.7$ Hz, 1H, 5-H), 5.12 (m, 1H, 3-H), 2.99 (s, 3H, 17-H), 3.11 (m, 1H, 18-H^a), 1.11 (d, $^3J_{28,7} = 6.3$ Hz, 3H, 28-H), 0.53 (d, $^3J_{16,1} = 6.6$ Hz, 3H, 16-H).

Diastereomer 2, (ausgewählte Signale): δ = 6.80 (d, $^3J_{NH,1} = 8.5$ Hz, 1H, NH_{Ala}), 6.11 (d, $^3J_{5,NH} = 8.3$ Hz, 1H, 5-H), 4.92 (dd, $^3J_{3,18a} = 10.0$, $^3J_{3,18b} = 6.6$ Hz, 1H, 3-H), 3.45 (dd, $^2J_{18a,18b} = 13.7$, $^3J_{18a,3} = 10.2$ Hz, 1H, 18-H^a), 2.84 (s, 3H, 17-H), 2.79 (dd, $^2J_{18b,18a} = 13.7$, $^3J_{18b,3} = 6.6$, 1H, 18-H^b), 1.25 (d, $^3J_{16,1} = 6.8$ Hz, 3H, 16-H), 1.08 (d, $^3J_{28,7} = 6.3$ Hz, 3H, 28-H).

Diastereomer 2, Nebendiastereomer (ausgewählte Signale): δ = 8.75 (d, $^3J_{NH,5} = 8.2$ Hz, 1H, NH_{Gly}), 6.30 (d, $^3J_{5,NH} = 8.6$ Hz, 1H, 5-H), 5.88 (d, $^3J_{NH,1} = 8.9$ Hz, 1H, NH_{Ala}), 3.75 (m, 1H, 3-H), 3.52 (m, 1H, 18-H^a), 3.38 (m, 1H, 18-H^b), 2.71 (s, 3H, 17-H), 1.19 (d, $^3J_{28,7} = 6.3$ Hz, 3H, 28-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) *Diastereomer 1*: δ = 191.6 (C-23), 173.1 (C-15), 172.4 (C-2), 169.3 (C-4), 166.4 (C-6), 137.5 (C-19), 133.3 (C-27), 134.2 (C-24), 133.4 (C-10), 129.3 (C-25), 128.9 (C-22), 128.8 (C-20), 128.7 (C-21), 127.0 (C-26), 126.9 (C-11), 73.7 (C-7), 62.3 (C-3), 57.9 (C-5), 44.2 (C-1), 35.8 (C-9), 34.8 (C-14), 34.0 (C-18), 31.6 (C-8), 30.4 (C-17), 26.4 (C-12), 24.3 (C-13), 20.1 (C-28), 17.5 (C-16), 14.9 (C-29).

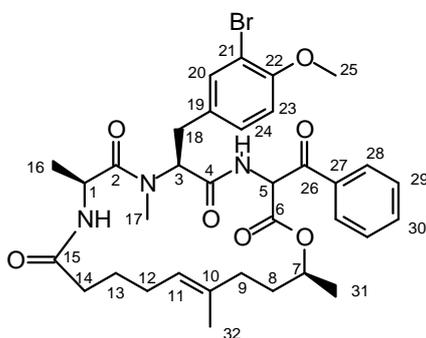
Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): δ = 129.5 (C-25), 128.6 (C-21), 73.3 (C-7), 38.8 (C-17), 29.7 (C-16), 19.8 (C-28),

Schmelzpunkt: 120-122°C

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₃ H ₄₂ N ₃ O ₆ [M+H] ⁺	576.3074	576.3053

(3*R*/S,6*S*,9*S*,19*S*)-3-Benzoyl-6-(3-bromo-4-methoxybenzyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2-5-8-11-tetron ((*R*/S,*S*,*S*,*S*)-100)

Gemäß der **AAV 8** wurde die Säure (*S*,*R*/*S*,*S*)-**96** (48 mg, 0.060 mmol) mit 792 μ l TFAOH entschützt und anschließend mit TBTU (58 mg, 0.179 mmol, 3.00 Äq.), HOBt (24 mg, 0.179 mmol, 3.00 Äq.) und DIPEA (41 μ l, 0.239 mmol, 4 Äq.) umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Gradient Hexan/EE 1:1 bis EE 100%), wobei 30 mg (0.044 mmol, 73% d. Th.) Cyclodepsipeptid (*R*/*S*,*S*,*S*,*S*)-**100** als farbloses zähes Öl erhalten wurden. Nach Ringschluss liegt das Produkt im Diastereomerenverhältnis 3:3:2:2 vor.



(*R*/S,*S*,*S*,*S*)-100

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): *Diastereomer 1* (55:45) δ = 8.02 (m, 2H, 28-H), 7.61 (m, 1H, 30-H), 7.52 – 7.38 (sh, 3H, 29-H, NH_{Gly}), 7.34 (d, ⁴*J*_{20,24} = 2.1 Hz, 1H, 20-H), 7.09 (dd, ³*J*_{24,23} = 8.3, ⁴*J*_{24,20} = 2.2 Hz, 1H, 24-H), 6.77 (d, ³*J*_{23,24} = 8.3 Hz, 1H, 23-H), 6.61 (d, ³*J*_{NH,1} = 7.4 Hz, 1H, NH_{Ala}), 6.10 (d, ³*J*_{5,NH} = 8.3 Hz, 1H, 5H), 5.49 (dd, ³*J*_{3,18a} = 9.2, ³*J*_{3,18b} = 7.1 Hz, 1H, 3-H), 5.01 – 4.69 (sh, 2H, 1-H, 7-H), 4.63 (t, ³*J*_{11,12} = 7.0 Hz, 1H, 11-H), 3.82 (s, 3H, 25-H), 3.21 (dd, ²*J*_{18a,18b} = 14.4, ³*J*_{18a,3} = 6.7 Hz, 1H, 18-H^a), 3.00 (s, 3H, 17-H), 2.86 (m, 1H, 18-H^b), 2.22 (m, 2H, 14-H), 1.92 (m, 2H, 12-H), 1.72 (m, 2H, 9-H), 1.60 (m, 2H, 13-H), 1.43 (s, 3H, 32-H), 1.19 (d, ³*J*_{16,1} = 6.6 Hz, 3H, 16-H), 1.03 (d, ³*J*_{31,7} = 7.6 Hz, 3H, 31-H).

