

Untersuchungen zur Synthese von Macyranon A

Pd-katalysierte allylische Alkylierung von *o*-Hydroxyphenylketonen

Dissertation

zur Erlangung des Grades
des Doktors der Naturwissenschaften
der Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät III
der Universität des Saarlandes

vorgelegt von
Jeannette Marina Behr

Saarbrücken 2020

Die vorliegende Arbeit wurde von Februar 2016 bis August 2020 unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. U. Kazmaier am Institut für Organische Chemie I der Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät der Universität des Saarlandes angefertigt.

Tag des Kolloquiums:	17.12.2020
Dekan:	Prof. Dr. Jörn Walter
Berichterstatter:	Prof. Dr. Uli Kazmaier Prof. Dr. Andreas Speicher
Vorsitz:	Prof. Dr. Gregor Jung
Akad. Mitarbeiter:	Dr. Josef Zapp

Meiner Familie

Zusammenfassung

Der erste Teil dieser Doktorarbeit thematisiert die Totalsynthese des Naturstoffs Macyranon A, welcher aus dem Myxobakterium *Cystobacter fuscus* MCy9118 isoliert wurde und zu der Klasse der Proteasominhibitoren gehört. Der Naturstoff zeigt eine hohe inhibierende Wirkung gegenüber dem 20S-Proteasom der Hefe und besitzt eine besondere α',β' -Epoxyketon-Einheit, welche eine entscheidende Rolle für die biologische Aktivität des Naturstoffs spielt. Im Zuge dieser Arbeit konnte die Synthese des geschützten Tetrapeptids sowie der Aufbau der α',β' -Epoxyketon-Einheit *via* Epoxidierung mittels DMDO und anschließender DMP-Oxidation realisiert und Untersuchungen zur Spaltung der verwendeten Schutzgruppen unternommen werden.

Der zweiten Teil dieser Doktorarbeit beschäftigt sich mit der Palladium-vermittelten allylischen Alkylierung, welche eine hervorragende Möglichkeit der Modifizierung von Molekülen zur Bildung komplexerer Strukturen bietet. Die Reaktion zeichnet sich u. a. durch die Bildung neuer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen und beeindruckenden Enantioselektivitäten aus. Mit dem Einsatz von *o*-Hydroxyphenylketonen konnte ein neuer Vertreter der nicht-stabilisierten Nucleophile etabliert, deren Substratspektrum analysiert und Erkenntnisse zur Regioselektivität der Reaktion gewonnen werden.

Abstract

The first part of this work aims to develop a synthetic approach of Macyranon A, which was isolated from the myxobacterium *Cystobacter fuscus* MCy9118 and belongs of the class of proteasom inhibitors. The natural substance shows a high inhibitory effect against the 20S-proteasome of yeast and has a special α',β' -epoxyketone unit, which plays a decisive role in the biological activity of the natural substance. In the course of this work, the synthesis of the protected tetrapeptide and the subsequent assembly of the α',β' -epoxyketone unit via epoxidation by DMDO and subsequent DMP-oxidation could be realized and investigations on the cleavage of the protective groups used could be undertaken.

The second part of this work deals with the palladium-mediated allylic alkylation, which offers an excellent possibility to modify molecules to form more complex structures. The reaction is characterized, inter alia, by the formation of carbon-carbon-bonds and impressive enantioselectivities. With the use of *o*-hydroxyphenylketones, a new type of non-stabilized nucleophiles could be established, their substrate spectrum could be analyzed and insights into the regioselectivity of the reaction were gained.

Inhaltsverzeichnis

Teil A: Untersuchungen zur Synthese von Macyranon A

1	Einleitung	
1.1	Bedeutung der Wirkstoffentwicklung	1
1.2	Myxobakterien als Quelle neuer Naturstoffe	3
2	Kenntnisstand	
2.1	Das Ubiquitin-Proteasom als Target	5
2.1.1	Struktur und Funktion	5
2.1.2	Proteasom-Inhibitoren	7
2.2	Macyranone	11
2.2.1	Struktur	11
2.2.2	Biosynthese	12
2.2.3	Biologische Aktivität	14
2.3	Totalsynthesen von Epoxomicin	17
2.3.1	Totalsynthese von Epoxomicin nach Crew <i>et al.</i>	17
2.3.2	Totalsynthese von Epoxomicin nach Williams <i>et al.</i>	18
3	Ergebnisse und Diskussion	
3.1	Retrosynthetische Überlegungen	20
3.2	Synthese von Pseudo-Macyranon A	21
3.2.1	Synthese von Baustein A	21
3.2.2	Synthese von Baustein Pseudo-B	24
3.2.3	Synthese von Baustein C	25
3.2.4	Knüpfung der Bausteine zu Pseudo-Macyranon A	32
3.3	Synthese von Macyranon A	35
3.3.1	Synthese von Baustein B	35
3.3.2	Knüpfung der Bausteine zu Macyranon A	35
4	Zusammenfassung und Ausblick	40

Teil B: Pd-katalysierte allylische Alkylierung von *o*-Hydroxyphenylketonen

1	Einleitung	44
2	Kenntnisstand	
2.1	Die Pd-katalysierte allylische Substitution	48
2.1.1	Allgemeiner Mechanismus	48

2.1.2	Stereochemischer Verlauf von allylischen Substitutionen	49
2.1.3	Regiochemie der allylischen Substitution	53
2.1.4	Verwendung (Z)-konfigurierter Allylsubstrate unter Erhalt der Olefin-Geometrie	57
2.1.5	Memory-Effekt	60
2.1.6	Unterschiedliche Katalysatoren in der allylischen Substitution	63
2.2	Nicht-stabilisierte Nucleophile in der allylischen Substitution	65
2.2.1	Keton-Enolate	65
2.2.2	Carbonsäure-Derivate	68
3	Ergebnisse und Diskussion	
3.1	Aufgabenstellung	71
3.2	Synthese der Edukte	71
3.2.1	Synthese der Nucleophile	71
3.2.2	Synthese der Allylsubstrate	72
3.3	Erste Untersuchungen	73
3.4	Optimierung der Reaktionsparameter	74
3.4.1	Screening der Base	74
3.4.2	Screening des Metallsalzes	75
3.4.3	Screening des Liganden und der Abgangsgruppe	76
3.5	Substratspektrum der Reaktion	78
3.5.1	Aliphatische Allylsubstrate	78
3.5.2	Aromatische Allylsubstrate	79
3.6	Weitere Optimierungsversuche	81
3.7	Allylische Alkylierung mit alternativen Katalysatoren	84
4	Zusammenfassung und Ausblick	85
5	Experimenteller Teil	
5.1	Allgemeine Angaben	88
5.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften	90
5.3	Synthese der Verbindungen	93
6	Literaturverzeichnis	165

Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift	ds	<i>diastereoselectivity</i> (Diastereoselektivität)
abs.	absolut	d. Th.	der Theorie
ACP	Acyl-Trägerprotein-Domäne	EDC	1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid
AG	Abgangsgruppe	ee	<i>enantiomeric excess</i> (Enantiomerenüberschuss)
AMP	Adenosinmonophosphat	EE	Essigsäureethylester
Äq.	Äquivalent	Et	Ethyl
AT	Acyltransferase	<i>et al.</i>	et alii
Boc	<i>tert.</i> -Butyloxycarbonyl	Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl	GC	Gaschromatographie
ca.	circa	ges.	gesättigt
cat.	katalytische Mengen	HATU	1-[Bis(dimethylamino)-methylen]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-[4,5- <i>b</i>]-pyridinium-3-oxid-hexafluorophosphat
Cbz	Benzyloxycarbonyl	HBTU	3-[Bis(dimethylamino)methyl-iumyl]-3 <i>H</i> -benzotriazol-1-oxid-hexafluorophosphat
CoA	Coenzym A	HMPA	Hexamethylphosphorsäure-triamid
COD	1,5-Cyclooctadien	HOAt	3-Hydroxytriazolo-[4,5- <i>b</i>]pyridin
δ	chemische Verschiebung	HOBt	1-Hydroxy-7-azabenzotriazol
DC	Dünnschichtchromatographie	HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i> (Hochleistungsflüssigkeitschromatographie)
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid	HRMS	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i> (Hochauflösende Massenspektrometrie)
DCE	Dichlorethan	IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
DCM	Dichlormethan	<i>J</i>	Kopplungskonstante
DET	Weinsäurediethylester (Diethyltartrat)	KS	Ketosynthese
d.h.	das heißt		
DIBALH	Diisobutylaluminiumhydrid		
DIPA	Diisopropylamin		
DIPT	Diisopropyltartrat		
DMAP	4-Dimethylaminopyridin		
DMDO	Dimethyldioxiran		
DME	Dimethoxyethan		
DMF	<i>N,N'</i> -Dimethylformamid		
DMM	Dipropylenglycoldimethylether		
DMP	Dess-Martin-Periodinan		
DMSO	<i>N,N'</i> -Dimethylsulfoxid		
DNA	Desoxyribonukleinsäure		
dppe	1,2-Bis(diphenylphosphino)-ethan		
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)-ferrocen		
dr	<i>diastereomeric ratio</i> (Diastereomerenverhältnis)		

LC/MS	Flüssigchromatographie gekoppelt mit Massenspektrometer	THF	Tetrahydrofuran
LC-SPE-NMR	Flüssigchromatographie gekoppelt mit Festphasenextraktion und NMR	TMP	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin
LDA	Lithiumdiisopropylamid	TMS	Trimethylsilyl
LHMDS	Lithium-bis(trimethylsilyl)amid	u. a.	unter anderem
Lit.	Literatur	UP	Umkehrphase
mCPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure	UV	Ultraviolett
Me	Methyl	ÜM	Übergangsmetall
n. b.	nicht bestimmt	ü. N.	über Nacht
n. Chr.	nach Christus	v. Chr.	vor Christus
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin	VLCAD	<i>very-long chain acyl-CoA dehydrogenases</i> (sehr langkettige Acyl-CoA-Dehydrogenasen)
NMR	Kernresonanzspektroskopie (<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>)	w%	Gewichtsprozent
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy</i>	z. B.	zum Beispiel
NP	Nebenprodukt	° C	Grad Celsius
NRPS	nicht-ribosomale Peptidsynthetase		
Nu	Nucleophil		
PCP	Peptidyltransportprotein-Domäne		
PE	Petrolether		
PKS	Polyketidsynthase		
ppm	parts per million		
PyBOP	Benzotriazol-1-yl-oxy-tripyrrolidino-phosphonium-hexafluorophosphat		
quant.	quantitativ		
R	Rest		
R _f	Retentionsfaktor		
rs	<i>regioselectivity</i> (Regioselektivität)		
RT	Raumtemperatur		
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid		
TBDPS	<i>tert.</i> -Butyldiphenylsilyl		
TBHP	<i>tert.</i> -Butylhydroperoxid		
TBS	<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl		
<i>tert.</i>	tertiär		
TFA	Trifluoressigsäure bzw. Trifluoracetyl		

Teil A

Untersuchungen zur Synthese von

Macyranon A

Einleitung

1.1 Bedeutung der Wirkstoffentwicklung

Schon seit Anbeginn der menschlichen Zivilisation untersuchten die Menschen Mineralien sowie pflanzliche oder tierische Substanzen, um deren Wirkung zu entschlüsseln. Der Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM) wird nachgesagt, dass sie bereits zur Zeit des chinesischen „Urkaisers“ Sheng Nong um 2000 v.Chr. entstanden ist. Eine der ersten medizinischen Schriften der TCM ist das *Shennong Bencaojing (The Pharmacopoeia of Sheng Nong – a legendary emperor)*, deren Entstehungszeitraum zwischen 300 v. Chr. und 200 n. Chr. vermutet wird, und die viele Heil- und Arzneipflanzen beschrieben haben soll.^[1]

Trotz dieses erlangten Wissens über heimische Heilkräuter und Mineralien, war die Menschheit im Laufe der Geschichte mehreren verheerenden Krankheiten ausgesetzt. Eine der katastrophalsten Pandemien der Weltgeschichte stellt die Pest, auch als der Schwarze Tod bezeichnet, dar. Diese Infektionskrankheit wird durch das Bakterium *Yersinia pestis* ausgelöst und hat allein im 14. Jahrhundert mehr als 25 Millionen Menschenleben gekostet.^[2] Durch diverse „Pestpflanzen“, wie z.B. den Gemeiner Wachholder (*Juniperus communis*) oder die Schwarze Tollkirsche (*Atropa belladonna*), wurde in Kräuterbüchern der Schutz vor Ansteckung bzw. eine Behandlung gegen die Krankheit beschrieben.^[3] Jedoch konnte erst die Entwicklung von Antibiotika, wie z.B. Streptomycin, im 19. Jahrhundert ein erneutes Ausbrechen der Pest verhindern oder, in manchen Teilen der Welt, stark eindämmen (Abbildung 1.1).

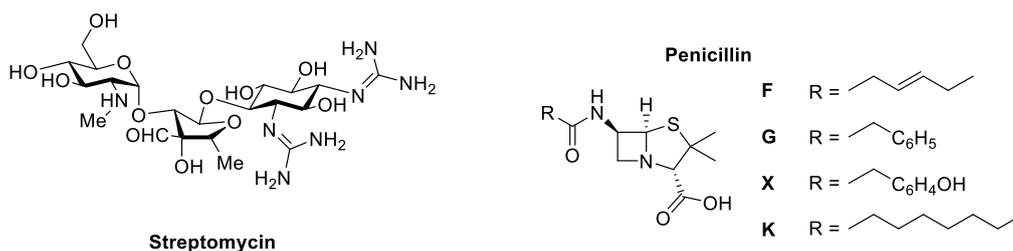


Abbildung 1.1: Zugelassenes Pest-Antibiotika Streptomycin und natürliche Penicilline.

Eine weitere Krankheit, welche durch ihre Infektiosität und Mortalität eine der gefährlichsten für den Menschen darstellt, sind die Pocken. Diese Viruserkrankung trat vermutlich schon 10.000 v. Chr. auf und kostete in den folgenden Jahrhunderten einigen Millionen Menschen das Leben. Die Ansteckung erfolgt über eine Tröpfcheninfektion durch die Pockenviren *Orthopoxvirus variolae* und verursacht u.a. Lähmungen, Erblindungen, Lungenentzündungen oder führt im schlimmsten Fall zum Tode. Durch den von Edward Jenner in den Jahren 1796 bis 1798 entwickelten Impfstoff gegen die Pocken, wurde der Krankheit nach und nach Einhalt geboten und der Begriff *vaccination* geprägt.^[4]

Einleitung

Im Jahre 1928 führte die Entdeckung von Alexander Fleming, dass *Penicillium* Schimmel eine Wirkung gegen *Staphylococcus* Bakterien zeigt, zu einer neuerlichen medizinischen Errungenschaft.^[5] Durch die Arbeit von Howard Florey und Ernst Chain, welche den Vorreiter der heutigen Biotechnologie darstellte, konnte 1944 das resultierende Antibiotikum Penicillin in größeren Mengen produziert werden und rettete damit vielen verwundeten Soldaten des zweiten Weltkriegs das Leben. In den nächsten Jahren gewann auch die klassische organische Synthese von Naturstoffen bzw. Naturstoffderivaten an Bedeutung. So lag der Fokus in den frühen 1930er in erster Linie auf dem Screening von natürlichen Produkten, der Isolierung der aktiven Substanzen, ihrer Synthese sowie der Prüfung auf deren Wirksamkeit, Effektivität und Sicherheit und der Zulassung auf dem Markt (Abbildung 1.2). Durch die kontinuierliche Forschung an neuen potenziellen Arzneimitteln wurden unter Verwendung von Kenntnissen der Molekular- und Zellbiologie auch rekombinante DNA-Produkte entwickelt.^[1] Ein bekanntes Beispiel stellt der Hepatitis B-Impfstoff dar, welcher unter dem Handelsnamen *Engerix B* vertrieben wird. Durch die heutigen Technologien wird neben der Identifizierung neuer Targets aus dem menschlichen oder nicht-menschlichen Genom, auch ein tieferes Verständnis für zelluläre Prozesse ermöglicht.

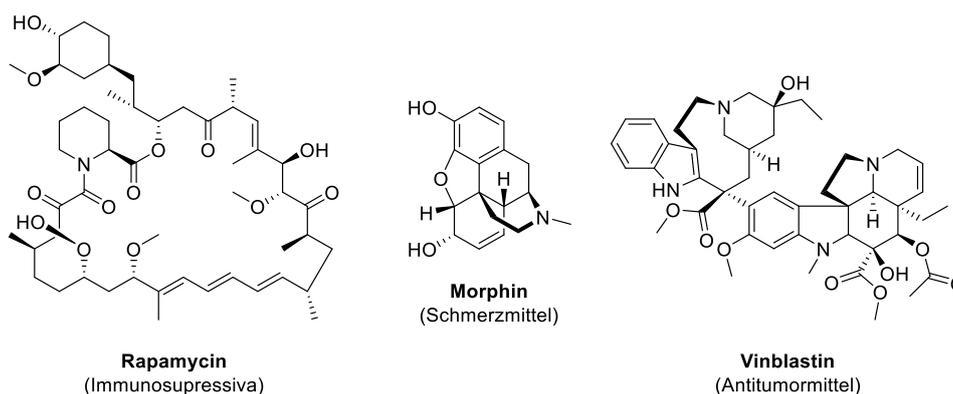


Abbildung 1.2: Durch Screening natürlicher Substanzen gewonnene Arzneimittel.