Diastereomer 1, Nebendiastereomer (ausgewählte Signale): δ = 6.43 (d, ³*J*_{NH,1} = 6.8 Hz, 1H, NH_{Ala}), 6.05 (d, ³*J*_{5,NH} = 8.1 Hz, 1H, 5H), 5.64 (dd, ³*J*_{3,18a} = 11.1, ³*J*_{3,18b} = 5.5 Hz, 1H, 3-H), 3.34 (m, 1H, 18-H^a), 2.95 (s, 3H, 17-H), 1.07 (d, ³*J*_{31,7} = 6.1 Hz, 3H, 31-H).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): δ = 7.31 (d, ⁴*J*_{20,25} = 2.0 Hz, 1H, 20-H), 6.69 (d, ³*J*_{NH,1} = 7.0 Hz, 1H, NH_{Ala}), 6.13 (d, ³*J*_{5,NH} = 8.6 Hz, 1H, 5H), 3.26 (m 1H, 18-H^a), 3.03 (s, 3H, 17-H), 1.17 (d, ³*J*_{16,1} = 6.7 Hz, 3H, 16-H), 1.02 (d, ³*J*_{31,7} = 6.4 Hz, 3H, 31-H).

Diastereomer 2 Nebendiastereomer (ausgewählte Signale): δ = 6.40 (d, ³*J*_{NH,1} = 6.8 Hz, 1H, NH_{Ala}), 6.17 (d, ³*J*_{5,NH} = 8.3 Hz, 1H, 5H), 3.38 (m 1H, 18-H^a), 2.98 (s, 3H, 17-H), 1.08 (d, ³*J*_{31,7} = 6.4 Hz, 3H, 31-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): *Diastereomer 1*: δ = 191.0 (C-26), 175.5 (C-15), 173.4 (C-4), 169.7 (C-2), 165.0 (C-6), 154.7 (C-22), 136.6 (C-27), 135.4 (C-30), 134.3 (C-10), 133.4 (C-19), 132.5 (C-20), 129.7 (C-28), 128.8 (C-24), 128.7 (C-29), 125.6 (C-11), 111.9 (C-21), 111.6 (C-23), 73.9 (C-7), 59.1 (C-5), 57.1 (C-25), 56.2 (C-3), 45.7 (C-1), 36.4 (C-9), 35.3 (C-14), 33.2 (C-8), 31.4 (C-18), 30.7 (C-17), 26.0 (C-12), 25.7 (C-13), 21.0 (C-31), 17.8 (C-16), 15.5 (C-32).

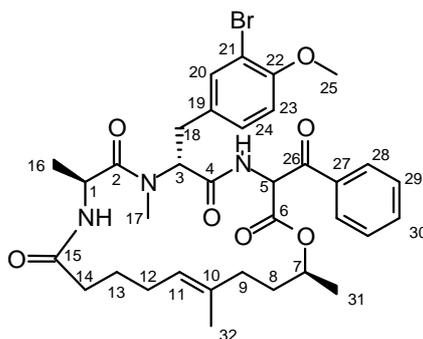
Diastereomer 2 (ausgewählte Signale) δ = 189.4 (C-26), 175.2 (C-15), 172.5 (C-4), 129.5 (C-28), 128.6 (C-29), 73.7 (C-7), 57.3 (C-18), 56.2 (C-25), 45.3 (C-1), 38.7 (C-9), 31.5 (C-18), 30.5 (C-17), 26.5 (C-12), 24.9 (C-13), 19.4 (C-31), 18.3 (C-16).

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_7^{79}\text{Br} [\text{M}+\text{H}]^+$	684.2284	684.2262
$\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_7^{81}\text{Br} [\text{M}+\text{H}]^+$	686.2264	686.2242

(3*R/S*,6*R*,9*S*,19*S*)-3-Benzoyl-6-(3-bromo-4-methoxybenzyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclonadec-15-en-2-5-8-11-tetron ((*R/S,R,S,S*)-100)

Die Säure ((*S,R/S,R,S*)-**96** (88 mg, 0.110 mmol) konnte gemäß **AAV 7** mit EDCI-HCl (23 mg, 0.121 mmol, 1.10 Äq.) und Pentafluorphenol (22 mg, 0.121 mmol, 1.10 Äq.) zum Aktivester umgesetzt werden. Dieser wurde ohne weitere Aufreinigung in DCM gelöst, mit 750 μl Trifluoressigsäure versetzt und in das Boc-entschützte TFA-Salz überführt.

Die anschließende Cyclisierung erfolgte weiter nach **AAV 7**. Zutropfen des gelösten TFA-Salzes zu einem Gemisch aus NaHCO_3 und Chloroform (76 ml) bei 40 °C über 3.5 h und 45 min Nachrühren bei Raumtemperatur ergab nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Gradient Hexan/EE 1:1 bis EE 100%) 58 mg (0.085 mmol, 77% über drei Stufen) des Cyclodepsipeptides ((*R/S,R,S,S*)-**100** als farbloses zähes Öl. Partielle Racemisierung während der Cyclisierung führt zu einem Diastereomerenverhältnis von 2:2:1:1.



((*R/S,S,S,S*)-100

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): *Diastereomer 1* (55:45) δ = 8.03 (m, 2H, 28-H), 7.61 (m, 1H, 30-H), 7.53 – 7.40 (sh, 3H, 29-H, NH_{Gly}), 7.38 (d, ⁴J_{20,24} = 2.1 Hz, 1H, 20-H), 7.08 (m, 1H, 24-H), 6.78 (m, 1H, 23-H), 6.56 (bs, 1H, NH_{Ala}), 6.09 (d, ³J_{5,NH} = 8.6 Hz, 1H, 5H), 5.47 (dd, ³J_{3,18a} = 9.3, ³J_{3,18b} = 7.0 Hz, 1H, 3-H), 4.99 – 4.87 (sh, 2H, 1-H, 7-H), 4.75 (t, ³J_{11,12} = 7.1 Hz, 1H, 11-H), 3.82 (s, 3H, 25-H), 3.22 (dd, ²J_{18a,18b} = 14.4, ³J_{18a,3} = 8.6 Hz, 1H, 18-H^a), 2.95 (s, 3H, 17-H), 2.82 (m, 1H, 18-H^b), 2.16 (m, 2H, 14-H), 1.98 (m, 2H, 12-H), 1.84 (m, 2H, 9-H), 1.62 (m, 2H, 13-H), 1.42 (s, 3H, 32-H), 1.30 (d, ³J_{16,1} = 6.5 Hz, 3H, 16-H), 1.06 (d, ³J_{31,7} = 6.3 Hz, 3H, 31-H).