Trotz dieser herausragenden Errungenschaften und der Einführung neuer Technologien gibt es derzeit immer noch Krankheiten, welche bei vielen Menschen und Lebewesen zum frühzeitigen Tode führen. Eine der am häufigsten auftretenden Erkrankungen stellt hierbei Krebs dar. Im Jahr 2016 wurde bei 492.000 Menschen Krebs neu diagnostiziert. Die häufigste Krebsart bei Frauen ist Brustkrebs, während das höchste Erkrankungsrisiko bei Männern bei Prostatakrebs liegt. In den letzten Jahrzehnten wurde die Forschung zur Bekämpfung von Krebs stark vorangetrieben, sodass die Überlebensrate bei einigen Krebsarten drastisch erhöht werden konnte. Nichtsdestotrotz sind 2016 bis zu 105.000 Frauen und 124.000 Männer an ihrem Krebsleiden gestorben.^[6]

1.2 Myxobakterien als Quelle neuer Naturstoffe

Aufgrund der heutigen Statistiken über Krebs bzw. weitere tödliche Erkrankungen liegt der Fokus vieler Forschungen auf der Entdeckung neuer Wirkstoffe für den Einsatz als Therapeutika gegen die sowohl alten als auch neuen Leiden unserer Zeit. Als vielversprechende Quelle für solch neue Wirkstoffe dienen u. a. Myxobakterien. Myxobakterien sind Gram negative, stäbchenförmige Bodenbakterien (0.5 mm x 5 mm), welche Eigenschaften sowohl von einzelligen als auch mehrzelligen Organismen aufweisen. Neben den faszinierenden Fähigkeiten der Fortbewegung mittels Gleiten oder Kriechen über eine Oberfläche oder speziesspezifische Fruchtkörper zu bilden, verfügen Myxobakterien im Vergleich zu anderen Bakterien über ein sehr großes Genom (13 Mbp. bei *Sorangium cellulosum* vs. 4.6 Mbp. bei *E. coli*).^[7-9] Auf diesem Genom können sich riesige Multienzym-Assemblierungslinien, bestehend aus Polyketidsynthasen (PKS) und nicht-ribosomalen Polypeptidsynthetasen (NRPS), befinden. Durch diese Komplexe entsteht die Fähigkeit ein breites Band an Sekundärmetaboliten synthetisieren zu können (Abbildung 1.3).^[10-14]

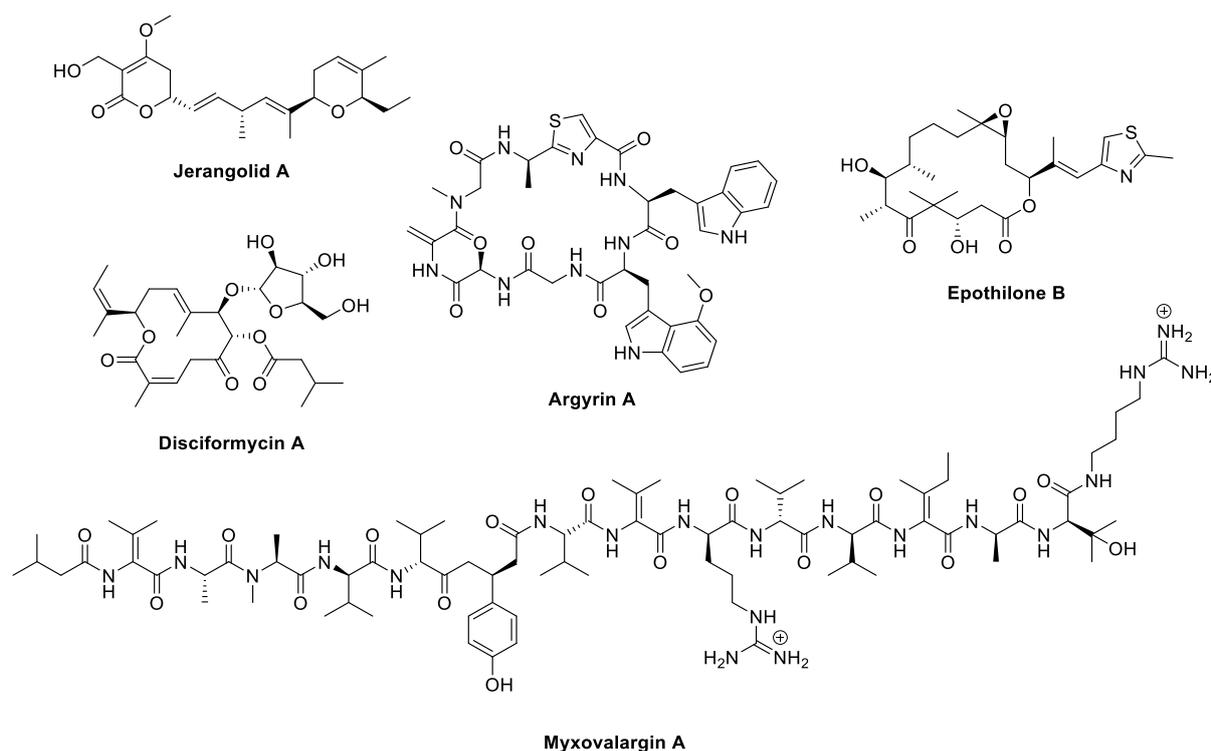


Abbildung 1.3: Aus Myxobakterien isolierte Sekundärmetabolite.

Im Arbeitskreis um R. Müller *et al.* konnte 2015, neben schon bekannten antibiotisch wirkenden Naturstoffen wie z.B. Althiomycin und Myxochelin A, eine neue Substanzklasse, die Macyranone, aus dem Myxobakterium *Cystobacter fuscus* isoliert werden (Abbildung 1.4).^[15] Diese linearen Peptide wurden auf ihre biologische Aktivität untersucht, wobei vor allem Macyranon A durch seine α,β -Epoxyketon-Kopfgruppe eine vielversprechende inhibierende Wirkung gegenüber den Parasiten *Trypanosoma brucei rhodesiense* und *Leishmania donovani* zeigt. Zusätzlich wurde die Inhibierung des

Einleitung

20S-Proteasoms der Hefe sowie des menschlichen konstitutiven Proteasoms und Immunproteasoms mit IC_{50} -Werten im nanomolaren Bereich nachgewiesen.

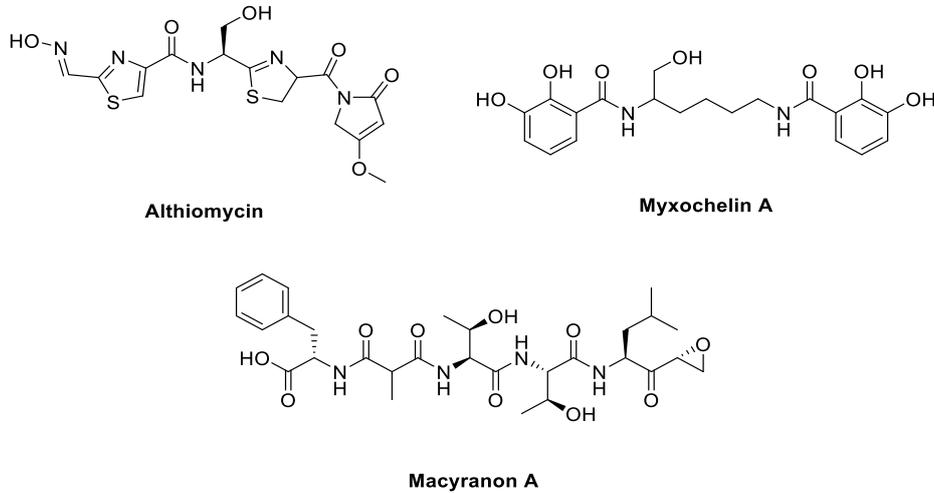


Abbildung 1.4: Einige aus dem Myxobakterium *Cystobacter fuscus* isolierte Naturstoffe.

Basierend auf diesen ersten biologischen Tests soll in dieser Arbeit eine Totalsynthese von Macyranon A entwickelt werden, welche es erlaubt den Naturstoff in einer ausreichenden Menge herzustellen, um damit weitere biologische Untersuchungen durchzuführen.

Kenntnisstand

2.1 Das Ubiquitin-Proteasom als Target

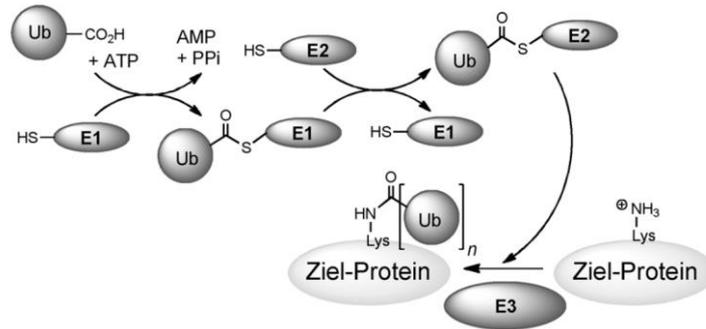
2.1.1 Struktur und Funktion

Seit vielen Jahren werden Forschungen bezüglich der Prävention sowie den Behandlungs- und Heilungsmethoden für diverse Krebsarten betrieben. Da die Entstehung einer Tumorerkrankung multifaktoriell bedingt ist, liegt der Fokus der Forschung verstärkt auf Untersuchungen bezüglich der Therapie von Krebspatienten. Neben der Chemo- und Strahlentherapie werden zusätzlich Medikamente zur wirksamen Behandlung von Krebs eingesetzt. Mögliche Angriffsziele der Wirkstoffe sind Zellzyklus-regulierende Proteine, HDAC-Enzyme oder beispielsweise das Ubiquitin-Proteasom-System.

Das Ubiquitin-Proteasom-System ist im Cytoplasma und in eukaryotischen Zellen des Menschen enthalten und spielt aufgrund seiner Aufgabe für die intrazellulären Prozesse eine entscheidende Rolle in unserem Körper. Neben dem Vorkommen im Menschen konnte das Ubiquitin-Proteasom-System auch in Insekten wie *Drosophila melanogaster*, diversen Pflanzen oder aber Vertebraten wie z.B. *Xenopus laevis* nachgewiesen werden. Darüber hinaus wurde das Proteasom-System sogar aus Bakterien (z.B. *Rhodococcus erythropolis*) oder Archaeen (z.B. *Thermoplasma acidophilum*) extrahiert.^[16] Durch die bahnbrechenden Arbeiten von J. D. Etlinger und A. L. Goldberg und den anschließenden Forschungen durch A. Ciechanover, A. Hershko und I. A. Rose konnte von 1977 bis heute die Struktur des Ubiquitin-Proteasom-Komplexes sowie seine Funktion innerhalb des menschlichen Körpers entschlüsselt werden.^[17,18] Ungefähr 90 % aller intrazellulärer Proteine werden von diesem Komplex prozessiert, modifiziert, aktiviert bzw. deaktiviert oder vollständig abgebaut, wodurch das Entfernen fehlerhafter Proteine aus dem Cytosol und dem endoplasmatischen Retikulum sowie die selektive Steuerung zellulärer Prozesse ermöglicht wird. Durch eine limitierte oder vollständige Proteolyse werden somit eine Vielzahl von Prozessen beeinflusst, u.a. die Zellzyklusregulation,^[19,20] die DNA-Reparatur^[21], die Apoptose^[22], Immunreaktionen sowie Entzündungsprozesse^[23,24] und die Gentranskription^[16].

Das Ubiquitin-Proteasom-System besteht aus zwei Untereinheiten, dem Ubiquitin-System und dem 26S-Proteasom. Innerhalb des Ubiquitin-Systems findet die Polyubiquitinierung statt, wodurch das Zielprotein durch eine Polyubiquitinkette markiert wird (Abbildung 2.1). Eine Ubiquitin-Einheit ist ein Protein, welches aus 76 Aminosäuren besteht. Während davon ausgegangen wurde, dass jede Ubiquitin-Einheit repetitiv an das Zielprotein geknüpft wird, gibt es mittlerweile mehrere Hinweise, dass auch eine vollständige Polyubiquitinkette übertragen werden kann.^[25,26]

Kenntnisstand



Schema 2.1: Mechanismus der Polyubiquitinierung.

Die enzymatische Kaskade beginnt, indem zunächst das Ubiquitin-Aktivierungs-Enzym E1 unter ATP-Verbrauch eine C-terminale Glycin-Einheit durch Adenylierung aktiviert, welche anschließend in einen Thioester überführt wird (Schema 2.1).^[27] In der darauffolgenden Umesterung wird durch das Ubiquitin-Konjugations-Enzym E2 ein Konjugat zwischen dem Ubiquitin und dem Enzym E2 gebildet. Die Ubiquitin-Ligase E3 steuert nun das Zielprotein an und katalysiert die Übertragung des aktivierten Ubiquitins an die ϵ -NH₂-Lysin-Seitenkette des Substratproteins, sodass eine kovalente Isopeptidbindung resultiert. Dieser Prozess wird mehrmals durchlaufen bis ein ausreichender Grad an Ubiquitinierung erreicht wurde, wobei die neue Isopeptidbindung ausgehend vom vorhergehenden Ubiquitin erzeugt wird. In diversen Forschungen konnte bereits gezeigt werden, dass mindestens vier Ubiquitin-Einheiten notwendig sind, um ein ausreichendes Abbausignal zu generieren.

Das markierte Protein wird anschließend im 26S-Proteasom, einem makromolekularen multikatalytischen Proteasenkomples, abgebaut. Die Kernstruktur des 26S-Proteasoms besteht aus einer zylinderförmigen 20S-Einheit, welcher aus vier aufeinander gestapelten α - und β -Ringen besteht (Abbildung 2.1).

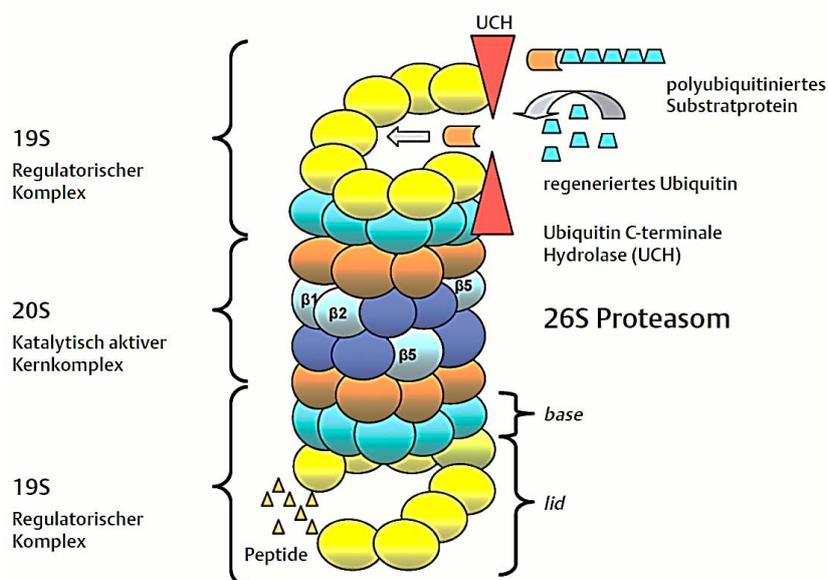
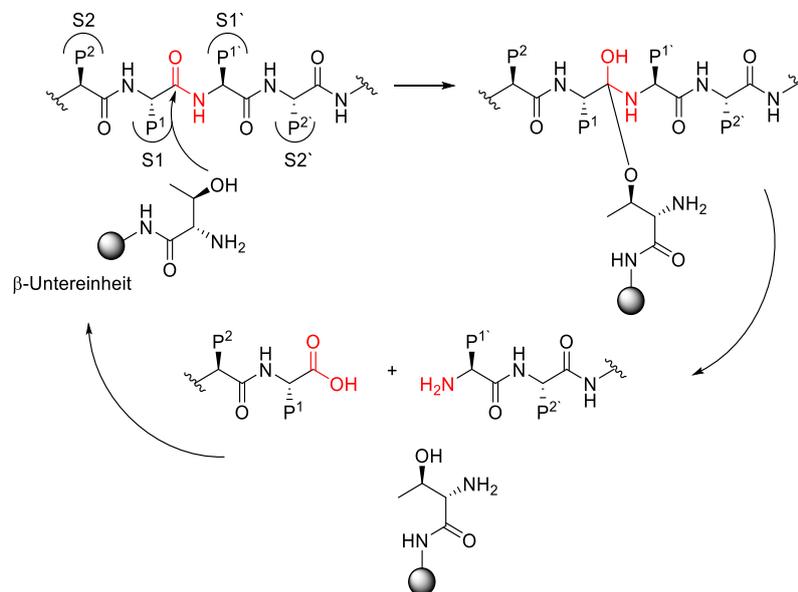


Abbildung 2.1: Struktur des 26S-Proteasoms.

Kenntnisstand

Dieser Ringe wiederum sind aus sieben unterschiedlichen Untereinheiten, unter welchen sich die aktiven Zentren befinden, aufgebaut. Beide Enden der 20S-Einheit sind mit Kappen, den sogenannten 19S-Regulationskomplexen, versehen. Diese 19S-Einheiten können in einen *base*-Subkomplex und einen *lid*-Subkomplex unterteilt werden. Die 19S-Regulationskomplexe weisen neben einer regulatorischen Funktion zusätzlich eine Substraterkennung durch Polyubiquitinbindestellen und Isopeptidase-Aktivitäten auf. Mit Hilfe von sechs unterschiedlichen ATPasen werden die Proteine entfaltet und ein Kanal innerhalb der α -Ringe der 20S-Einheit geöffnet, sodass die Proteine an die katalytischen Untereinheiten gelangen können. An diesen Untereinheiten liegen Chymotrypsin-ähnliche, Trypsin-ähnliche und Caspase-ähnliche proteolytische Aktivitäten.^[28,29] Bevor die Spaltung des Proteins an diesen katalytisch aktiven Untereinheiten stattfinden kann, muss zuerst die Polyubiquitinkette an der 19S-Einheit entfernt werden. Im Anschluss daran werden die Peptidbindungen durch den nucleophilen Angriff eines *N*-terminalen Threonins der aktiven Untereinheiten nacheinander gespalten (Schema 2.2).



Schema 2.2: Mechanistische Betrachtungen zur Proteinspaltung im 20S-Proteasom.

2.1.2 Proteasom-Inhibitoren

Neben den hoch regulatorischen Aufgaben, die das Ubiquitin-Proteasom-System übernimmt, spielt es darüber hinaus noch eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese und Pathophysiologie verschiedenster Erkrankungen. Daher ist es auch nicht verwunderlich, dass es als molekulare Basis für die Therapie vieler Krankheiten verwendet wird. Ursprünglich wurde noch stark daran gezweifelt, dass ein Target, welches auf unzählige Prozesse im Körper Einfluss nimmt und diese mit einer solch hohen Selektivität steuert, ein sinnvolles Angriffsziel für Chemotherapeutika bieten kann. Es wurde befürchtet, dass bereits geringe Veränderungen in der Protein-Homöostase zu signifikanten biochemischen Veränderungen führen könnten. Jedoch konnte bereits mit dem Proteasom-Inhibitor Argyrin nachgewiesen werden, dass eine proteasomale Aktivität ohne erhebliche cytotoxische Nebenwirkungen

Kennntnisstand

möglich ist. Durch Argyrin wird zudem die Konzentration des Cyclinkinase-Inhibitors p27^{kip1} stabilisiert, wodurch es zu einer selektiven Apoptose von Tumorzellen kommt.^[30] Ein weiterer begünstigender Faktor ist, dass Tumorzellen im Vergleich zu nichttransformierten Zellen eine höhere proteasomale Aktivität aufweisen. Grund hierfür ist der aktivere Metabolismus, erhöhter oxidativer Stress und die Wirkung von Cytokinen und Wachstumsfaktoren, sodass Tumorzellen empfindlicher auf Proteasom-Inhibitoren reagieren.^[31]

Es wurde ebenfalls demonstriert, dass Proteasom-Inhibitoren selbst bei Krebszellen, welche eine deutliche Resistenz gegenüber herkömmlichen Zytostatika und Bestrahlungen aufweisen, die Apoptose verursachen. Ein bekanntes Beispiel stellt der Proteasom-Inhibitor Bortezomib (PS-341) dar (Abbildung 2.2). Dieses Borsäuredipeptid wurde erstmals 1998 synthetisiert und zeigte neben einer geringen Toxizität eine hohe zytostatische Wirkung bei verschiedenen fortgeschrittenen und therapierefraktären Tumoren und Blutkrebserkrankungen sowie eine besonders starke und selektive Inhibierung des Proteasoms.^[32] Heute wird das Arzneimittel erfolgreich in der Krebstherapie eingesetzt.^[33]

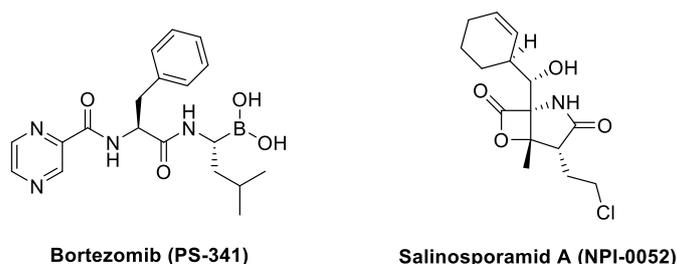


Abbildung 2.2: Struktur von Bortezomib und Salinosporamid A.

Im Jahre 2002 wurde aus den marinen Actinomyceten *Salinispora tropica* ein weiterer hochaktiver Proteasom-Inhibitor, Salinosporamid A (NPI-0052) isoliert und anschließend synthetisch hergestellt (Abbildung 2.2).^[34] Dieser Wirkstoff induziert selbst bei Bortezomib-resistenten Tumorzellen Apoptose und wird derzeit in klinischen Studien auf seine Wirkung gegenüber weiteren Tumorarten untersucht. Des Weiteren konnte eine entzündungshemmende Wirkung für Proteasom-Inhibitoren nachgewiesen werden. Hierzu gehören z.B. induzierte Entzündungen des Dickdarms und der Bauchspeicheldrüse bei Nagern sowie Entzündungsreaktionen im Rahmen eines Schlaganfalls oder bei einer Sepsis.^[16] Weitere experimentelle Studien weisen zudem darauf hin, dass Proteasom-Inhibitoren wichtige Immunfunktionen von humanen dendritischen Zellen und T-Lymphozyten hemmen.^[35,36] Sollte dies sich auch in klinischen Studien bewähren, könnte ihr Einsatzbereich erweitert und diese als Immunsuppressiva bei Transplantationen und innerhalb der Therapie von Autoimmunerkrankungen verwendet werden.

In den letzten Jahrzehnten wurden immer mehr Substanzklassen identifiziert, welche das Ubiquitin-Proteasom-System beeinflussen und inhibieren. Dazu zählen zum einen aus der Natur isolierte Stoffe, wie z.B. oxygenierte Steroide oder auf einem Chroman-Gerüst basierende Substanzen (Abbildung 2.3). Aber auch bei Vertretern anderer Substanzklassen wie z.B. Peptid-Aldehyden, Boronsäuren,

Kennntnisstand

Epoxyketonen, Vinylsulfonen und cyclische Peptiden konnte eine biologische Aktivität gegenüber dem Proteasom nachgewiesen werden. Bei vielen dieser Substanzklassen wurde bereits der Wirkmechanismus entschlüsselt. Im Falle der Boronsäuren konnte gezeigt werden, dass diese im Vergleich zu den Peptid-Aldehyden eine bis zu 100-fach vergrößerte inhibierende Wirkung aufweisen. Die Boronsäure bildet hierbei mit dem 20S-Proteasom ein nichtkovalentes tetraedrisches Intermediat, wobei die p-Orbitale des Lewis-aciden Boratoms mit dem freien Elektronenpaar am N-terminalen Threonin-OH wechselwirken (Schema 2.3, A). Durch eine Salzbrücke zwischen der Boronsäure und der Aminogruppe wird eine zusätzliche Stabilisierung erhalten.^[37] Boronsäuren werden daher auch als reversible Inhibitoren, deren Peptidkomplexe im Vergleich zu den Peptid-Aldehyden mehrere Stunden stabil sind, beschrieben. Neben der unvergleichlich hohen Affinität zum 20S-Proteasom und dem Vorteil, dass Cystein-Proteasen durch die schwache Schwefel-Bor-Wechselwirkung nicht beeinflusst werden, konnte wie bereits erwähnt u.a. Bortezomib erfolgreich als Antitumormittel in der Therapie von Krebserkrankungen etabliert werden.

Eine weitere vielversprechende Substanzklasse stellen Peptid-basierte Epoxyketone dar. Diese sind aus zwei bis vier Aminosäuren, von denen meistens eine Threonin oder Serin darstellt, sowie aus einer Epoxyketon-Einheit aufgebaut.

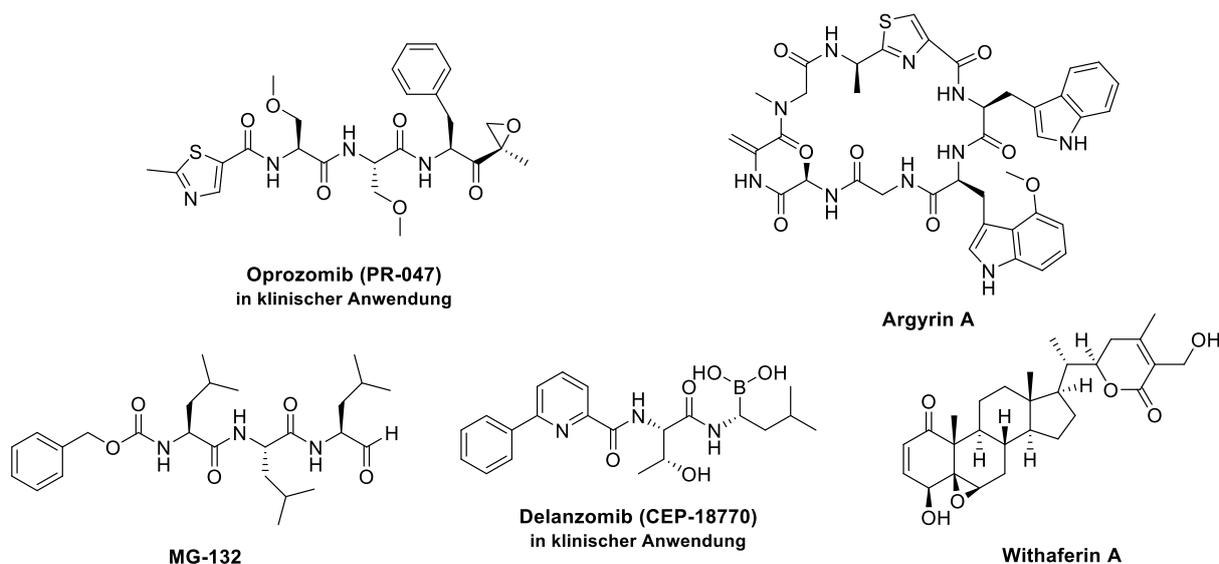
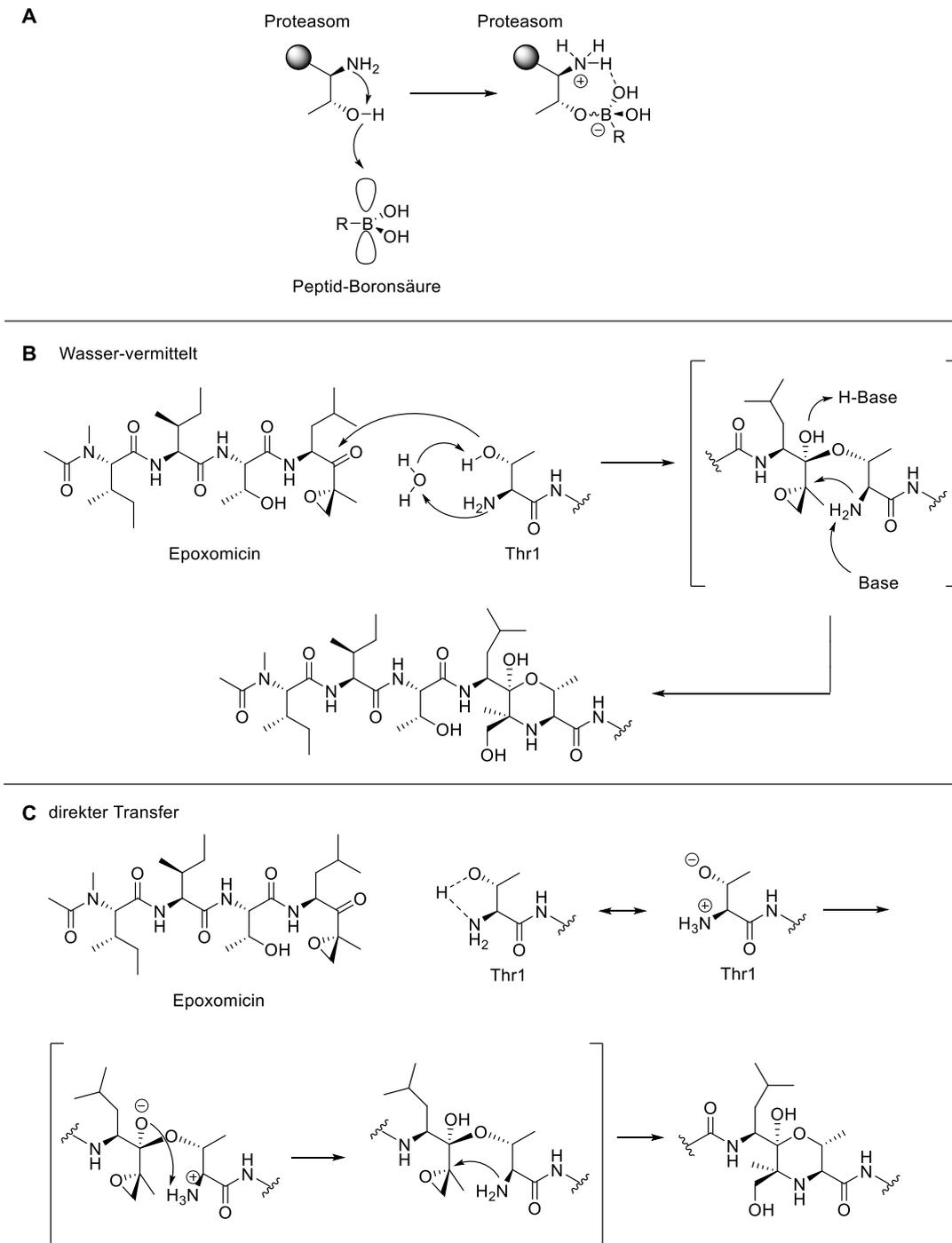


Abbildung 2.3: Beispiele von einigen Proteasom-Inhibitoren unterschiedlicher Substanzklassen.

Die Epoxyketone sind hierbei hochkonserviert, da die Konfiguration des Epoxids eine entscheidende Rolle bei der biologischen Aktivität darstellt. Einer der bekanntesten Vertreter dieser Substanzklasse ist der Sekundärmetabolit Epoxomicin, welcher 1992 erstmals aus einem Actynomyceten (Q996-17) isoliert wurde.^[38] Die inhibierende Wirkung beruht hierbei auf der irreversiblen Bildung eines Morpholinadduktes, wobei es im Gegensatz zu einigen anderen Proteasom-Inhibitoren keine nichtproteasomalen Proteasen hemmt. Der Ablauf der Inhibierung konnte über die Kristallstruktur des Komplex aus dem 20S-Proteasom der Hefe (*Saccharomyces cerevisiae*) mit Epoxomicin näher bestimmt werden.^[39] Epoxomicin wechselwirkt bevorzugt mit der Chymotrypsin-ähnlichen

Kenntnisstand

Untereinheit, wobei zwei unterschiedliche Wege für die Anlagerung diskutiert wurden. Die erste Möglichkeit besteht darin, dass Wasser als Säure-Base-Katalysator fungiert und die beiden Heteroatome, Thr1-O und Thr1-N, in der Threonin-Seitenkette miteinander verbrückt (Schema 2.3, B). Dies führt zur Aktivierung der Thr1-OH-Gruppe, sodass der nucleophile Angriff an der Carbonylgruppe des Epoxomicin erfolgt. Als Alternative schlugen Zhan *et al.* nach quantenmechanischen Berechnungen vor, dass der Mechanismus ohne die Einwirkung von Wasser verläuft (Schema 2.3, C).^[40]



Schema 2.3: **A:** Wirkmechanismus der Boronsäuren; **B:** Wasser-katalysierter Wirkmechanismus von Epoxomicin; **C:** direkter Wirkmechanismus von Epoxomicin.

Kennntnisstand

Den ersten Schritt stellt hierbei die direkte Aktivierung des Thr1-OH durch einen Protonentransfer von Thr1-OH zu Thr1-NH₂ dar, wodurch ein Zwitterion ausgebildet und die Nucleophilie der Hydroxygruppe des Threonins erhöht wird. Im nächsten Schritt erfolgt der Angriff des Zwitterions an der Carbonylgruppe des Epoxomicins sowie der Ladungsausgleich durch die Deprotonierung von Thr1-NH₃⁺. Im Anschluss wird das Epoxid durch eine intramolekulare Cyclisierung unter Inversion des C2-Atoms im Epoxomicin geöffnet. Dieser Schritt wird durch zwei unterschiedliche Aktivierungen begünstigt. Zum einen wird das Epoxid durch eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Thr1-NH₂ und dem Epoxid aktiviert. Zum anderen kommt es durch die Nähe des Ser129 zur nucleophilen Aktivierung des Thr1-NH₂. Das Morpholinaddukt wird im letzten Schritt durch eine *exo*-tet-Cyclisierung zum Sechsring gebildet. Die alternative *endo*-tet-Cyclisierung zum Siebenring, die über die weniger gehinderte Stelle erfolgen könnte, ist nach den Baldwin-Regeln benachteiligt.

Die hohe Spezifität des Epoxomicin für das 20S-Proteasom kann mit eben dieser Morpholin-Addukt-Bildung erklärt werden. Proteasen, wie beispielsweise Cystein- oder Serin-Proteasen, besitzen keine N-terminale Aminosäure, die ein solches Morpholin-Addukt ausbilden könnte. Des Weiteren wurde beobachtet, dass eine Konfigurationänderung am Epoxid eine deutlich verringerte Aktivität des Epoxomicins zur Folge hat.

2.2 Macyranone

2.2.1 Struktur

Das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) mit seinen Standorten in Braunschweig, Hannover und Saarbrücken beschäftigt sich seit 1965 mit der Infektionsforschung und der Entwicklung neuer Wirkstoffe gegen bakterielle und virale Erkrankungen. Eine seit einigen Jahren erfolgreiche Methode zur Entdeckung neuer aktiver Substanzen ist das Naturstoff-Screening mittels LC-SPE-NMR. Durch diesen Ansatz konnten Müller *et al.* mehrere neue Naturstoffe mit ungewöhnlichen Strukturen, wie z.B. Jahnellamide, Hyalacheline und Cystomanamide, isolieren.^[41-43]

Im Jahre 2015 wurde mit dieser Methode eine weitere neue Substanzklasse, die Macyranone A – F, aus dem Myxobakterium *Cystobacter fuscus* MCy9118 isoliert und charakterisiert.^[15,44] Diese sechs linearen Tetrapeptide bestehen aus drei Aminosäure-Bausteinen, sowie einer Methyl-Malonsäure-Einheit und einer chemisch modifizierten Aminosäure am Kopfende (Abbildung 2.4).