Diastereomer 1 Nebendiastereomer (ausgewählte Signale): δ = 5.56 (dd, ³J_{3,18a} = 11.4, ³J_{3,18b} = 5.2 Hz, 1H, 3-H), 5.05 (t, ³J_{11,12} = 7.1 Hz, 1H, 11-H), 3.45 (dd, ²J_{18a,18b} = 15.4, ³J_{18a,3} = 5.3 Hz, 1H, 18-H^a), 2.90 (s, 3H, 17-H), 2.29 (m, 2H, 14-H), 1.47 (s, 3H, 32-H).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): δ = 7.34 (d, ⁴J_{20,25} = 2.2 Hz, 1H, 20-H), 5.44 (dd, ³J_{3,18a} = 8.2, ³J_{3,18b} = 7.5 Hz, 1H, 3-H), 4.81 (m, 1H, 11-H), 4.68 (m, 1H, 1-H), 2.99 (s, 3H, 17-H), 1.34 (s, 3H, 32-H).

Diastereomer 2 Nebendiastereomer (ausgewählte Signale): δ = 7.33 (d, ⁴J_{20,25} = 2.2 Hz, 1H, 20-H), 5.69 (dd, ³J_{3,18a} = 10.1, ³J_{3,18b} = 6.2 Hz, 1H, 3-H), 3.32 (dd, ²J_{18a,18b} = 15.2, ³J_{18a,3} = 6.2 Hz, 1H, 18-H^a), 2.93 (s, 3H, 17-H), 1.50 (s, 3H, 32-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): *1. Diastereomer* δ = 191.0 (C-26), 175.4 (C-15), 173.1 (C-4), 169.9 (C-2), 166.1 (C-6), 154.7 (C-22), 134.7 (C-27), 134.2 (C-30), 133.9 (C-10), 133.7 (C-19), 133.4 (C-20), 129.7 (C-28), 128.8 (C-24), 128.7 (C-29), 125.7 (C-11), 111.9 (C-21), 111.5 (C-23), 73.2 (C-7), 57.6 (C-5), 57.0 (C-25), 56.2 (C-3), 45.3 (C-1), 37.2 (C-9), 35.3 (C-14), 32.3 (C-8), 31.4 (C-18), 30.3 (C-17), 26.5 (C-12), 25.7 (C-13), 19.9 (C-31), 17.9 (C-16), 15.5 (C-32).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale): δ = 191.7 (C-26), 174.0 (C-15), 171.9 (C-4), 169.5 (C-2), 165.9 (C-6), 129.4 (C-28), 128.7 (C-24), 128.6 (C-29), 72.0 (C-7), 57.5 (C-5), 56.7 (C-18), 45.6 (C-1), 37.9 (C-9), 34.5 (C-8), 30.8 (C-17), 25.2 (C-13), 19.6 (C-31), 18.2 (C-16).

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₄ H ₄₃ N ₃ O ₇ ⁷⁹ Br [M+H] ⁺	684.2284	684.2263
C ₃₄ H ₄₃ N ₃ O ₇ ⁸¹ Br [M+H] ⁺	686.2264	686.2243

7 Anhang

7.1 Röntgenstrukturdaten

Tabelle 7.1: Kristalldaten und Strukturverfeinerung für **27**

Summenformel	C ₁₈ H ₁₉ NO ₃ S	
Molekulargewicht	329.40	
Temperatur	103(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Triklin	
Raumgruppe	P-1	
Gitterkonstanten	a = 8.0377(7) Å	α = 93.756(5)°
	b = 10.1299(9) Å	β = 107.144(5)°
	c = 10.6035(10) Å	γ = 91.999(5)°
Volumen	821.88(13) Å ³	
Z	2	
Dichte (berechnet)	1.331 Mg/m ³	
Absorptionskoeffizient	0.211 mm ⁻¹	
F(000)	348	
Kristallgröße	0.5 x 0.44 x 0.08 mm ³	
Gemessener Theta-Bereich	2.02 to 37.28°	
Indexgrenzen	-13 ≤ h ≤ 13, -17 ≤ k ≤ 17, -18 ≤ l ≤ 16	
Gemessene Reflexe	28358	
Unabhängige Reflexe	8409 [R(int) = 0.0428]	
Vollständigkeit für Theta = 26.39°	98.8 %	
Absorptionskorrektur	Keine	
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²	
Daten / Restraints / Parameter	8409 / 0 / 284	
Goodness-of-fit on F ²	1.078	
Endgültige R-Werte [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0451, wR2 = 0.1197	
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.0556, wR2 = 0.1300	
Max. / min. Restelektronendichte	1.564 and -0.596 e.Å ⁻³	

Anhang

Tabelle 7.2: Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **27**. $U(\text{eq})$ wird definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U^{ij} Tensors.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
N(1)	1840(8)	379(15)	8334(5)	59(3)
O(1)	2077(9)	-3873(13)	8641(4)	70(2)
O(2)	2354(7)	-818(12)	9719(4)	60(2)
O(3)	2863(7)	-2464(13)	6477(5)	66(2)
C(1)	1666(11)	-62(17)	7382(6)	54(3)
C(2)	2876(11)	-750(20)	7026(6)	52(3)
C(3)	3985(12)	750(30)	7368(7)	79(4)
C(4)	5057(11)	560(20)	6805(7)	63(3)
C(5)	5977(11)	-1320(20)	6948(7)	65(3)
C(6)	6922(14)	-1440(30)	6343(10)	93(4)
C(7)	6938(17)	440(40)	5634(11)	118(7)
C(8)	6065(13)	2270(30)	5549(8)	79(4)
C(9)	5073(13)	2380(20)	6084(8)	82(4)
C(10)	1021(10)	2250(20)	6900(6)	59(3)
C(11)	782(13)	1880(20)	5933(7)	85(4)
C(12)	-187(10)	2900(20)	7282(7)	72(4)
C(13)	2127(10)	-1655(19)	8914(7)	50(3)
C(14)	2562(11)	-2709(19)	10422(6)	55(3)
C(15)	3720(10)	-4290(20)	10304(7)	68(3)
C(16)	1393(10)	-4290(20)	10482(6)	59(3)
C(17)	2868(14)	-950(20)	11239(6)	92(5)

Tabelle 7.3: Bindungslängen [\AA] und Bindungswinkel [$^\circ$] für **27**.