Kennntnisstand

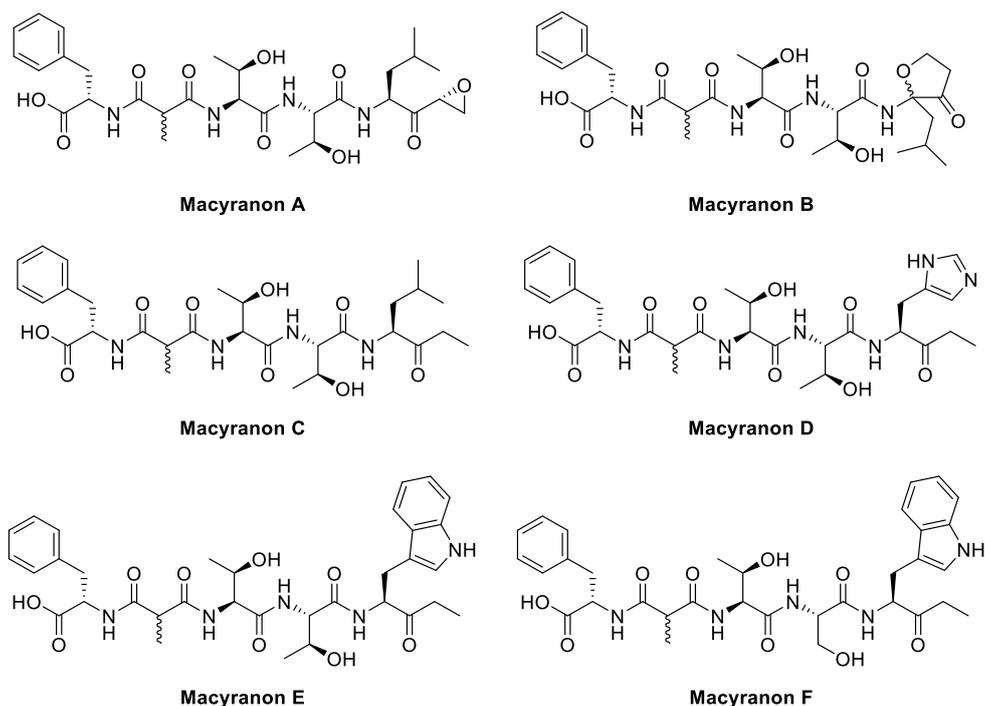


Abbildung 2.4: Struktur der Macyranone A – F.

Alle Macyranone enthalten einen identischen Dipetid-Baustein, welcher aus L-Phenylalanin, Methylmalonsäure und L-Threonin aufgebaut ist, und eine weitere natürliche bzw. unnatürliche Aminosäure sowie eine modifizierte Kopfgruppe. Macyranon A weist hierbei die nicht-proteinogene Aminosäure *L-allo*-Threonin sowie eine sehr interessante α',β' -Epoxyketon-Kopfgruppe auf. Bei Untersuchungen zu ähnlichen Naturstoffen, welche ebenfalls ein α',β' -Epoxyketon in ihrer Struktur aufweisen, konnten erste Rückschlüsse auf deren Biosynthese gezogen und eine Proteasom-Inhibierung nachgewiesen werden. So zeigte z. B. Eponemycin gegenüber den menschlichen Krebszelllinien B16-F10 und HCT-116 sehr gute IC_{50} -Werte von $0.0017 \mu\text{g/mL}$ und $0.0097 \mu\text{g/mL}$.^[45] Macyranone B – E enthalten ebenfalls die unnatürliche Aminosäure *L-allo*-Threonin, wohingegen im Falle von Macyranon F an dieser Stelle ein L-Serin eingebaut ist. Die Kopfgruppe von Macyranon B besteht aus einer Furanon-ähnlichen Einheit, welche biosynthetisch aus dem α',β' -Epoxyketon hervorgeht. Macyranon C enthält ein aus der AS L-Leucin entstandenes Keton, wohingegen die übrigen Vertreter dieser Substanzklasse ein Keton-Baustein ausgehend von L-Histidin bzw. L-Tryptophan enthalten.

2.2.2 Biosynthese

Wie die Struktur der Macyranone vermuten lässt, werden diese über ein PKS-NRPS-Hybrid-System synthetisiert. Die benötigten Bausteine für die Biosynthese sind die bereits beschriebenen Aminosäure sowie Methylmalonyl-CoA und Malonyl-CoA. Zur genaueren Aufklärung wurde mit dem bioinformatischen Vorhersage-Tool *antiSMASH 2.0* gearbeitet, wodurch ein PKS/NRPS-Gencluster (*myn*) identifiziert werden konnte (Schema 2.4). Dieses Gencluster besteht aus acht offenen Leserastern

Kenntnisstand

MynA bis MynH, welche 70 % des Gesamtclusters ausmachen (Tabelle 2.1), wobei sich die katalytische Domäne, bestehend aus MynD und MynE, aus drei NRPS-Modulen und einem PKS-Modul aufbaut. Gene, welche keine Vorhersage über PKS oder NRPS-Domänen lieferten, wurden mit Hilfe des BLAST-Algorithmus gegen eine nicht-redundante NCBI-Datenbank analysiert.

Tabelle 2.1: Hergeleitete Funktionen der Proteine MynA bis MynH.

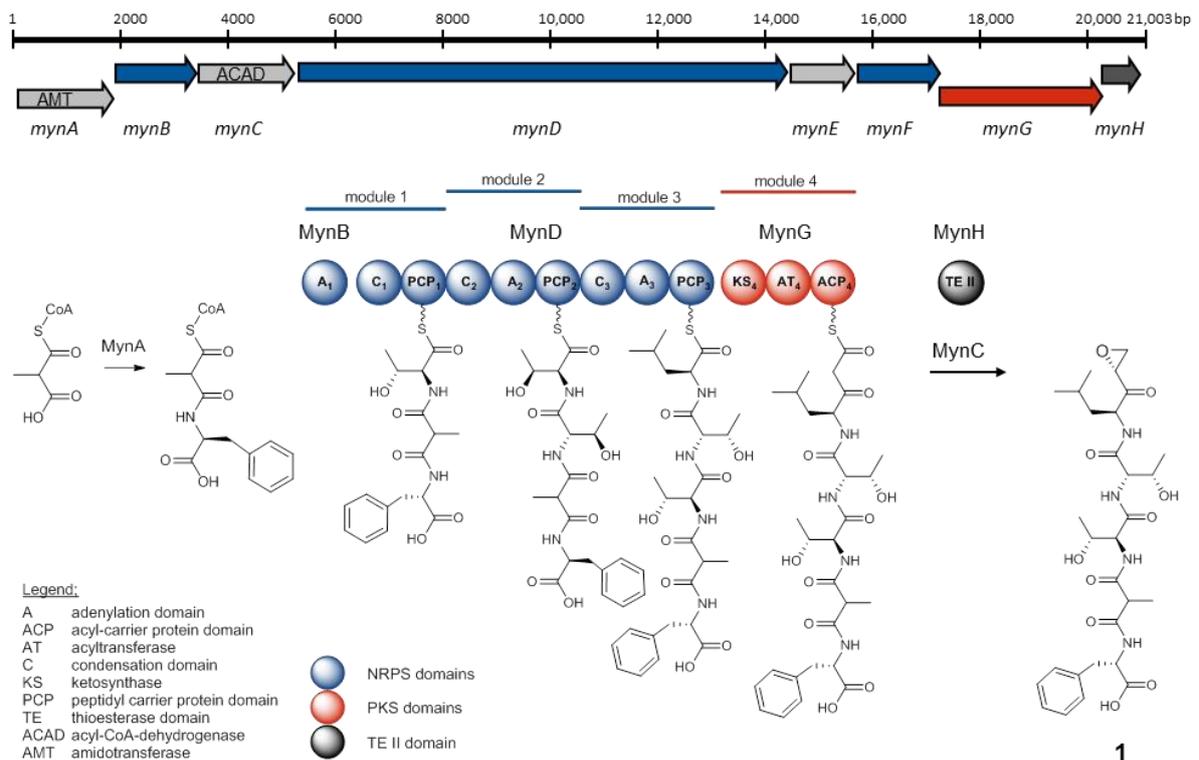
Protein	vermutete Funktion
MynA	Amidotransferase
MynB	eigenständige A1 _{Thr} -Domäne
MynC	Acyl-CoA dehydrogenase
MynD	NRPS (C-PCP, C-A2 _{Thr} -PCP, C-A3 _{Leu} -PCP)
MynE	eigenständige A4 _{His} -Domäne
MynF	Transporter
MynG	PKS (KS-AT-ACP)
MynH	Typ II Thioesterase

Die entschlüsselten Bausteine der Macyranone lassen darauf schließen, dass die Zusammensetzung nicht über eine typische *N*- zu *C*-terminaler Biosynthese erfolgt. Viel mehr liegt die Vermutung nahe, dass die Biosynthese bei Threonin startet und die anschließende Knüpfung von Phenylalanin und Methylmalonyl-CoA über einen alternativen Weg stattfindet. MynA dient hierbei als Amidotransferase, d.h. durch das Protein wird über ein AMP-Intermediat eine Amidbindung zwischen Methylmalonsäure und dem Aminodonor L-Phenylalanin gebildet. Im Anschluss daran folgt die eigenständige Adenylierungsdomäne MynB mit einer Threoninsubstrat-Spezifität. In diesem Schritt wird die zweite Amidbindung zwischen dem Methylmalonsäure-L-Phenylalanin-Baustein und L-Threonin gebildet. Der nächste Schritt der Biosynthese findet in den beiden Modulen des MynD-Proteins statt. Dieses Protein besteht aus drei NRPS-Domänen, wobei neben der Kondensierungsdomäne und der Peptidyltransportprotein-Domäne (PCP) des ersten Moduls zwei weitere Domänen vorliegen. In diesen beiden Modulen zeigen die Adenylierungsdomänen eine Threonin- bzw. Leucinsubstrat-Spezifität, was den Einbau von L-allo-Threonin und L-Leucin bei Macyranon A erklären. Da jedoch einige der Macyranone anstelle des L-Leucin ein L-Histidin oder L-Tryptophan aufweisen, wird vermutete, dass MynF als eigenständige Adenylierungsdomäne mit Histidinsubstrat-Spezifität eine Alternative für das Modul 3 darstellt. Um Macyranon A biosynthetisch zu vervollständigen, muss nun aus dem L-Leucin das α,β' -Epoxyketon generiert werden. Der genaue Ablauf der Epoxid-Bildung konnte noch nicht aufgeklärt werden, jedoch wurden von Müller *et al.* zwei Vermutungen aufgestellt.

Die erste Möglichkeit besteht darin, dass dieser Schritt durch das Protein MynG realisiert wird. MynG stellt eine Polyketidsynthase (PKS) dar, welche für die Knüpfung des C-terminalen Coenzym A (CoA) zuständig ist. Durch die am Ende des Myn-Gencluster befindliche Typ II Thioesterase-Domäne MynH,

Kenntnisstand

welche sich im Gegensatz zu Typ I Thioesterasen darin unterscheidet, dass sie Intermediate von jedem Modul im Komplex entfernen können, wird das Peptid abgespalten und die Epoxyketon-Einheit letztendlich vollständig gebildet. Im Vergleich zu den Biosynthesen der Epoxyketon-Naturstoffe Epoxomicin und Eponomycin, enthält das Gencluster von Macyranon A weder ein Gen, welches ein CYP P450-Enzym kodiert, noch eine C-Methyltransferase-Domäne am Ende des PKS-Moduls, wodurch hierbei kein substituierter Epoxyring gebildet wird.



Schema 2.4: Gencluster von Myxobakterium *Cystobacter fuscus* Mcy9118 sowie hergeleiteter Biosyntheseweg von Macyranon A.

Die zweite Option entstand durch die hohe Ähnlichkeit von MynC mit sehr langkettigen Acyl-CoA-Dehydrogenasen (VLCAD), die aus Säugetieren isoliert wurden. Die VLCAD sind verantwortlich für die α,β -Dehydrierung von Konjugaten aus langkettigen Fettsäuren und Acyl-CoA, wobei bereits gezeigt wurde, dass durch Acyl-CoA-Dehydrogenasen eher CoA-Ester als freie Fettsäuren umgesetzt werden. Anhand dieser Kenntnisse wurde ein alternativer Weg vorgeschlagen, wobei ein Acyl-Trägergebundener Reduktionsmechanismus stattfindet. Dieser ähnelt einem durch Reduktasedomänen katalysierter Mechanismus, welcher unter Beteiligung der Acyl-CoA-Dehydrogenase MynC abläuft. Die Abspaltung der Kette erfolgt entweder spontan oder durch die eigenständige Thioesterase MynH.

2.2.3 Biologische Aktivität

Macyranon A zeigt von allen isolierten Macyranonen die höchste biologische Aktivität (Tabelle 2.2). Das α,β' -Epoxyketon inhibiert die Chymotrypsin-ähnliche (CT-L) Aktivität des 20S-Proteasom der

Kenntnisstand

Hefe mit einem IC_{50} von 6 nM. Gegenüber der Trypsin-ähnlichen (T-L) Aktivität konnte ein IC_{50} -Wert von 400 nM nachgewiesen werden, wohingegen die Caspase-ähnliche (C-L) Aktivität nicht inhibiert wurde. Die ebenfalls getesteten Macyranone B, D und E zeigten bis zu einer Konzentration von 10 μ M keine inhibierende Wirkung gegenüber dem 20S-Proteasom der Hefe.

Tabelle 2.2: Biologische Aktivität von Macyranon A und Epoxomycin.

Bioaktivitätstest	Macyranon A IC_{50} [μ M]	Epoxomycin IC_{50} [μ M]
20S-Proteasom (Hefe)	0.006	n. b.
konstitutives Proteasom (Mensch)	0.021	n. b.
Immunoproteasom (Mensch)	0.015	n. b.
<i>Trypanosoma brucei rhodesiense</i>	1.55	n. b.
<i>Leishmania donovani</i>	0.22	n. b.
<i>Plasmodium falciparum</i>	41.6	n. b.
HCT-116	29.2	0.0028
THP-1	38.3	0.0116

Zusätzlich wurde Macyranon A auf Aktivität bezüglich dem humanen konstitutiven Proteasom sowie dem Immunoproteasom getestet. Die IC_{50} -Werte liegen im niederen nanomolaren Bereich von 21 nM und 15 nM. Überraschenderweise lag die biologische Aktivität gegenüber den humanen Krebszelllinien HCT-116 (Dickdarm) und THP-1 (Leukämie) im Vergleich zu den biologischen Aktivitäten von Epoxomycin in einem weniger aktiven Bereich. Die IC_{50} -Werte von Macyranon A wiesen hierbei eine um den Faktor 10^4 niedrigere Aktivität auf.^[15]

Des Weiteren wurde das α,β' -Epoxyketon auf eine mögliche Wirkung gegenüber Parasiten getestet. Hierbei konnte eine schwache inhibierende Wirkung gegenüber den Parasiten *Trypanosoma brucei rhodesiense* und *Plasmodium falciparum* mit IC_{50} -Werten von 1.55 μ M und 41.6 μ M nachgewiesen werden. *Trypanosoma brucei rhodesiense* verursacht die Schlafkrankheit, auch afrikanische Trypanosomiasis genannt, wohingegen der Parasit *Plasmodium falciparum* der Krankheitserreger für die lebensgefährliche Malaria tropica darstellt. Gegenüber extrazellulär gewachsene Amastigoten von *Leishmania donovani*, welche Leishmaniose hervorrufen, zeigt Macyranon A ebenfalls eine inhibierende Wirkung mit einem IC_{50} -Wert von 0.22 μ M.

Aufgrund der hohen Ähnlichkeit zum Proteasom eukaryotischer Zellen, wird vermutet, dass die Selektivität durch ein Transportphänomen oder eine metabolische Spezifität verursacht wird. Die Diskrepanz zwischen der *in vitro* Inhibierung des 20S-Proteasoms der Hefe und der *in vivo* Aktivität gegenüber Eukaryonten steht zudem im Einklang mit der geringen Stabilität des Macyranon A in gepufferten wässrigen Systemen.

Um genauere Informationen über das Bindungsverhalten von Macyranon A zu erhalten, wurde die Kristallstruktur des Komplexes aus dem Naturstoff und dem 20S-Proteasom der Hefe untersucht (Abbildung 2.5).