S(1)-O(2)	1.4379(7)	C(4)-C(5)	1.3937(13)
S(1)-O(1)	1.4395(7)	C(5)-C(6)	1.3942(16)
S(1)-N(1)	1.6305(7)	C(6)-C(7)	1.3978(15)
S(1)-C(12)	1.7694(8)	C(7)-C(8)	1.3941(12)
N(1)-C(1)	1.4637(10)	C(9)-C(10)	1.5006(13)
O(3)-C(2)	1.2259(11)	C(10)-C(11)	1.3239(15)
C(1)-C(2)	1.5408(11)	C(12)-C(17)	1.3943(12)
C(1)-C(9)	1.5447(11)	C(12)-C(13)	1.3986(12)
C(2)-C(3)	1.4871(11)	C(13)-C(14)	1.3935(12)
C(3)-C(8)	1.4010(12)	C(14)-C(15)	1.3973(13)
C(3)-C(4)	1.4040(12)	C(15)-C(16)	1.4016(13)

Anhang

C(15)-C(18)	1.5081(13)	C(4)-C(3)-C(2)	118.03(8)
C(16)-C(17)	1.3949(12)	C(5)-C(4)-C(3)	120.22(9)
		C(4)-C(5)-C(6)	119.89(9)
O(2)-S(1)-O(1)	119.87(4)	C(5)-C(6)-C(7)	120.14(9)
O(2)-S(1)-N(1)	105.62(4)	C(8)-C(7)-C(6)	120.17(9)
O(1)-S(1)-N(1)	107.61(4)	C(7)-C(8)-C(3)	119.92(8)
O(2)-S(1)-C(12)	109.53(4)	C(10)-C(9)-C(1)	112.06(7)
O(1)-S(1)-C(12)	106.58(4)	C(11)-C(10)-C(9)	124.21(11)
N(1)-S(1)-C(12)	107.00(4)	C(17)-C(12)-C(13)	120.74(7)
C(1)-N(1)-S(1)	118.02(5)	C(17)-C(12)-S(1)	119.38(6)
N(1)-C(1)-C(2)	110.67(7)	C(13)-C(12)-S(1)	119.86(6)
N(1)-C(1)-C(9)	109.51(6)	C(14)-C(13)-C(12)	119.33(8)
C(2)-C(1)-C(9)	108.06(6)	C(13)-C(14)-C(15)	121.02(8)
O(3)-C(2)-C(3)	121.31(8)	C(14)-C(15)-C(16)	118.60(8)
O(3)-C(2)-C(1)	118.66(7)	C(14)-C(15)-C(18)	121.05(9)
C(3)-C(2)-C(1)	120.03(7)	C(16)-C(15)-C(18)	120.34(9)
C(8)-C(3)-C(4)	119.65(7)	C(17)-C(16)-C(15)	121.24(8)
C(8)-C(3)-C(2)	122.29(7)	C(12)-C(17)-C(16)	119.05(8)

Tabelle 7.4: Kristalldaten und Strukturverfeinerung für **42**

Summenformel	$C_{17}H_{25}NO_3$	
Molekulargewicht	291.38	
Temperatur	293(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Monoklin	
Raumgruppe	P2(1)	
Gitterkonstanten	$a = 10.762(2)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 5.2340(10)$ Å	$\beta = 95.91(3)^\circ$
	$c = 15.409(3)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	$863.4(3)$ Å ³	
Z	2	
Dichte (berechnet)	1.121 Mg/m ³	
Absorptionskoeffizient	0.076 mm ⁻¹	
F(000)	316	
Kristallgröße	0.6 x 0.1 x 0.05 mm ³	
Gemessener Theta-Bereich	2.66 to 24.70°	
Indexgrenzen	-12 ≤ h ≤ 12, -6 ≤ k ≤ 6, -18 ≤ l ≤ 17	

Anhang

Gemessene Reflexe	5309
Unabhängige Reflexe	2934 [R(int) = 0.2152]
Vollständigkeit für Theta = 26.39°	99.8 %
Absorptionskorrektur	Keine
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²
Daten / Restraints / Parameter	2934 / 1 / 195
Goodness-of-fit on F ²	0.895
Endgültige R-Werte [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0984, wR2 = 0.2152
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.2459, wR2 = 0.2575
Absolute Strukturparameter	-1(6)
Max. / min. Restelektronendichte	0.229 and -0.276 e.Å ⁻³

Tabelle 7.5: Atomkoordinaten (x 10⁴) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter (Å² x 10³) für **42**. U(eq) wird definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U^{ij} Tensors.

	x	y	z	U(eq)
N(1)	1840(8)	379(15)	8334(5)	59(3)
O(1)	2077(9)	-3873(13)	8641(4)	70(2)
O(2)	2354(7)	-818(12)	9719(4)	60(2)
O(3)	2863(7)	-2464(13)	6477(5)	66(2)
C(1)	1666(11)	-62(17)	7382(6)	54(3)
C(2)	2876(11)	-750(20)	7026(6)	52(3)
C(3)	3985(12)	750(30)	7368(7)	79(4)
C(4)	5057(11)	560(20)	6805(7)	63(3)
C(5)	5977(11)	-1320(20)	6948(7)	65(3)
C(6)	6922(14)	-1440(30)	6343(10)	93(4)
C(7)	6938(17)	440(40)	5634(11)	118(7)
C(8)	6065(13)	2270(30)	5549(8)	79(4)
C(9)	5073(13)	2380(20)	6084(8)	82(4)
C(10)	1021(10)	2250(20)	6900(6)	59(3)
C(11)	782(13)	1880(20)	5933(7)	85(4)
C(12)	-187(10)	2900(20)	7282(7)	72(4)
C(13)	2127(10)	-1655(19)	8914(7)	50(3)
C(14)	2562(11)	-2709(19)	10422(6)	55(3)
C(15)	3720(10)	-4290(20)	10304(7)	68(3)
C(16)	1393(10)	-4290(20)	10482(6)	59(3)
C(17)	2868(14)	-950(20)	11239(6)	92(5)

Anhang

Tabelle 7.6: Bindungslängen [\AA] und Bindungswinkel [$^\circ$] für **42**.

N(1)-C(13)	1.404(11)	C(2)-C(1)-C(10)	112.0(8)
N(1)-C(1)	1.478(11)	O(3)-C(2)-C(3)	125.6(11)
O(1)-C(13)	1.235(11)	O(3)-C(2)-C(1)	118.4(10)
O(2)-C(13)	1.314(11)	C(3)-C(2)-C(1)	116.0(9)
O(2)-C(14)	1.468(11)	C(2)-C(3)-C(4)	113.2(9)
O(3)-C(2)	1.231(12)	C(5)-C(4)-C(9)	120.9(10)
C(1)-C(2)	1.508(14)	C(5)-C(4)-C(3)	121.7(11)
C(1)-C(10)	1.545(13)	C(9)-C(4)-C(3)	117.4(12)
C(2)-C(3)	1.481(15)	C(4)-C(5)-C(6)	117.5(11)
C(3)-C(4)	1.516(14)	C(5)-C(6)-C(7)	120.9(13)
C(4)-C(5)	1.396(15)	C(8)-C(7)-C(6)	119.2(13)
C(4)-C(9)	1.464(15)	C(7)-C(8)-C(9)	122.4(13)
C(5)-C(6)	1.450(17)	C(8)-C(9)-C(4)	118.9(12)
C(6)-C(7)	1.47(2)	C(11)-C(10)-C(12)	110.4(9)
C(7)-C(8)	1.34(2)	C(11)-C(10)-C(1)	113.6(9)
C(8)-C(9)	1.415(15)	C(12)-C(10)-C(1)	110.4(9)
C(10)-C(11)	1.498(13)	O(1)-C(13)-O(2)	129.3(9)
C(10)-C(12)	1.520(13)	O(1)-C(13)-N(1)	119.8(9)
C(14)-C(16)	1.516(14)	O(2)-C(13)-N(1)	110.8(8)
C(14)-C(15)	1.524(14)	O(2)-C(14)-C(16)	110.3(8)
C(14)-C(17)	1.568(14)	O(2)-C(14)-C(15)	110.1(8)
		C(16)-C(14)-C(15)	113.9(9)
C(13)-N(1)-C(1)	120.7(8)	O(2)-C(14)-C(17)	101.5(8)
C(13)-O(2)-C(14)	118.1(7)	C(16)-C(14)-C(17)	112.3(9)
N(1)-C(1)-C(2)	111.9(9)	C(15)-C(14)-C(17)	108.0(9)
N(1)-C(1)-C(10)	111.1(7)		

Tabelle 7.7: Kristalldaten und Strukturverfeinerung für **58**

Summenformel	$\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{NO}_3$	
Molekulargewicht	435.59	
Temperatur	130(2) K	
Wellenlänge	0.71073 \AA	
Kristallsystem	Orthorhombisch	
Raumgruppe	P2(1)2(1)2(1)	
Gitterkonstanten	$a = 10.542(2) \text{\AA}$	$\alpha = 90^\circ$

Anhang

	$b = 13.690(3) \text{ \AA}$	$\beta = 90^\circ$
	$c = 18.174(4) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	$2622.8(10) \text{ \AA}^3$	
Z	4	
Dichte (berechnet)	1.103 Mg/m^3	
Absorptionskoeffizient	0.070 mm^{-1}	
F(000)	944	
Kristallgröße	$0.13 \times 0.16 \times 0.33 \text{ mm}^3$	
Gemessener Theta-Bereich	1.86 to 28.36°	
Indexgrenzen	$-14 \leq h \leq 14, -18 \leq k \leq 18, -16 \leq l \leq 23$	
Gemessene Reflexe	17127	
Unabhängige Reflexe	6200 [R(int) = 0.0376]	
Vollständigkeit für Theta = 26.39°	96.2 %	
Absorptionskorrektur	Keine	
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F^2	
Daten / Restraints / Parameter	6200 / 0 / 437	
Goodness-of-fit on F^2	1.019	
Endgültige R-Werte [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0378, wR2 = 0.0759	
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.0558, wR2 = 0.0835	
Absolute Strukturparameter	-0.2(9)	
Max. / min. Restelektronendichte	0.156 and $-0.165 \text{ e.\AA}^{-3}$	

Tabelle 7.8: Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **58**. $U(\text{eq})$ wird definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U^{ij} Tensors.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
N(1)	7218(1)	7992(1)	1328(1)	26(1)
O(1)	8214(1)	7627(1)	-3(1)	27(1)
O(2)	5727(1)	7286(1)	2067(1)	31(1)
O(3)	7828(1)	7385(1)	2390(1)	27(1)
C(1)	6405(1)	8131(1)	692(1)	22(1)
C(2)	7077(1)	7779(1)	4(1)	20(1)
C(3)	6261(1)	7639(1)	-684(1)	19(1)
C(4)	6544(1)	8437(1)	-1240(1)	21(1)
C(5)	5636(2)	9147(1)	-1397(1)	26(1)
C(6)	5909(2)	9910(1)	-1876(1)	33(1)
C(7)	7081(2)	9959(1)	-2218(1)	36(1)

Anhang

C(8)	7984(2)	9247(1)	-2078(1)	33(1)
C(9)	7729(1)	8496(1)	-1586(1)	26(1)
C(10)	6472(1)	6584(1)	-978(1)	21(1)
C(11)	5657(2)	6399(1)	-1658(1)	30(1)
C(12)	6194(1)	5866(1)	-372(1)	24(1)
C(13)	7065(1)	5332(1)	-27(1)	26(1)
C(14)	6865(1)	4656(1)	593(1)	27(1)
C(15)	5749(2)	4650(1)	1015(1)	32(1)
C(16)	5597(2)	3999(1)	1591(1)	36(1)
C(17)	6546(2)	3343(1)	1766(1)	39(1)
C(18)	7661(2)	3346(1)	1364(1)	40(1)
C(19)	7824(2)	3997(1)	786(1)	34(1)
C(20)	5996(1)	9213(1)	594(1)	27(1)
C(21)	7137(2)	9883(1)	457(1)	36(1)
C(22)	6780(3)	10932(2)	258(2)	61(1)
C(23)	5215(2)	9537(2)	1256(1)	36(1)
C(24)	6816(1)	7520(1)	1942(1)	23(1)
C(25)	7734(2)	6742(1)	3043(1)	28(1)
C(26)	6812(2)	7163(2)	3603(1)	39(1)
C(27)	9084(2)	6762(2)	3338(1)	39(1)

Tabelle 7.9: Bindungslängen [\AA] und Bindungswinkel [$^\circ$] für **58**.

N(1)-C(24)	1.3571(19)	C(7)-C(8)	1.386(2)
N(1)-C(1)	1.4526(19)	C(8)-C(9)	1.389(2)
O(1)-C(2)	1.2166(16)	C(10)-C(12)	1.505(2)
O(2)-C(24)	1.2130(17)	C(10)-C(11)	1.527(2)
O(3)-C(24)	1.3552(17)	C(12)-C(13)	1.330(2)
O(3)-C(25)	1.4803(17)	C(13)-C(14)	1.475(2)
C(1)-C(2)	1.515(2)	C(14)-C(19)	1.399(2)
C(1)-C(20)	1.553(2)	C(14)-C(15)	1.405(2)
C(2)-C(3)	1.5297(19)	C(15)-C(16)	1.385(2)
C(3)-C(4)	1.517(2)	C(16)-C(17)	1.381(3)
C(3)-C(10)	1.556(2)	C(17)-C(18)	1.383(3)
C(4)-C(5)	1.394(2)	C(18)-C(19)	1.389(2)
C(4)-C(9)	1.402(2)	C(20)-C(23)	1.524(2)
C(5)-C(6)	1.391(2)	C(20)-C(21)	1.533(2)
C(6)-C(7)	1.385(2)	C(21)-C(22)	1.527(3)