Kenntnisstand

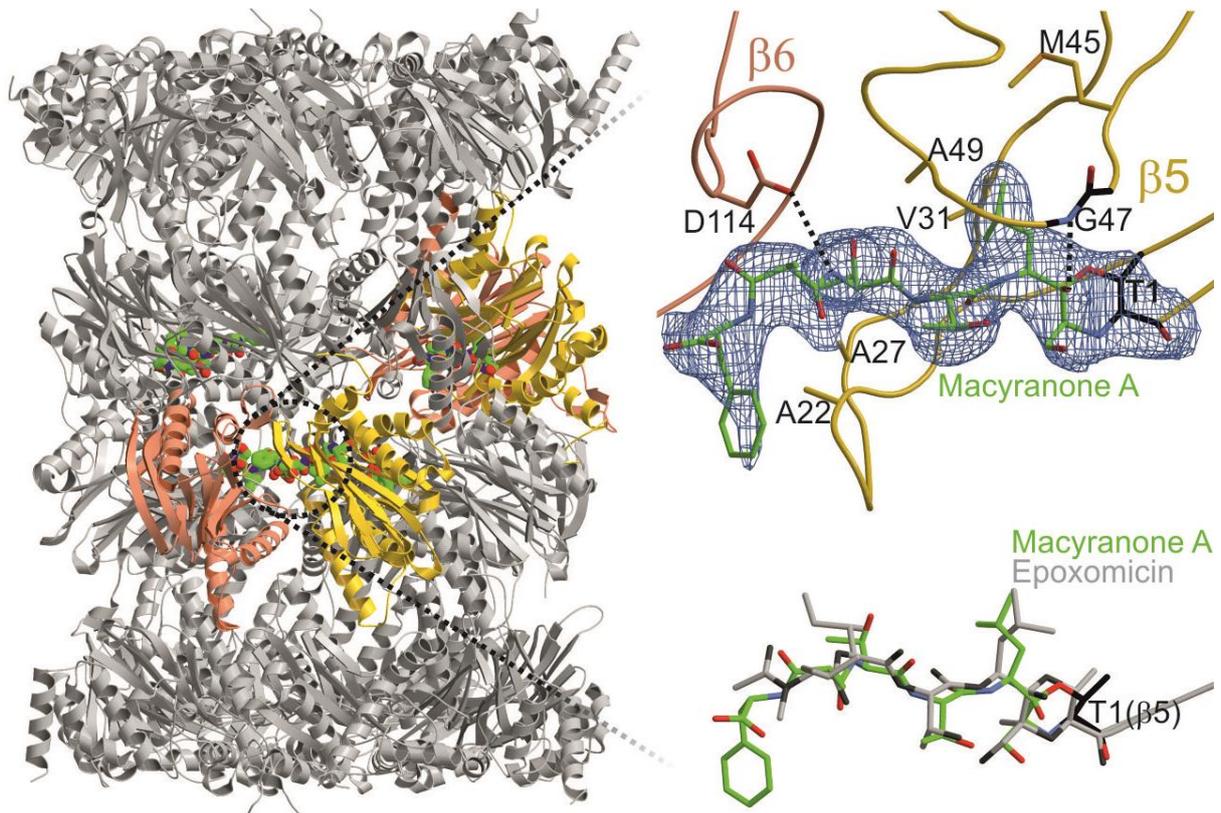


Abbildung 2.5: links: Kristallstruktur des Komplexes zwischen Macyranon A und dem 20S-Proteasom der Hefe; rechts oben: Bindungsverhalten von Macyranon A zu Thr1 (schwarz); rechts unten: Vergleich des Bindungsverhaltens von Macyranon A zu Epoxomicin

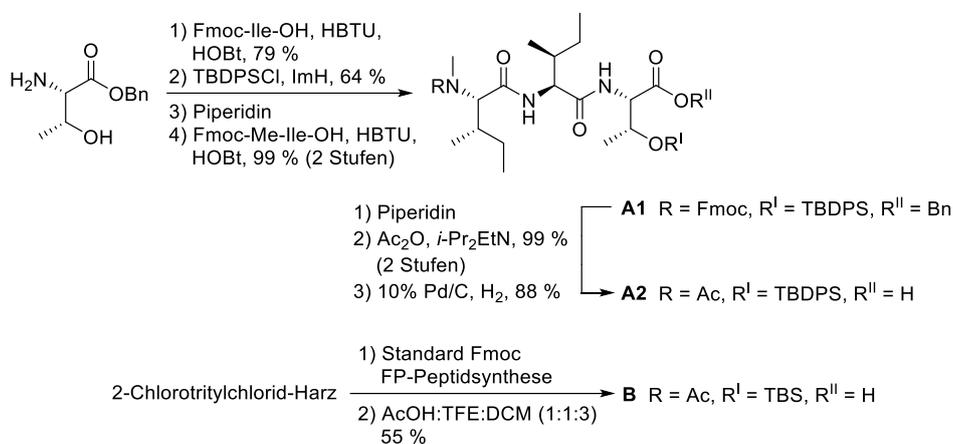
Es konnte, wie schon bei Epoxomicin, gezeigt werden, dass eine Bindung zwischen Macyranon A und dem katalytisch aktiven Thr1 aller aktiven Untereinheiten $\beta 1$, $\beta 2$ und $\beta 5$ stattfindet. Die Wirkungsweise umfasst den nucleophilen Angriff beider im aktiven Zentrum vorhandener Nucleophile Thr1O und Thr1N, sodass es zu einer irreversiblen Morpholinadduktbildung kommt. Aufgrund der zweiwertigen Bindung zum *N*-terminalen Thr, wird eine selektive Blockierung der Threoninnucleophil-Hydrolasen verursacht. Dadurch wird, wie es bereits bei Carfilzomib gezeigt wurde, jede potenzielle Aktivität außerhalb des Targets verhindert. Durch die Bildung eines antiparallelen β -Faltblatts des Peptidrückgrads innerhalb des substratbindenden Kanals erhält Macyranon A, neben der Stabilisierung innerhalb der Substratspezifitätstasche, zusätzliche Stabilität. Die außergewöhnliche 2-Methylmalonamid-Einheit bewirkt im Peptidgerüst eine Konformation, durch welche die C-terminale Phenylalanin-Einheit eine hydrophobe Wechselwirkung mit Ala22 der $\beta 5$ -Einheit eingehen kann und die Stabilität zusätzlich verstärkt wird.

2.3 Totalsynthesen von Epoxomicin

2.3.1 Totalsynthese von Epoxomicin nach Crew *et al.*

Die erste Totalsynthese von Epoxomicin wurde 1999 von C. M. Crew *et al.*^[46] veröffentlicht. In dessen Arbeit wurde eine Route zum enantiomerenreinen Aufbau des α,β -Epoxyketons etabliert und dieses anschließend mit dem restlichen Baustein verknüpft. Für die Synthese des Epoxomicins sollte ein vergleichbarer Ansatz verwendet werden.

Die Synthese des Tripeptid-Bausteins wurde ausgehend von L-Threoninbenzylester und Fmoc-Isoleucin durch Knüpfung mittels HBTU und HOBT begonnen (Schema 2.5). Die Hydroxygruppe des Threonins wurde anschließend TBDPS-geschützt. Nach Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe, wurde über eine Peptidkupplung Fmoc-N-Methylisoleucin eingeführt.

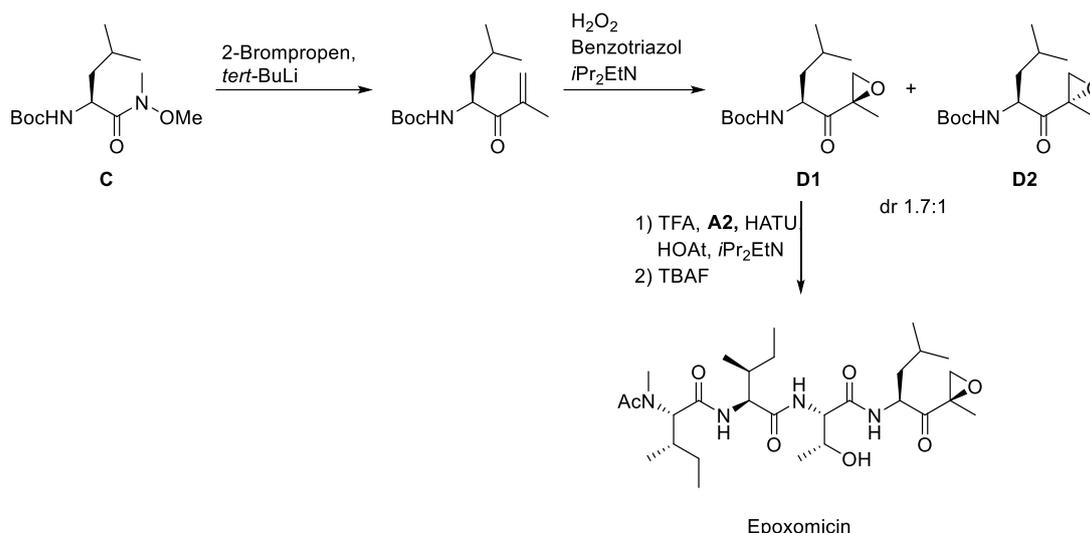


Schema 2.5: Synthese des Tripeptids **A2** bzw. **B**.

Durch erneute Fmoc-Entschützung, Acetylierung und darauffolgender Hydrierung des Benzylesters wurde Tripeptid **A2** erhalten. Alternativ wurde auch eine Route via Festphasensynthese zum TBS-geschützten Tripeptid **B** entwickelt.

Zur Synthese des α -Epoxyketons **D1** wurde Propen-2-ylolithium an Weinrebamid **C** addiert, wodurch das α,β -ungesättigten Keton erhalten werden konnte (Schema 2.6). Anschließende Epoxidierung unter Scheffer-Weitz-artigen Bedingungen lieferte ein Diastereomergemisch zweier Epoxide **D1** und **D2** mit einem dr von 1.7:1. Beide Diastereomere konnten mittels Säulenchromatographie voneinander getrennt, anschließend mit TFA Boc-entschützt und mit dem Tripeptid **A2** geknüpft werden. Die im letzten Schritt durchgeführte Abspaltung der TBDPS-Schutzgruppe erfolgte mit TBAF und lieferte das gewünschte Epoxomicin.

Kenntnisstand

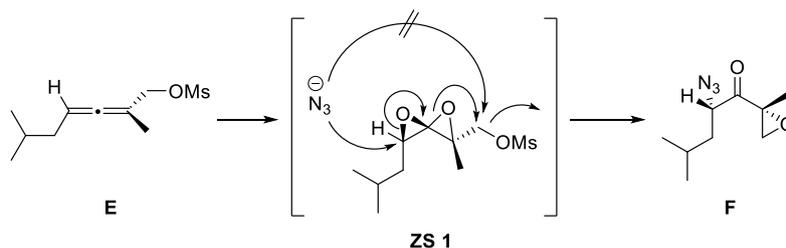


Schema 2.6: Synthese des rechten Bausteins sowie dessen Kupplung und anschließende Entschützung zu Epoxomicin.

2.3.2 Totalsynthese von Epoxomicin nach Williams *et al.*

Die Arbeitsgruppe um Williams *et al.* beschrieb 2004 eine weitere Totalsynthese von Epoxomicin, bei welcher ein enantiomerenreines Spirodiepoxid als direkter Zugang zu dem gewünschten Epoxyketon-Baustein verwendet wurde.^[47]

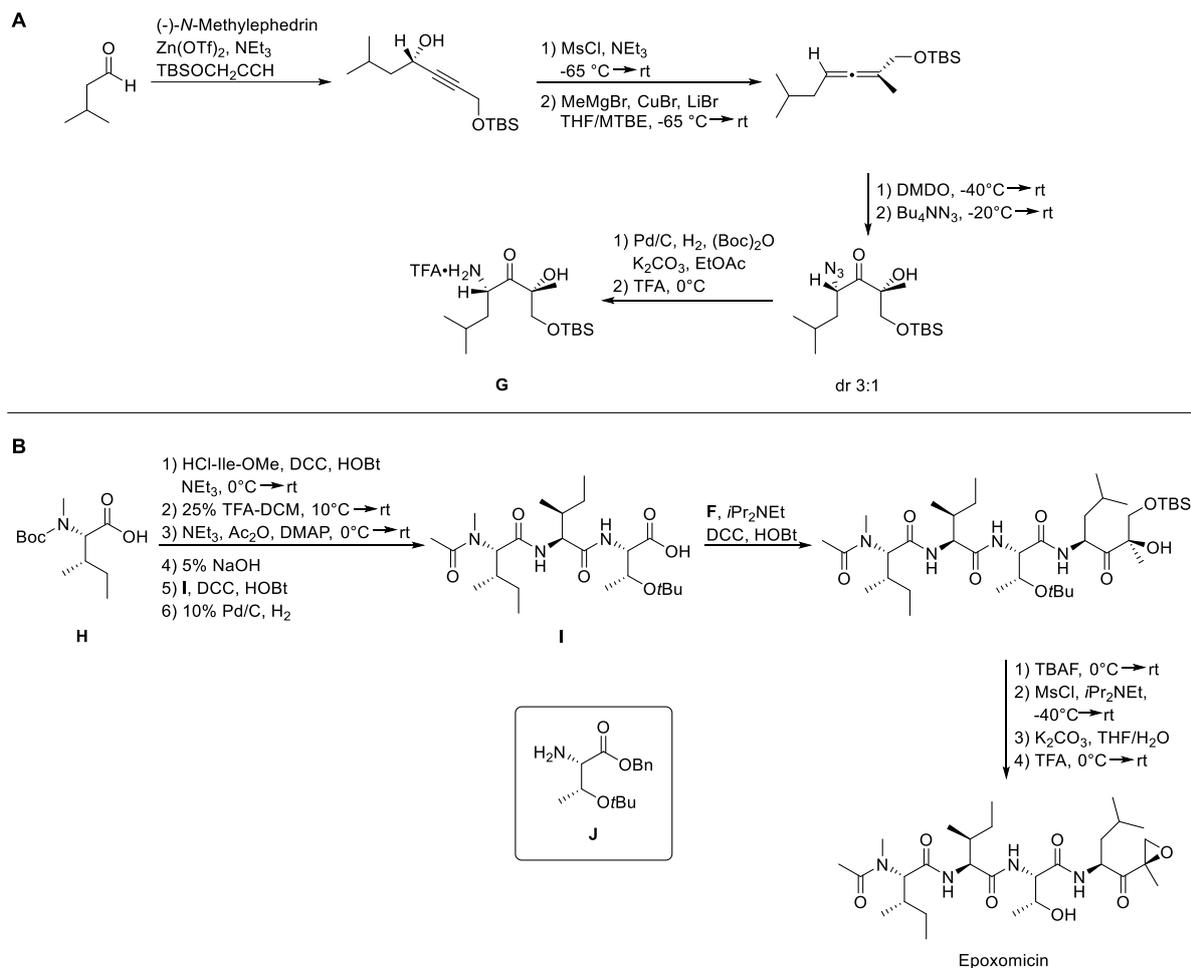
Das Spirodiepoxid **ZS 1** wurde hierbei ausgehend von dem enantiomerenreinen Allen **E** durch eine zweifache stereoselektive Epoxidierung gebildet (Schema 2.7). Im nächsten Schritt erfolgte ein selektiver Angriff des Azides am weniger sterisch gehinderten Epoxid. Das gebildete Halbacetal setzte sich weiter zum Keton um, wobei sich aus dem Mesylat das benachbarte Epoxid bildet. Eine Substitution der Mesylat-Gruppe durch das Azid wurde hierbei nicht beobachtet.



Schema 2.7: Mechanismus der Spirodiepoxid-Öffnung.

Nicht nur das Epoxid **F**, sondern auch sein entsprechendes Amin-Derivat, waren instabil, sodass Williams *et al.* beschlossen die Synthese zuerst mit einem stabilen Intermediat **G** fortzuführen und anschließend das Epoxid zu generieren. Nachdem Isovaleraldehyd mittels Carreira-Reaktion zum Propargylalkohol umgesetzt wurde, lieferte die anschließende Mesylierung und Umsetzung mit Methylmagnesiumbromid das gewünschte Allen (Schema 2.8, A). Die Überführung in das TFA-Salz **G** erfolgte mittels Epoxidierung, Substitution und Entschützung.

Kenntnisstand



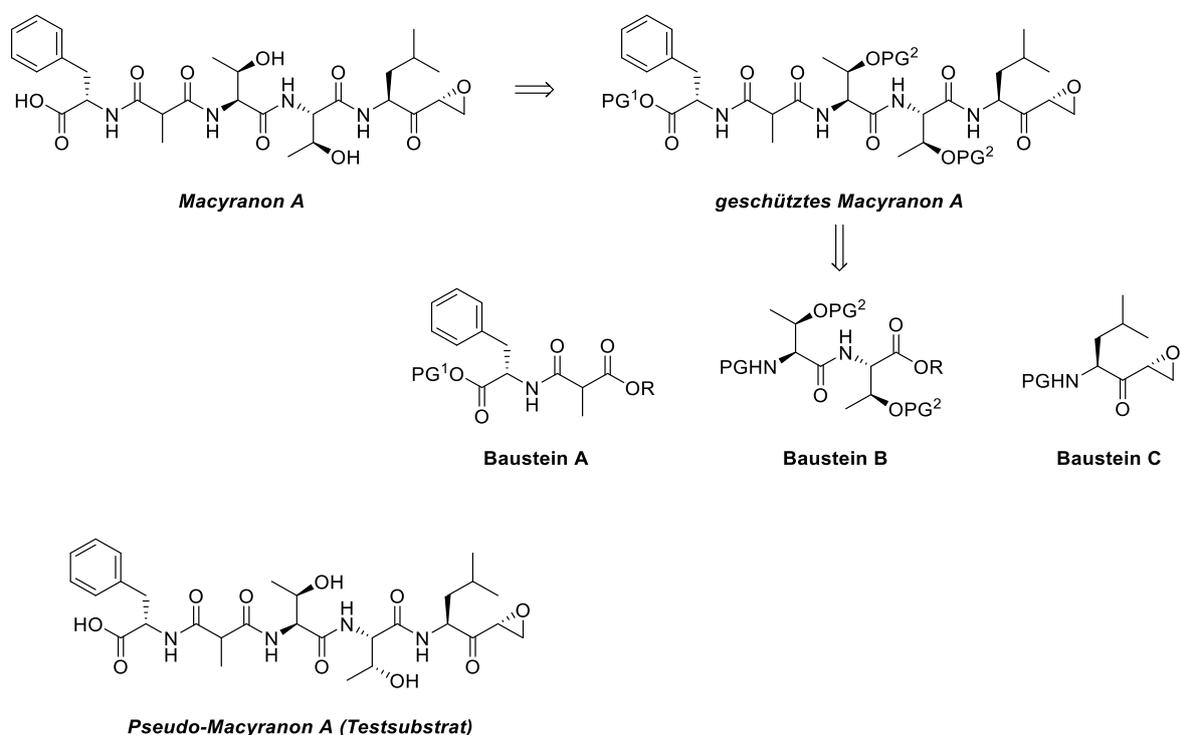
Schema 2.8: **A:** Synthese des stabilen Intermediats **G**; **B:** Knüpfung der Bausteine und Generierung des Epoxids.

Im Anschluss wurde das generierte Ammoniumsalz mit dem Tripeptid **I** zum Naturstoff umgesetzt (Schema 2.8, B). Hierzu wurde ausgehend von Isoleucyl-Derivat **H** mit Isoleucylmethylester-Hydrochlorid geknüpft, Boc-entschützt, acetyliert und durch Verseifung zur freien Säure umgesetzt. Nach der Knüpfung von Verbindung **J** mittels DCC und $HOBT$, wurde der Benzylester hydrogenolytisch gespalten und Tripeptid **I** erhalten. In einer erneuten DCC und $HOBT$ induzierten Peptidkupplung wurde das TFA -Salz **G** eingeführt. Durch anschließende TBS -Entschützung, Mesylierung und Cyclisierung konnte im letzten Schritt Epoxomicin erhalten werden.

Ergebnisse und Diskussion

3.1 Retrosynthetische Überlegungen

Ziel dieser Arbeit war es eine Totalsynthese von Macyranon A zu entwickeln, um ausreichende Mengen des Naturstoffs für weitere biologische Untersuchungen zur Verfügung zu stellen. Im ersten Schritt wurde hierbei ein retrosynthetischer Plan erstellt, bei welchem der geschützte Naturstoff in drei einzelne Bausteine **A**, **B** und **C** aufgeteilt wurde (Schema 3.1).