Anhang

C(25)-C(28)	1.516(2)	C(11)-C(10)-C(3)	110.60(12)
C(25)-C(26)	1.520(2)	C(13)-C(12)-C(10)	124.66(14)
C(25)-C(27)	1.522(2)	C(12)-C(13)-C(14)	127.30(14)
		C(19)-C(14)-C(15)	117.72(15)
C(24)-N(1)-C(1)	122.19(12)	C(19)-C(14)-C(13)	119.53(14)
C(24)-O(3)-C(25)	120.60(11)	C(15)-C(14)-C(13)	122.74(14)
N(1)-C(1)-C(2)	109.83(11)	C(16)-C(15)-C(14)	120.89(16)
N(1)-C(1)-C(20)	112.36(12)	C(17)-C(16)-C(15)	120.54(17)
C(2)-C(1)-C(20)	109.78(12)	C(16)-C(17)-C(18)	119.54(17)
O(1)-C(2)-C(1)	121.52(13)	C(17)-C(18)-C(19)	120.38(16)
O(1)-C(2)-C(3)	121.63(13)	C(18)-C(19)-C(14)	120.91(16)
C(1)-C(2)-C(3)	116.84(11)	C(23)-C(20)-C(21)	112.26(15)
C(4)-C(3)-C(2)	110.09(11)	C(23)-C(20)-C(1)	109.66(14)
C(4)-C(3)-C(10)	114.35(11)	C(21)-C(20)-C(1)	111.80(12)
C(2)-C(3)-C(10)	108.44(11)	C(22)-C(21)-C(20)	114.02(17)
C(5)-C(4)-C(9)	118.67(14)	O(2)-C(24)-O(3)	126.61(13)
C(5)-C(4)-C(3)	120.25(13)	O(2)-C(24)-N(1)	125.14(14)
C(9)-C(4)-C(3)	121.05(13)	O(3)-C(24)-N(1)	108.22(12)
C(6)-C(5)-C(4)	120.72(15)	O(3)-C(25)-C(28)	108.73(13)
C(7)-C(6)-C(5)	120.09(15)	O(3)-C(25)-C(26)	110.71(13)
C(6)-C(7)-C(8)	119.81(15)	C(28)-C(25)-C(26)	112.52(14)
C(7)-C(8)-C(9)	120.38(15)	O(3)-C(25)-C(27)	102.05(12)
C(8)-C(9)-C(4)	120.30(14)	C(28)-C(25)-C(27)	111.50(15)
C(12)-C(10)-C(11)	112.00(13)	C(26)-C(25)-C(27)	110.82(15)
C(12)-C(10)-C(3)	109.14(12)		

8 Literaturverzeichnis

- ¹ A. Mancuso, S. Oudard, C. N. Sternberg, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **2007**, *61*, 176-185.
- ² Gerth, K., S. Pradella, O. Perlova, S. Beyer, and R. Müller, *J. Biotech.* **2003**, *106*, 233–253.
- ³ a) H. Reichenbach, K. Gerth, H. Irschik, B. Kunze, G. Höfle, *Trends Biotechnol.* **1988**, *6*, 115-121; b) *Myxobacteria II* (Hrsg.: M. Dworkin, D. Kaiser), **1993**, American Society for Microbiology, Washington.
- ⁴ a) R. Fudou, T. Iizuka, S. Yamanaka, *J. Antibiot.* **2001**, *54*, 149-152 und 153-156; b) B.A. Kundim, Y. Itou, Y. Sakagami, R. Fudou, T. Iizuka, S. Yamanaka, M. Ojika, *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 630-638.
- ⁵ T. Iizuka, R. Fudou, Y. Jojima, S. Ogawa, S. Yamanaka, Y. Inukai, M. Ojika, *J. Antibiot.* **2006**, *59*, 385-391.
- ⁶ M. Ojika, Y. Inukai, Y. Kito, M. Hirata, T. Iizuka, R. Fudou, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 126-133.
- ⁷ C.L. Biles, D.L. Lindsey, C.M. Liddell, *Crop Prot.* 1992 *11*, 225-228; X. Yan, W. Qin, L. Sun, S. Qi, D. Yang, Z. Qin, H. Yuan, *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *58* 2720-2725.
- ⁸ T. Anke, E. Thines, *Schriftenreihe der Deutschen Phytomedizinischen Gesellschaft e.V.* **2006**, *8*, 92-105.
- ⁹ *Amino Acids, Peptides and Proteins in organic Chemistry*, (Hrg. A. B. Hughes) **2009**, Wiley-VCH, Weinheim.
- ¹⁰ J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512-519.
- ¹¹ Y. Kawasaki, Y. Nozawa, K. Harada, *J. Chromatography* **2007**, *1160*, 246-253.
- ¹² a) Y.X. Bai, J. Bao, J. Ren, Z. Wang, *Science in China Series B, Chemistry* **2009**, *52*, 1345-1352; b) X.M. Clough, *Nat. Prod. Report* **1993**, *10*, 565-574; c) J. Gebauer, S. Arseniyadis, J. Cossy, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3425-3427.
- ¹³ *Drug Discovery from Nature* (Hrsg.: S. Grabley, R. Thiericke) **1999**, Springer, Berlin.
- ¹⁴ J. E. Coleman, R. V. Soest, R. J. Andersen, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1137-1141.
- ¹⁵ C. Tanaka, J. Tanaka, R. F. Bolland, G. Marriott, T. Higa, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3536-3542.
- ¹⁶ H. Ishiwata, T. Nemoto, M. Ojika, K. Yamada, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4710-4711.
- ¹⁷ J.S. Davies, *J. Peptide Science* **2003**, *9*, 471-501.
- ¹⁸ F. Sarabia, S. Chammaa, A.S. Ruiz, L.M. Ortiz, F.J.L Herrera, *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1309-1332.

-
- ¹⁹ B. Kunze, R. Jansen, F. Sasse, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiotics* **1995**, *48*, 1262-1266.
- ²⁰ a) P. Crews, L.V. Manes, M. Boehler, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2797-2800; b) F. Gala, M.V. D'Auria, S. De Marino, V. Sepe, F. Zollo, C.D. Smith, S.N. Keller, A. Zampella, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 51-56; c) T. Mark. Zabriskie, James A. Klocke, Chris M. Ireland, Andrew H. Marcus, Tadeusz F. Molinski, D. John. Faulkner, Changfu. Xu, Jon. Clardy *J. Am. Chem. Soc.* **1986** *108*, 3123-3124.
- ²¹ a) U. Eggert, R. Diestel, F. Sasse, R. Jansen, B. Kunze, M. Kalesse; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6478-6482; b) H. Waldmann, T.-S. Hu, S. Renner, S. Menninger, R. Tannert, T. Oda, H.-D. Arndt; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6473-6477.
- ²² T. Imaeda, Y. Hamada, T. Shioiri, *Tetrahedr. Lett.* **1994**, *35*, 591-594.
- ²³ W. R. Chan, W. F. Tinto, *J Org. Chem.* **1987**, *52*, 3091-3093.
- ²⁴ C. Tanaka, J. Tanaka, R. F. Bolland, G. Marriott, T. Higa, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3536-3542.
- ²⁵ M.V. D'auria, L. G. Paloma, L. Minale, A. Zampella, *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 121-123.
- ²⁶ a) H. Ishiwata, H. Sone, H. Kigoshi, K. Yamada, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4712-4713; b) R. Bai, D. G. Covell, C. Liu, A. K. Ghosh, E. Hamel, *J. Bio. Chem.* **2002**, *277*, 32165-32171.
- ²⁷ T. Shioiri, T. Imaeda, Y. Hamada, *Heterocycles* **1997**, *46*, 421-442.
- ²⁸ P.W. Ford, K.R. Gustafson, T.C. McKee, N. Shigematsu, L.K. Maurizi, L.K. Pannell, D.E. Williams, E.D. de Silva, P. Lassota, T.M. Allen, R. van Soest, R.J. Andersen, M.R. Boyd; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5899-5909.
- ²⁹ a) W. A. Bolhofer, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5459-5461; b) I. Sallay, F. Dutka, and G. Fodor, *Helv. Chim. Acta* **1954**, *37*, 778-785; c) S. H. Pines, S. Karady, M. Sletzinger, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1758-1761; d) M.Suzuki, T. Iwasaki, M.Miyoshi, K. Okumara, K. Matsunmoto, *J. Org. Chem.* **1973**, *33*, 3571-3575.
- ³⁰ K.E. Harding, L.N. Moreno, V.M. Nace, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2809-2812.
- ³¹ R.J. Lachicotte; M.A. Hines; C. L. Mazat; R.A. Taylor; C.F. Beam, *Synth. Comm.* **1990**, *20*, 63-69.
- ³² a) J.-P. Bosmans, J. Van der Eycken, M. Vandewalle, *Tetra. Lett.* **1989**, *30*, 3877-3880; b) R.A. Vishwakarma, S. Balachandran, A.I.D. Alanine, N.P.J. Stamford, F. Kiuchi, F.J. Leeper, A.R. Battersby, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 2893-2899.
- ³³ J. Singh, P, T. D. Gordon, WG. Earley, B.A. Morgan, *Tetra. Lett.* **1993**, *34*, 211-214.

-
- ³⁴ a) D.J. Krysan, *Tetra. Lett.* **1996**, *37*, 3303-3306; b) U. Schmidt, H. Griesser, A. Lieberknecht, J. Schmidt, T. Grather, *Synthesis* **1993**, *25*, 765-766.
- ³⁵ O. Hara, M. Ito, Y. Hamada, *Tetra. Lett.* **1998**, *39*, 5537-5540.
- ³⁶ T. Misaki, R. Nagase, K. Matsumoto, Y. Tanabe. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2854-2855.
- ³⁷ M. C. Bagley, R. T. Buck, S. L. Hind, Ch. J. Moody, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, *3*, 591-600.
- ³⁸ S. Caddick, N.J. Parr, M.C. Pritchard, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 6615-6626.
- ³⁹ a) H. Steinhagen, M. Reggelin, G. Helmchen, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2199-2202; b) *Metal-Catalyzed Cross Coupling Reactions* (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), **2004**, Wiley-VCH, Weinheim.
- ⁴⁰ *Transition Metals for Organic Synthesis* (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), **2004**, Wiley-VCH, Weinheim.
- ⁴¹ C. Amatore, A. Jutand, L. Mensah, G. Meyer, J.-C. Fiaud, J.-Y. Legros, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1185-1192.
- ⁴² D.R. Deardorff, K.A. Savin, C.J. Justman, Z.E. Karanjawala, J.E. Sheppeck II, D.C. Hager, N. Aydin, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3616-3622.
- ⁴³ a) U. Kazmaier, F.L. Zumpe, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 805-807; b) K. Krämer, U. Kazmaier, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8950-8953.
- ⁴⁴ J. Sprinz, G. Helmchen, *Tetra. Lett.* **1993**, *34*, 1769-1772.
- ⁴⁵ a) E. Keinan, M. Sahai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 648-650; b) E. Keinan, Z. Roth, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1769-1772.
- ⁴⁶ a) R. Tanikaga, T. X. Jun, A. Kaji, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1990**, 1185-1191; b) J. Tsuji, H. Ueno, Y. Kobayashi, H. Okumoto, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2573-2574.
- ⁴⁷ a) N. Vicart, J. Goré, B. Cazes, *Synlett* **1996**, 850.852; b) B.M. Trost, C.B. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3671-3686; c) B.M. Trost, C.B. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3687-3696.
- ⁴⁸ a) R. Prétôt, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 323-325; b) R. Prétôt, G.C. Lloyd-Jones, A. Pfaltz, *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1035.1040.
- ⁴⁹ U. Kazmaier, D. Stolz, K. Krämer, F.L. Zumpe, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1322-1329.
- ⁵⁰ a) G.C. Lloyd-Jones, S.C. Stephen, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2539-2549; b) G.C. Lloyd-Jones, *Synlett* **2001**, 161-183; c) B.M. Trost, R.C. Bunt, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 235-236; d) K. Fagnou, M. Lautens, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 26-47; e) G.C. Lloyd-Jones, S.C. Stephen, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 2321-2322.