Schema 3.1: retrosynthetische Betrachtungen zu Macyranon A.

Die Bausteine **A** und **B** sollten ausgehend von den einzelnen Aminosäuren bzw. im Fall von Baustein **A** zusätzlich vom Methylmalonsäureester durch Peptidkupplungen synthetisiert werden. Um den Epoxyketon-Baustein **C** darzustellen, sollte L-Leucin zum Allylalkohol umgesetzt und das enantiomerenreine Epoxid über eine Sharpless-Epoxidierung generiert werden. Im Anschluss sollten zuerst die Bausteine **A** und **B** miteinander geknüpft und im nächsten Schritt der Epoxyketonbaustein **C** eingeführt werden. Im letzten Schritt erfolgt die Abspaltung der verwendeten Schutzgruppen.

Da die Aminosäure L-allo-Threonin kommerziell sehr teuer ist (250 mg kosten bei *Sigma Aldrich* 106 €), sollte die Totalsynthese zuerst an einem Testsubstrat, bei welchem L-allo-Threonin durch die günstigere Aminosäure L-Threonin ersetzt wurde, durchgeführt und optimiert werden. Dieses Testsubstrat wird in den folgenden Abschnitten als Pseudo-Macyranon A und der Baustein **B** als **Pseudo-B** bezeichnet.

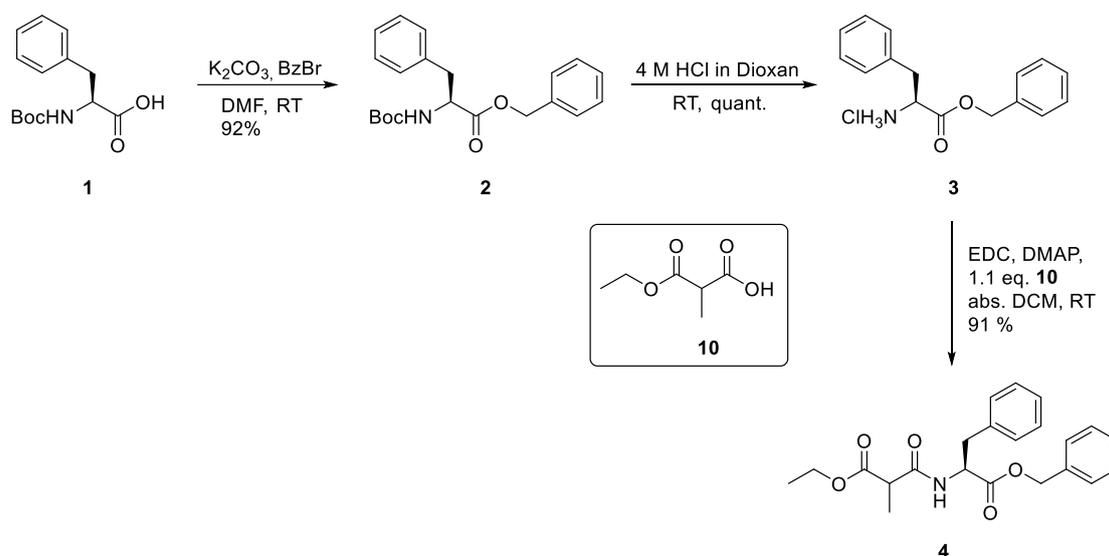
Ergebnisse und Diskussion

Entsprechend der optimierten Syntheseroute sollte dann der Naturstoff Macyranon A synthetisiert werden.

3.2 Synthese von Pseudo-Macyranon A

3.2.1 Synthese von Baustein A

Die Syntheseroute wurde mit den Untersuchungen zur Darstellung von Baustein **A** begonnen. Das Peptid **4** wurde hierbei bereits im Rahmen meiner Masterarbeit synthetisiert und analog nochmals hergestellt (Schema 3.2). Im ersten Schritt wurde Boc-L-Phenylalanin **1** mit Benzylbromid und K_2CO_3 als Base in DMF zum Benzylester **2** umgesetzt. Nach anschließender Boc-Entschützung konnte das Hydrochlorid **3** mit einem leichten Überschuss an Säure **10** und den Kupplungsreagenzien EDC und DMAP geknüpft werden, wodurch das gewünschte Peptid **4** mit einer sehr guten Ausbeute von 84 % erhalten wurde.



Schema 3.2: Synthese von Peptid **4**.

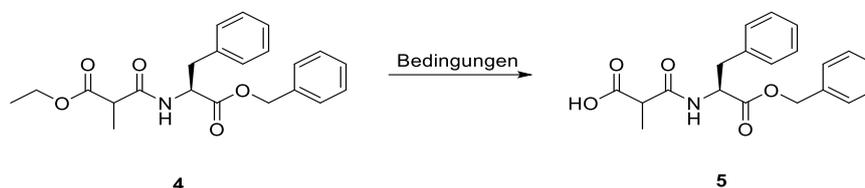
Um den erhaltenen Baustein **A** später mit dem synthetisierten Baustein **Pseudo-B** zum Tripeptid knüpfen zu können, sollte der Ethylester in Gegenwart des Benzylesters selektiv verseift werden. Die Reaktion wurde hierbei mit unterschiedlichen Reaktionsbedingungen getestet.

Im ersten Versuch wurde ein leichter Überschuss an Lithiumhydroxid-Monohydrat bei Raumtemperatur in einem Lösemittelgemisch aus Dioxan, Methanol und Wasser verwendet (Tabelle 3.1, Eintrag 1). Nach einer Reaktionszeit von 16 h wurde mittels LC/MS neben dem gewünschten Produkt das zweifach verseifte Nebenprodukt **6** beobachtet (Schema 3.3). Interessanterweise wird nicht nur der Ethylester, sondern auch der Benzylester, unter diesen milden Verseifungsbedingungen gespalten. Um die Bildung des Nebenprodukts **6** zu unterdrücken, wurde die Reaktion unter geringerer Konzentration und mit einer geringeren Reaktionstemperatur durchgeführt. Hierbei konnte jedoch nur ein Gemisch aus den

Ergebnisse und Diskussion

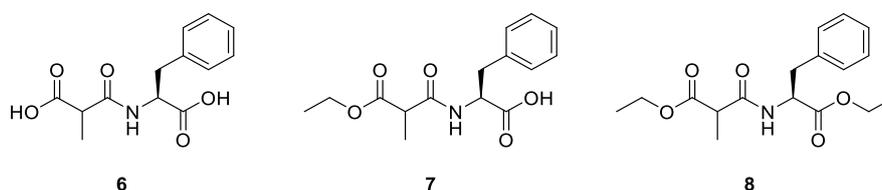
Nebenprodukten **6**, **7** und **8** beobachtet werden (Eintrag 2, Schema 3.3). Neben der Spaltung des Benzylesters führte die Verdünnung zusätzlich zu einer Umesterung des Benzylesters zum Ethylester. Überraschenderweise wurde die Masse des Produkts unter diesen Bedingungen nicht gefunden.

Tabelle 3.1: Untersuchungen zur selektiven Verseifung des Diesters **4**.



Eintrag	Bedingungen	beobachtete Verbindungen
1	1.1 Äq. LiOH·H ₂ O, Dioxan:MeOH:H ₂ O (3:1:1) (0.1 M) RT, ü. N.	Produkt, 6
2	1.1 Äq. LiOH·H ₂ O, Dioxan:MeOH:H ₂ O (6:5:1) (0.05 M) 0 °C → RT, ü. N.	6, 7, 8
3	1.0 Äq. LiOH·H ₂ O (1 M), Dioxan:MeOH:H ₂ O (6:5:1) (0.1 M) RT, 3 h	Edukt, 6, 7, 8
4	1.0 Äq. KOH, EtOH und wenige Tropfen Dioxan, 0 °C → RT, ü. N.	Edukt, 7, 8
5	3.0 eq. Me ₃ SnOH, DCE (0.1 M), 80 °C, ü. N.	keine Reaktion

Auch bei Zugabe von 1.0 Äq. Lithiumhydroxid als 1 M Lösung und einer Reaktionszeit von 3 h wurde bereits die Bildung der Nebenprodukte **6**, **7** und **8** festgestellt (Eintrag 3). Des Weiteren konnten auch mit den Reagenzien Kaliumhydroxid und Trimethylzinnhydroxid keine besseren Ergebnisse erzielt werden (Eintrag 4 und 5).^[48,49]

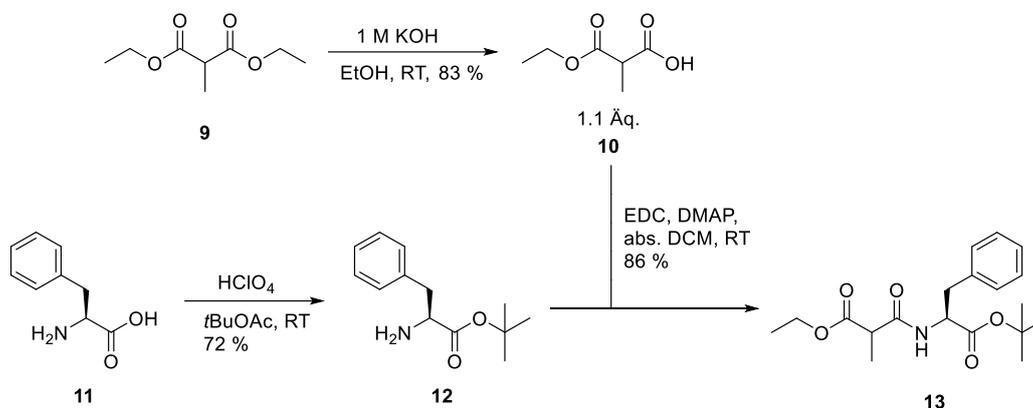


Schema 3.3: Entstehende Nebenprodukte bei der Verseifung des Diesters **4**.

Anhand dieser Ergebnisse handelte es sich beim Benzyl- sowie Ethylester um keine, wie anfänglich angenommen, orthogonalen Schutzgruppen, da eine selektive Verseifung des Ethylesters nicht möglich war. Nun sollte der Benzylester durch eine alternative Schutzgruppe ersetzt werden. Als Ersatz bietet sich eine *tert*-Butylschutzgruppe an, da diese durch saure Reaktionsbedingungen abgespalten wird und bei der Verseifung des Ethylesters somit keine Entschützung des *tert*-Butylesters beobachtet werden

Ergebnisse und Diskussion

sollte. Um den variierten Diester **13** herzustellen, erfolgte im ersten Schritt die Verseifung des Diethylester **9** zum entsprechenden Monoethylester **10** (Schema 3.4).^[50]



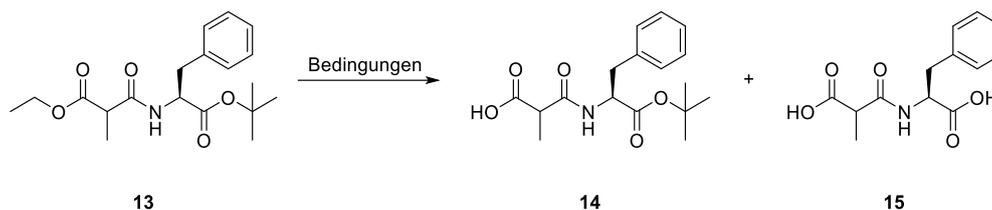
Schema 3.4: Herstellung von Diester **13**.

Des Weiteren wurde L-Phenylalanin mit Perchlorsäure und *tert*-Butylelessigsäure zum *tert*-Butylester **12** umgesetzt.^[51] Dieser wurde im Anschluss mit dem Monoethylester **10** in einer Peptidkupplung mit EDC und DMAP zum gewünschten Peptid **13** umgesetzt.

Der Ethylester im erhaltenen Peptid sollte nun unter basischen Bedingungen selektiv in Gegenwart des *tert*-Butylesters gespalten werden. Überraschenderweise traten zu Beginn auch mit diesen beiden Schutzgruppen unerwartete Ergebnisse auf. Wurde im ersten Versuch Natriumhydroxid verwendet, konnte lediglich ein 1:1 Gemisch aus dem gewünschten Produkt und dem zweifach entschützten Substrat **15** erhalten werden (Tabelle 3.2, Eintrag 1). Warum wider Erwarten der *tert*-Butylester unter basischen Bedingungen gespalten wurde, ist noch unklar. Da Natriumhydroxid offensichtlich ein zu starkes Verseifungsreagenz darstellt, wurde im nächsten Versuch Lithiumhydroxid-Monohydrat als mildere Variante verwendet. Hierbei zeigte sich nach dem Erwärmen der Reaktionslösung von 0 °C auf Raumtemperatur innerhalb von 16 h eine leichte Selektivität zu Gunsten des Ethylesters. Die Ausbeute des isolierten Produkts betrug jedoch lediglich 37 % (Eintrag 2). Bei der Verseifung mit Bariumhydroxid wurde zusätzlich zu Produkt **14** und dem Nebenprodukt **15** noch weitere Nebenprodukte gebildet, welche nicht identifiziert werden konnten. Da diese Variante keine vielversprechenden Ergebnisse lieferte, wurden die darauffolgenden Untersuchungen wieder mit Lithiumhydroxid durchgeführt. Bei einer konstant niedrigen Reaktionstemperatur von 0 °C sowie einer verkürzten Reaktionszeit konnte das Verhältnis von Produkt **14** zu Nebenprodukt **15** auf 91:9 optimiert werden (Eintrag 5). Wurde die Reaktionstemperatur zusätzlich um weitere 5 °C verringert, konnte keine verbesserte Selektivität beobachtet werden. Nachdem die Äquivalente an Lithiumhydroxid-Monohydrat auf 1.0 Äq. reduziert wurden, konnte schließlich das Produkt in quantitativer Ausbeute erhalten und die Bildung des Nebenprodukts **15** vollständig unterdrückt werden (Eintrag 7).

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 3.2: Untersuchungen zur Verseifung von Diester **13**.



Eintrag	Bedingungen	Ausbeute	Verhältnis 14:15
1	1.1 Äq. 1 M NaOH, EtOH (0.1 M), RT, 2 h	42 %	1:1
2	1.1 Äq. 1 M LiOH·H ₂ O, Diox:EtOH:H ₂ O (6:5:1) (0.05 M), 0°C → RT, ü. N.	37 %	74:26
3	1.1 Äq. Ba(OH) ₂ ·8H ₂ O, EtOH (0.1 M), RT, ü. N.	/	/
4	1.1 Äq. 1 M LiOH·H ₂ O, EtOH (0.05 M), 0°C → RT, 1 h 15 min	77 %	87:13
5	1.1 Äq. 1 M LiOH·H ₂ O, EtOH (0.05 M), 0°C, 1 h	96 %	91:9
6	1.1 Äq. 1 M LiOH·H ₂ O, EtOH (0.05 M), –5°C, 1 h	98 %	89:11
7	1.0 Äq. 1 M LiOH·H ₂ O, EtOH (0.05 M), 0°C, 30 min	quant.	100:0

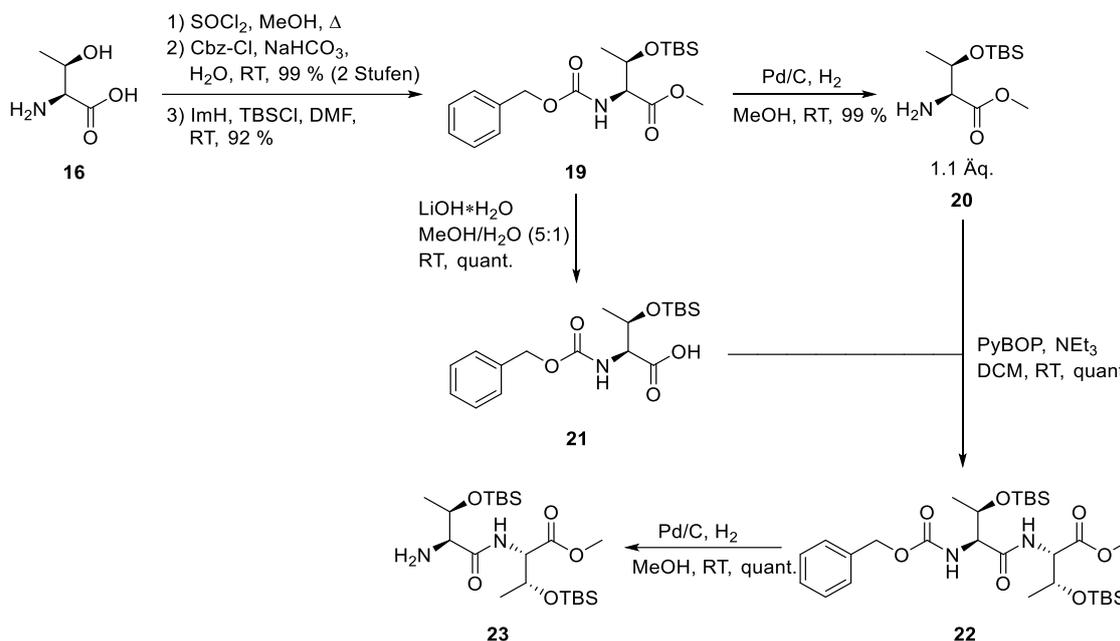
3.2.2 Synthese von Baustein Pseudo-B

Der mittlere Baustein **B** des Naturstoffs besteht im Original aus L-Threonin und L-*allo*-Threonin. Wie bereits zu Beginn erwähnt, sollte aus Kostengründen zuerst eine Syntheseroute erarbeitet werden, in welcher L-*allo*-Threonin durch L-Threonin ersetzt wurde, und im Anschluss mit den optimierten Reaktionsbedingungen der originale Naturstoff synthetisiert werden.

Zur Darstellung des Bausteins **Pseudo-B** wurde die Aminosäure L-Threonin über eine säurekatalysierte Veresterung nach Fischer zum Methylester-Hydrochlorid **17** umgesetzt und die Aminogruppe anschließend geschützt. Als Schutzgruppe der Wahl diente die Benzyloxycarbonyl-Gruppe, welche bei der geplanten Verseifung des Methylesters keine Probleme bereiten sollte und eine deutliche Reaktionsverfolgung mittels DC erlaubt. Die Hydroxygruppe in der Seitenkette der Aminosäure sollte mit einer Silyl-Gruppe geschützt werden. Silylschutzgruppen werden u.a. unter sauren Bedingungen abgespalten, was in den folgenden Schritten der Route von Vorteil sein könnte. Wurden die einzelnen Bausteine **A**, **Pseudo-B** sowie **C** zum geschützten Pseudo-Macyranon A geknüpft (Schema 3.1), ist neben den Silylschutzgruppen der L-Threonine noch die *tert*-Butyl-Schutzgruppe am L-Phenylalanin vorhanden. Diese Schutzgruppen sollten dann in einem Schritt durch saure Reaktionsbedingungen gespalten werden. Die TBS-Schutzgruppe, welche im Vergleich zur TMS-Gruppe eine höhere Stabilität gegenüber einem sauren Milieu zeigt, wurde hierbei bevorzugt. Ausgehend von L-Threonin konnte der

Ergebnisse und Diskussion

TBS-geschützte Methylester **19** somit mit einer sehr guten Ausbeute von 91 % über drei Stufen erhalten werden (Schema 3.5).^[52–54]



Schema 3.5: Syntheseroute zum freien Amin **23**.

Dieser wurde im nächsten Schritt einerseits in einer katalytischen Hydrierung Cbz-entschützt und andererseits mittels Lithiumhydroxid verseift. Anschließend wurden die Säure **21** sowie das freie Amin **20** mittels PyBOP quantitativ zum Dipeptid **22** geknüpft.^[55] Als Vorbereitung auf die Knüpfung der Bausteine **A** und **Pseudo-B**, wurde die Cbz-Schutzgruppe über eine katalytische Hydrierung entfernt, wodurch das freie Amin **23** in quantitativer Ausbeute isoliert wurde.

3.2.3 Synthese von Baustein C

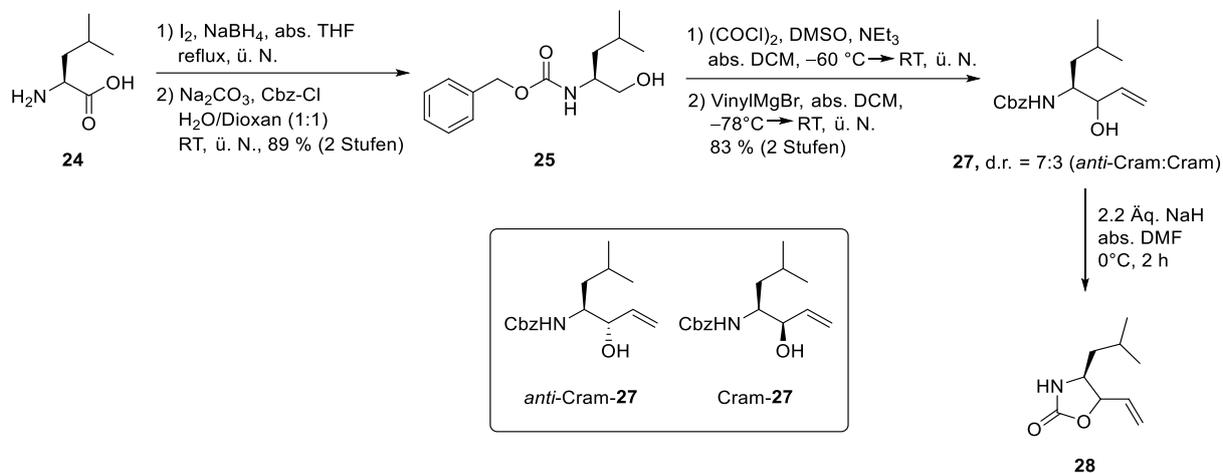
Wie bereits bei dem verwandten Naturstoff Epoxomicin beobachtet wurde, ist die Kopfgruppe für die biologische Aktivität von entscheidender Bedeutung. Voraussetzung für eine adäquate inhibierende Wirkung ist die korrekte Konfiguration des Epoxidrings, welcher unter Ausbildung des Morpholinaddukts mit dem Target wechselwirkt.^[39]

Zur Darstellung des Naturstoff-Bausteins **C** wurde L-Leucin mit Iod und Natriumborhydrid zum primären Alkohol reduziert und die freie Amino-Gruppe anschließend Cbz-geschützt (Schema 3.6).^[56,57] Auch hierbei wurde die Cbz-Gruppe gewählt, da mit ihr eine deutliche Reaktionsverfolgung mittels DC ermöglicht wird. Des Weiteren sollten die Diastereomeren- bzw. Enantiomerenverhältnisse mit Hilfe der HPLC ermittelt werden. Da hierbei zeitweise lediglich auf einen UV-Detektor zugegriffen werden konnte, waren chromophore Gruppen innerhalb der Substanz notwendig.

Der Alkohol **25** wurde im nächsten Schritt in einer Swern-Oxidation zum Aldehyden **26** oxidiert^[58] und in einer Grignard-Reaktion mit Vinylmagnesiumbromid weiter zum Allylalkohol **27** umgesetzt. Über

Ergebnisse und Diskussion

beide Stufen wurde mit einer Ausbeute von 83 % ein Gemisch aus beiden Diastereomeren erhalten, welche sich säulenchromatographisch nicht trennen ließen. Das generierte Stereozentrum wurde wie erwartet in einem leichten Überschuss an *anti*-Cram zu Cram-Produkt mit einem Verhältnis von 7:3 gebildet.^[59]



Schema 3.6: Synthese des Vinylalkohols **27**.

Um die beiden Diastereomere genau zuzuordnen zu können, wurde der Allylalkohol **27** mit Natriumhydrid zum Oxazolidinon **28** umgesetzt. Durch ein NOESY-NMR kann die räumliche Anordnung zwischen der Leucin-Seitenkette und dem Allyl-Rest beider Diastereomere unterschieden werden, was eine Zuordnung zum Cram- bzw. *anti*-Cram-Produkt ermöglicht. Das Diastereomerenverhältnis wurde hierbei aus dem ¹H-NMR-Spektrum ermittelt, da mittels HPLC keine vollständige Trennung erreicht werden konnte.

Die anschließende Epoxidierung zum Epoxyalkohol **29** sollte mit der Metall-katalysierten asymmetrischen Variante nach Sharpless realisiert werden. Bei dieser Methode wird der Allylalkohol mit Titan(IV)-*iso*-propoxid, einem Liganden wie z.B. Weinsäurediethylester (DET) und *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) als Oxidationsreagenz in einem unpolaren Lösungsmittel umgesetzt. Der Ligand bildet hierbei mit dem Alkoxid, dem Allylalkohol und dem Peroxid einen chiralen Dimer-Komplex (Abbildung 3.1, links).^[60,61] Durch die sterisch anspruchsvolle *tert*-Butylgruppe des TBHP und der Estergruppe des Liganden, bildet sich der Komplex mit einer spezifischen Geometrie aus und der Angriff des Epoxids erfolgt lediglich an einer Seite des Allylalkohols. Kommt hierbei (-)-DET zum Einsatz, wird die *Si*-Seite des Allylalkohols angegriffen, wohingegen mit (+)-DET ausgehend von der *Re*-Seite epoxidiert wird. Unter diesen kontrollierten Bedingungen können Epoxide mit einem ee > 98 % gebildet werden kann (Abbildung 3.1, rechts).

Ergebnisse und Diskussion

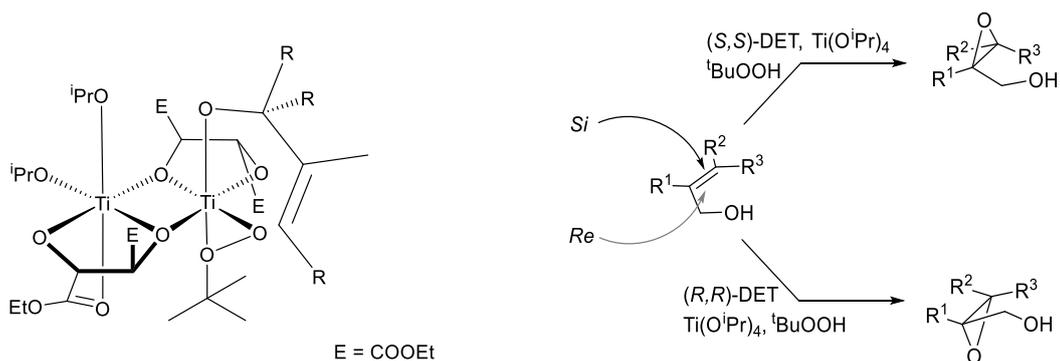
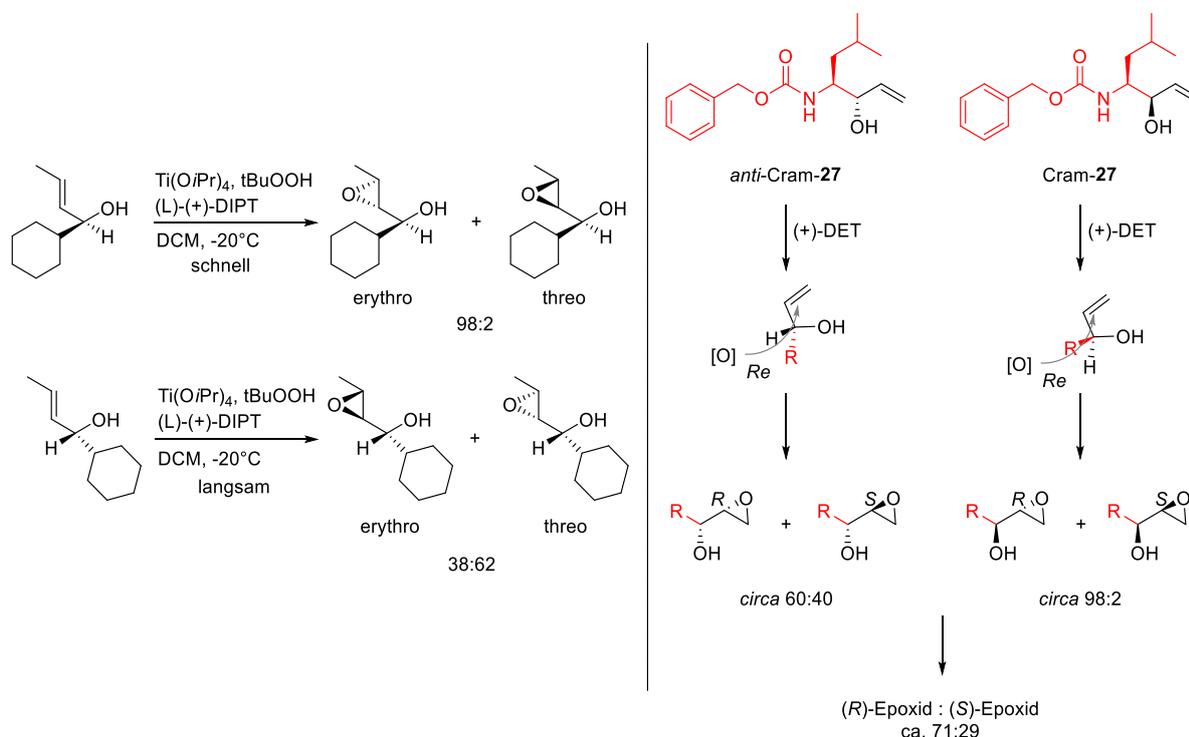


Abbildung 3.1: links: Beladener Metall-Ligand-Komplex der Sharpless-Epoxidierung, rechts: Angriff des TBHP mit (+)-DET bzw. (-)-DET.

In früheren Arbeiten von Sharpless *et al.* wurde bereits gezeigt, dass bei dieser Reaktion auch die Möglichkeit besteht sekundäre Allylalkohole zu verwenden.^[62] Liegt hierbei ein racemisches Gemisch vor, können diese bei der Wahl des entsprechenden Liganden über eine kinetische Racematspaltung getrennt werden. Hierbei weist die Umsetzung des einen Allylalkohols im Vergleich zum anderen Allylalkohol eine höhere Geschwindigkeitskonstante auf, wodurch im Idealfall ausschließlich das kinetisch schneller gebildete Epoxid entsteht (Schema 3.7, links). Dieser Effekt sollte auch in dieser Syntheseroute ausgenutzt werden, um einen Überschuss des (*R*)-Epoxids von Macyranon A zu synthetisieren.



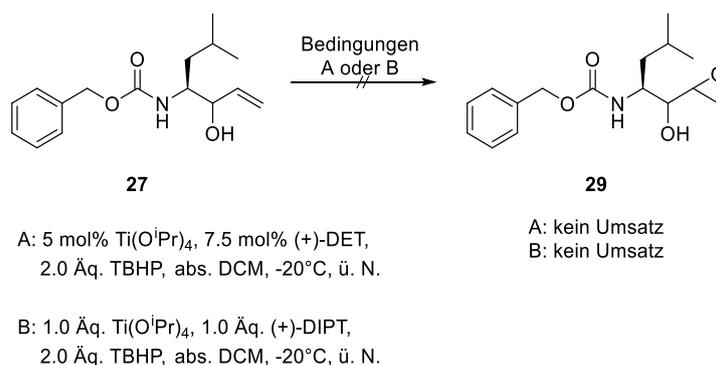
Schema 3.7: links: Kinetische Racematspaltung nach Sharpless, rechts: Theoretische Betrachtungen zur kinetische Racematspaltung von Allylalkohol 27.

Ausgehend vom Diastereomergemisch 27 mit einem Überschuss des *anti*-Cram-Produkts muss bei der Reaktion (+)-DET verwendet werden, um bevorzugt das (*R*)-Epoxids zu erzeugen (Schema 3.7,

Ergebnisse und Diskussion

rechts). Das Cram-Produkt sollte idealerweise vollständig zum gewünschten (*R*)-Epoxid umgesetzt werden, da der *Re*-Seiten-Angriff des TBHP durch den nach oben stehenden Aminosäure-Rest (rot) nicht behindert wird. Bei dem im Überschuss vorliegenden *anti*-Cram-Produkt sollte ein Gemisch aus beiden Epoxiden entstehen, da der von der *Re*-Seite kommende Angriff des TBHP durch den nach unten stehenden Aminosäure-Rest sterisch abgeschirmt wird. Um die theoretischen Betrachtungen zu vervollständigen, sollte zusätzlich das Stereozentrum der Leucin-Seitenkette einbezogen und die matched/mismatched-Fälle analysiert werden. Da es sich um ein acyclisches Molekül handelt und die genaue Konfiguration innerhalb des Titan-Ligand-Komplexes nicht bekannt ist, wurden diese Betrachtungen außer Acht gelassen. Das Gemisch der beiden Epimere sollte, wenn möglich, in dieser oder den darauffolgenden Stufen getrennt werden.

In den ersten Untersuchungen wurde das Diastereomergemisch **27** mit 5 mol% Titan-*iso*-propoxid und 7.5 mol% (+)-DET umgesetzt.^[63] Da hierbei kein Umsatz beobachtet wurde, folgte ein weiterer Versuch mit stöchiometrischen Mengen an Titan-*iso*-propoxid und Ligand, wobei auch hierbei nur Edukt reisoliert werden konnte (Schema 3.8).



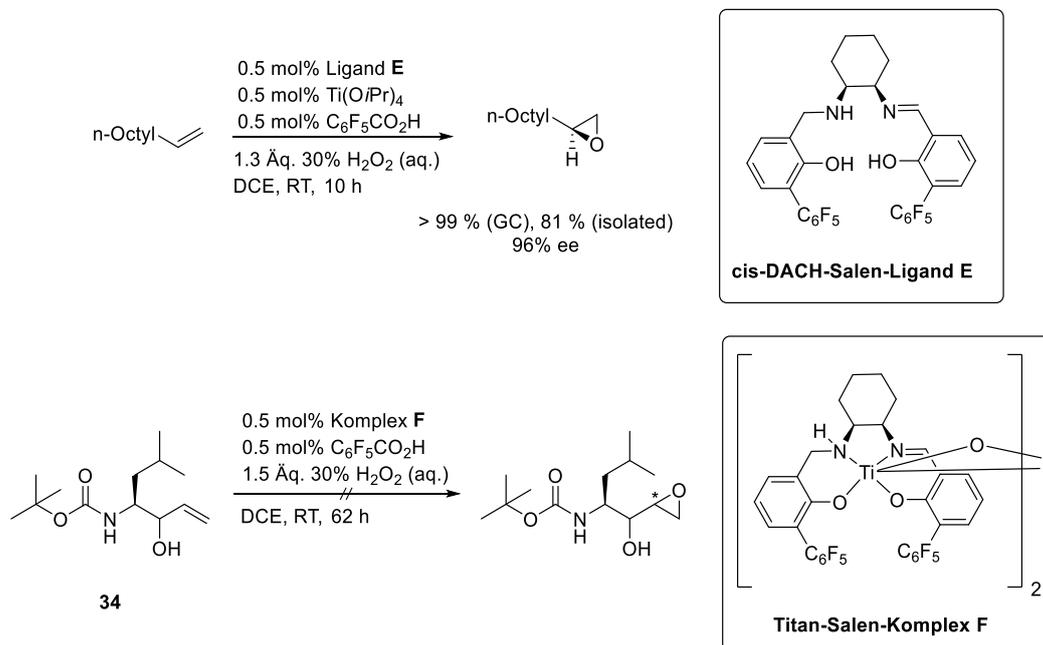
Schema 3.8: Untersuchungen zur Epoxidierung von Allylalkohol **27**.