-
- ⁵¹ B.M. Trost, E. Keinan, *Tetra. Lett.* **1980**, *21*, 2591-2594
- ⁵² J. C. Fiaud, J. L. Malleron, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 1159-1160.
- ⁵³ B. M. Trost, C. R. Self, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 468-473.
- ⁵⁴ E.-I. Negishi, R. A. John, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4098-4102.
- ⁵⁵ B. Åkermark, A. Jutland, *J. Organomet. Chem.* **1981**, *217*, C41-C43
- ⁵⁶ a) B. M. Trost, G. M. Schroeder, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6759-6760, b) B. M. Trost, G. M. Schroeder, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 174-184; c) S.-L. You, X.-L. Hou, L.-X. Dai, X.-Z. Zhu, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 149-151.
- ⁵⁷ a) M. Seto, J. L. Roizen, B. M. Stoltz, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6979-6982; b) E. Belanger, K. Cantin, O. Messe, M. Tremblay, J.-F. Paquin, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1034-1035.
- ⁵⁸ a) M. Braun, F. Laicher, T. Meier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3494-3498; b) M. Braun, T. Meier, *Synlett* **2005**, 2968-2972.
- ⁵⁹ a) X.-X. Yan, C.-G. Liang, Y. Zhang, W. Hong, B.-X. Cao, L.-X. Dai, X.-L. Hou, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6702-6704; b) W.-H. Zheng, B.-H. Zheng, Y. Zhang, X.-L. Hou, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7718-7719.
- ⁶⁰ B.-L. Lei, C.-H. Ding, Y.-F. Yang, Y.-L. Wan, X.-L. Hou, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18250-18251.
- ⁶¹ a) D.C. Behenna, B.M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 15044-15045; b) B.M. Trost, J. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2846-2847; c) E.C. Burger, J.A. Tunge, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1715-1726.
- ⁶² N. H. Sherden, D. C. Behenna, S. C. Virgil, B. M. Stoltz, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6972-6975.
- ⁶³ a) M. Braun, T. Meier, *Synlett*, **2006**, *5*, 661-676; b) U. Kazmaier, *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 317-328; c) *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg. I. Ojima) **2010**, John Wiley & Sons Inc.
- ⁶⁴ a) M. Pohlman, U. Kazmaier, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2631-2633; b) B. Mendler, U. Kazmaier, *Synthesis* **2005**, 2239-2245; c) U. Kazmaier, F. L. Zumpe, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4067-4076; d) M. Bauer, U. Kazmaier, *Recent Res. Devel. in Organic Chem.* **2005**, *9*, 49-69; e) U. Kazmaier, D. Stolz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3072-3075. f) U. Kazmaier, R. Grandel, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1833-1840; g) *The Chemistry of Metall Enolates*, (Hrsg.: J. Zabicky) **2009**, John Wiley & Sons Inc.
- ⁶⁵ T.W. von Geldern, C. Hutchins, J.A. Kester, J.R. Wu-Wong, W. Chiou, D.B. Dixon, T.J. Opgenorth, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 957-967.

-
- ⁶⁶ P. Wipf, C.P. Miller, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3604-3606.
- ⁶⁷ D. Hernández, G. Vilar, E. Riego, L.M. Cañedo, C. Cuevas, F. Albericio, M. Álvarez, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 809-811.
- ⁶⁸ B. Miossec, H. Rudyk, L. Toupet, R. Danion-Bougot, D. Danion, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 1833-1837.
- ⁶⁹ K. Makino, T. Goto, Y. Hiroki, Y. Hamada, *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 2816 – 2828; J.-P. Genêt, C. Pinel, S. Mallart, S. Juge, S. Thorimbert, J.A. Laffitte, *Tetrahedron Asymmetry* **1991**, *2*, 555 – 567.
- ⁷⁰ a) Dissertation F.L. Zumpe, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, **1999**; b) U. Kazmaier, F.L. Zumpe, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 805-807; c) U. Kazmaier, F.L. Zumpe, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *21*, 4067-4076.
- ⁷¹ M.W. Plath, H.-D. Scharf, G. Raabe, C. Krüger, *Synthesis* **1990**, 951-955.
- ⁷² a) B. Clapham, C. Spanka, K.D. Janda, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2173-2176; b) S.-H. Lee, B. Clapham, G. Koch, J. Zimmermann, K.D. Janda, *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 188-196; c) S.-H. Lee, B. Clapham, B. Koch, J. Zimmermann, K.D. Janda, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 511-514.
- ⁷³ D. A. Mitchison, *Nat. Med.* **1996**, *2*, 635-636.
- ⁷⁴ K. Shirai, M. Matsuoka, *J. Soc. Dyers and Colourists* **1998**, *114*, 368-374.
- ⁷⁵ H. Matsushita, S.-H. Lee, K. Yoshida, B. Clapham, G. Koch, J. Zimmermann, K.D. Janda, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4627-4629.
- ⁷⁶ Dissertation J. Deska, Universität des Saarlandes, **2007**.
- ⁷⁷ J.E. Nordlander, M.J. Payne, F.G. Njoroge, M.A. Balk, G.D. Laikos, V.M. Vishwanath, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4107-4111.
- ⁷⁸ Bindungslängen Referenz: 1,22 Å, aus *Handbook of Chemistry and Physics* (Hrsg.: D.R. Lide, 89th ed.) **2008**, CRC Press.
- ⁷⁹ Synthese gemäß U. Kazmaier, F.L. Zumpe, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *21*, 4067-4076.
- ⁸⁰ T. Steinmetzer, Y. Konishi, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1996**, *14*, 1677-1682.
- ⁸¹ K. Burgess, L. T. Liu, B. Pal, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4158-4763.
- ⁸² Anderson, J. C., Ford, J. G., Whiting, M. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3734-3748.
- ⁸³ *Handbook of Metathesis*, (Hrsg.: R.H. Grubbs) **2003**, Wiley-VCH.
- ⁸⁴ A.J. Mancuso, S.-L. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480-2482.
- ⁸⁵ W.S. Johnson, L. Werthemann, W.R. Bartlett, T.J. Brocksom, T.-T. Li, D.J. Faulkner, M.R. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 741-743.

- ⁸⁶ K. Burgess, L.D. Jennings, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6129-6139.
- ⁸⁷ a) R.J. Kazlauskas, A.N.E. Weissfloch, A.T. Rappaport, L.A. Cuccia, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2656-2665; b) K. Faber, S. Riva, *Synthesis* **1992**, 895-910.
- ⁸⁸ K.N. White, J.P. Konopelski, *Org. Lett.* **2005**; *7*, 4111-4112.
- ⁸⁹ A.G. Brown, M.J. Crimmin, P.D. Edwards, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 123-130.
- ⁹⁰ B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 522-524.
- ⁹¹ S. Maringanti, S. Yasmeen, D. Fischer, M.E. Maier *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6687-6771.
- ⁹² a) B.F. Bonini, M. Comes-Franchini, M. Fochi, F. Laboroi, G. Mazzanti, A. Ricci, G. Varchi *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8008-8013; b) Jeremy M. Travins, Matthew G. Bursavich, Daniel F. Veber, and Daniel H. Rich, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2725-2728.
- ⁹³ T. Werner, A.G.M. Barrett, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4302-4304.
- ⁹⁴ D.A. Evans, M.T. Bilodeau, M.M. Faul, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*; 2742-2753 (NMR).
- ⁹⁵ P.A. Harland, P. Hodge, W. Maughan, E. Wildsmith, *Synthesis* **1984**, 941-943 (NMR).
- ⁹⁶ J.A. Marshall, B.G. Shearer, S.L. Crooks, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1236-1245.
- ⁹⁷ H.M. Willemen, T. Vermonden, A.T.M. Marcelis, E.J.R. Sudhölter, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2329-2335.