Bereits von Sharpless und anderen wurden sterisch anspruchsvolle sekundäre Alkohole in dieser kinetischen Racematspaltung eingesetzt und Ergebnisse mit einer Ausbeute von bis zu 80 % erhalten. Erste Vermutungen, dass die Hydroxygruppe des Allylalkohols **27** durch die sterisch anspruchsvolle Seitenkette der Aminosäure sowie das benachbarte Carbamat abgeschirmt werden und das Substrat den notwendigen Komplex mit dem Metallorganyl und dem Liganden nicht ausbildet, sollten damit eher weniger ausschlaggebend sein. Eine weitere Vermutung ist, dass nicht nur der Sauerstoff des Allylalkohols sondern auch der Stickstoff der Aminosäure an das Titan im Komplex koordiniert, sodass eine ungünstige Konformation vorliegt und die Doppelbindung für das oxidierende TBHP im Komplex nicht mehr zugänglich ist.

Eine alternative Methode, welche eine vielversprechende stereochemische Steuerung erlaubt, ist die Epoxidierung mit einem Ti-Salen-Komplex, welche erstmals 2005 von Katsuki *et al.* veröffentlicht und später von Berkessel *et al.* für die Epoxidierung terminaler Olefine optimiert wurde.^[64-66] Als Oxidationsreagenz dient hierbei kommerziell erhältliches H₂O₂ als 30 %ige Lösung. Ausgehend von

Ergebnisse und Diskussion

1-Decen wurde mit dem neu entwickelten Liganden **E** das entsprechende Epoxid mit 99 % Ausbeute und einem ee von 96 % synthetisiert (Schema 3.9, oben).



Schema 3.9: oben: asymmetrische Epoxidierung nach Berkessel *et al.*, unten: Untersuchungen am eigenen Substrat **34**.

Werden dem Reaktionsgemisch Co-Katalysatoren wie z.B. Pentafluorbenzoesäure zugesetzt, kann zum einen die Reaktionsgeschwindigkeit von 45 h auf 8 h und zum anderen die Katalysatormenge auf bis zu 0.5 mol % reduziert werden, wobei der ee unverändert bleibt. Während Berkessels Forschung zeigte sich, dass einige funktionelle Gruppen, wie z.B. Ester und freie Hydroxygruppen, die Reaktionsgeschwindigkeit sowie die Enantioselektivität verringern.

Trotz dieser Erkenntnisse wurde die Epoxidierung mit dem Allylkohol **34** getestet (Schema 3.9, unten). In diesem Falle wurde das Boc-geschützte Derivat verwendet, da diese Untersuchungen erst zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt wurden. Um der verringerten Reaktionsgeschwindigkeit durch die freie Hydroxygruppe entgegen zu wirken, wurden dem Reaktionsgemisch 0.5 mol% Pentafluorbenzoesäure zugefügt. Selbst nach 62 h Reaktionszeit bei Raumtemperatur konnte kein Umsatz beobachtet werden. Somit wurde auch dieser Weg nicht weiter verfolgt.

Als Alternative wurde die Epoxidierung mit Oxidationsmitteln getestet, welche eine weitaus geringere Diastereoselektivität aufweisen (Tabelle 3.3). Mit einem leichten Überschuss an *meta*-Chlorperbenzoesäure konnte die Epoxidierung mit einer guten Ausbeute von 87 % realisiert werden.^[67] Wurde die Sharpless-Variante mit Vanadiumacetylacetonat verwendet, konnte der Epoxyalkohol mit einer Ausbeute von 78 % erhalten werden.^[68] Die erhaltenen Epimere konnten auf dieser Stufe weder säulenchromatographisch noch mittels HPLC getrennt werden, sodass die Diastereoselektivität nicht ermittelt und in der nächsten Stufe das Gemisch eingesetzt wurde.

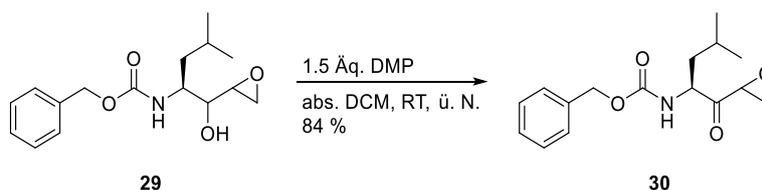
Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 3.3: Epoxidierung zum Epoxyalkohol **29**.



Eintrag	Bedingungen	Ausbeute
1	1.5 Äq. mCPBA, DCM, RT, ü. N.	87 %
2	3 mol% VO(acac) ₂ , 2.0 Äq. TBHP, abs. DCM, 0°C, ü. N.	78 %

Die Oxidation zum Epoxyketon wurde mit dem milden Oxidationsmittel DMP realisiert (Schema 3.10). Da die R_f -Werte der Diastereomere eine Differenz von 0.15 aufweisen, konnten diese durch die säulenchromatographische Aufreinigung voneinander getrennt werden. Wurde das Epoxid durch die Sharpless-Variante mit Vanadiumacetylacetonat generiert, konnte nach anschließender Oxidation zum Epoxyketon **30** ein Diastereomerenverhältnis von 58:42 im ¹H-Roh-NMR beobachtet werden. Der Epoxyalkohol, welcher durch die Epoxidierung mittels mCPBA hergestellt wurde, wurde nicht weiter zum Epoxyketon umgesetzt.

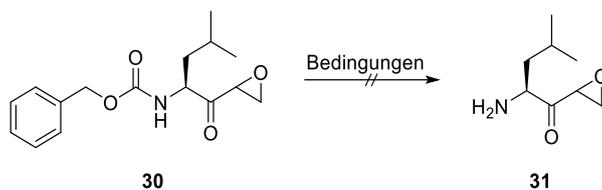


Schema 3.10: DMP-Oxidation zum Epoxyketon **30**.

Da in den folgenden Stufen die einzelnen Bausteine zum vollständigen Naturstoff zusammen gesetzt werden sollen, sollte Epoxyketon **30** in der nächsten Stufe Cbz-entschützt werden. Interessanterweise zeigte die Durchführung der katalytischen Hydrierung unter den bisher verwendeten Reaktionsbedingungen bei diesem Substrat selbst nach 6 h keinen Umsatz (Tabelle 3.4, Eintrag 1). Sowohl die Durchführung der Reaktion in einer Parr-Apparatur unter einem Druck von 3 – 4 bar als auch die zusätzliche Erhöhung der Katalysator-Beladung zeigten keine Verbesserung der Ergebnisse (Eintrag 2, 3 und 4). Wurde die Entschützung in einem Autoklaven unter 13 bar und 10 w% Pd/C durchgeführt, konnte ebenfalls keine Reaktion beobachtet werden (Eintrag 5). Daraufhin erfolgte eine schrittweise Druckerhöhung, bis schließlich unter 60 bar ein Umsatz beobachtet wurde. Nach der Aufarbeitung konnten jedoch weder Produkt noch eine andere Verbindung isoliert werden, sodass davon ausgegangen wird, dass sich die Verbindung unter diesen Reaktionsbedingungen zersetzt hat (Eintrag 6).

Ergebnisse und Diskussion

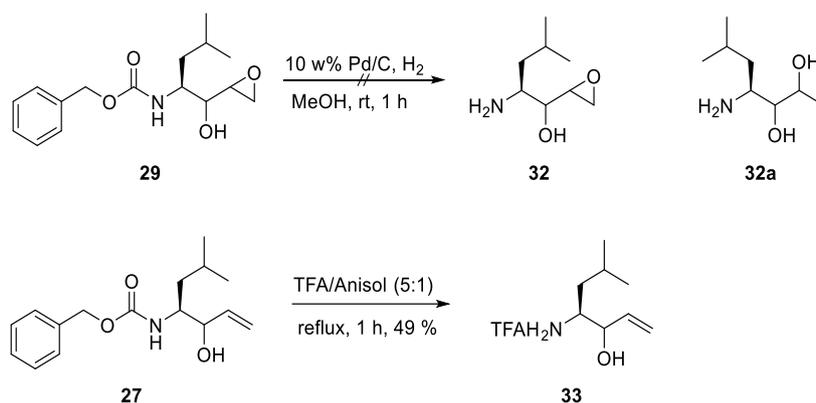
Tabelle 3.4: Untersuchungen zur Cbz-Abspaltung von Epoxyketon **30**.



Eintrag	Bedingungen	Bemerkung
1	10 w% Pd/C, H ₂ (1 bar), MeOH, RT, 6 h	kein Umsatz
2	10 w% Pd/C, H ₂ (3-4 bar), MeOH, RT, 3 h	kein Umsatz
3	33 w% Pd/C, H ₂ (3-4 bar), MeOH, RT, 8 h	kein Umsatz
4	54 w% Pd/C, H ₂ (3-4 bar), MeOH, RT, 8 h	kein Umsatz
5	10 w% Pd/C, H ₂ (13 bar), MeOH, RT, 3 h	kein Umsatz
6	10 w% Pd/C, H ₂ (60 bar), MeOH, RT, 7 h	Zersetzung

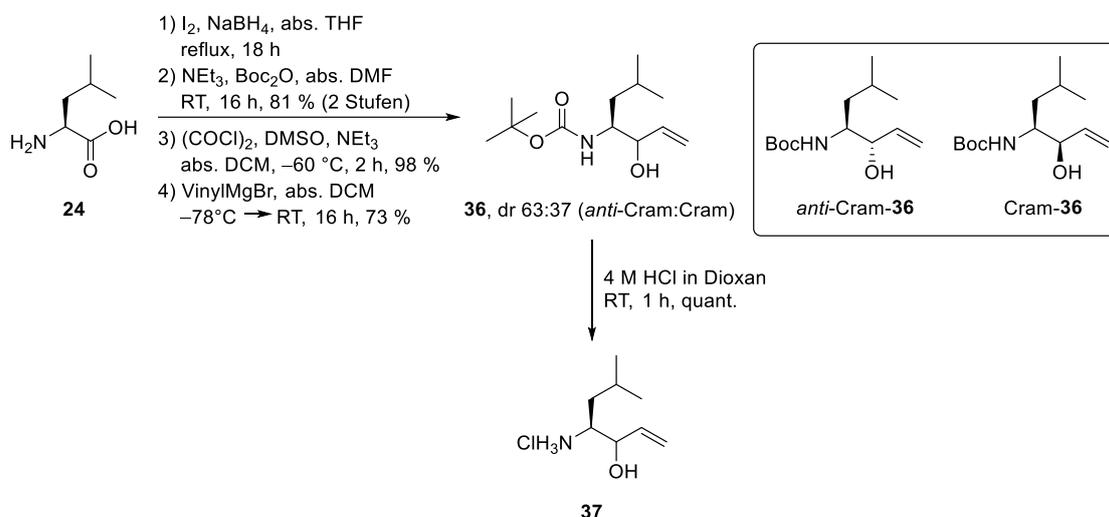
Als weitere Möglichkeit wurde in Betracht gezogen, die Cbz-Schutzgruppe bei einer der Vorstufen des Epoxyketon **30** zu entfernen. Mit Epoxyalkohol **29** konnte wieder bereits bei 1 bar H₂-Atmosphäre und 10 w% Palladium auf Kohle ein Umsatz beobachtet werden. Es zeigte sich jedoch, dass sich bei der Reaktion das Epoxid geöffnet und sich somit das Diol **32a** gebildet hatte (Schema 3.11, oben). Aufgrund dieser Ergebnisse wurde im nächsten Schritt untersucht, ob sich die Cbz-Schutzgruppe vom Allylalkohol **27** entfernen lässt. Durch die enthaltene Doppelbindung können klassische Bedingungen der katalytischen Hydrierung nicht verwendet werden, da diese unter diesen Bedingungen reduziert würde. Um die Durchführung dennoch realisieren zu können, wurde das Diastereomengemisch **27** in einem 5:1-Gemisch aus TFA und Anisol 1 h refluxiert (Schema 3.11, unten).^[69] Mit einer nur mäßigen Ausbeute von 49 % TFA-Salz **33** wurde auch diese Variante nicht weiter verfolgt und eine vielversprechendere Route gesucht. Die Cbz-Entschützung lieferte an diesem Schritt bei keinem der verwendeten Substrate vielversprechende Ergebnisse, weshalb im Folgenden eine neue Schutzgruppenstrategie verfolgt werden sollte. Des Weiteren sollte der Baustein C nur bis zum Allylalkohol synthetisiert und auf dieser Stufe bereits mit den restlichen Bausteinen **A** und **Pseudo-B** geknüpft werden. Das Epoxyketon sollte im Anschluss generiert werden, sodass es aufgrund der hohen Reaktivität dieser Gruppe zu keinen weiteren Komplikationen kommt.

Ergebnisse und Diskussion



Schema 3.11: Weitere Cbz-Entschützungsversuche.

Als Alternative zur Cbz-Schutzgruppe bietet sich die *tert*-Butyloxycarbonyl-Gruppe an, da die sauren Reaktionsbedingungen bei der Abspaltung der *Boc*-Schutzgruppe den Allylalkohol nicht beeinflussen sollte und ein stabiles Hydrochlorid entsteht. Es wurde L-Leucin zum primären Alkohol reduziert, *Boc*-geschützt und analog zu der zuvor beschriebenen Route über eine Swern-Oxidation und die darauffolgende Grignard-Reaktion umgesetzt (Schema 3.12). Der Allylalkohol **36** wurde mit einer Ausbeute von 58 % über vier Stufen und einem dr von 63:37 erhalten. Die *Boc*-Schutzgruppe konnte durch Umsetzung mit 4 M HCl in Dioxan in quantitativer Ausbeute abgespalten werden.



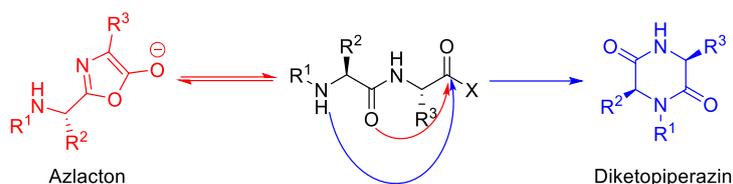
Schema 3.12: Synthese des *Boc*-geschützten Allylalkohols **36** und anschließende *Boc*-Entschützung.

3.2.4 Knüpfung der Bausteine zu Pseudo-Macyranon A

In der Natur werden biologisch aktive Substanzen oft in *N* → *C*-Richtung gebildet, was bei der Peptidsynthese in Lösung bzw. an der Festphase jedoch zu Komplikationen führen kann. Ist die Carbonsäure aktiviert, können mehrere Nebenreaktionen ablaufen, wie z.B. Diketopiperazinbildung oder die Bildung von Epimeren über ein Azlacton (Abbildung 3.2). Um solche unerwünschten Reaktionen zu vermeiden, wurde bei der Umsetzung zum vollständig geschützten Pseudo-Macyranon

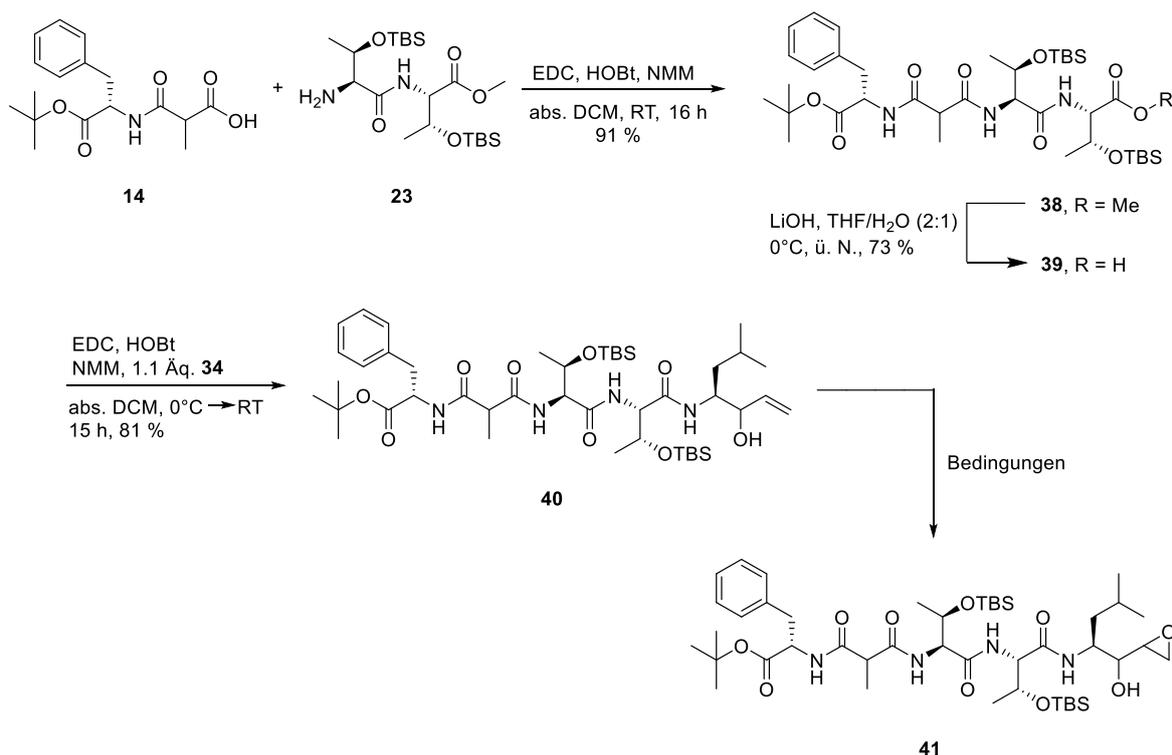
Ergebnisse und Diskussion

A die Knüpfung vom C- zum N-Terminus angewendet, d.h. zuerst werden Baustein **A** und **Pseudo-B** zum Tripeptid geknüpft und im Anschluss daran Baustein **C** eingeführt und weiter modifiziert.



Schema 3.13: mögliche Nebenreaktionen bei C-terminaler Peptidaktivierung.

Angelehnt an die Arbeit von Pettit *et al.* konnte die Peptidknüpfung zwischen Baustein **A** (Verbindung **14**) und **B** (Verbindung **23**) mit dem Knüpfungsreagenz EDC, HOBt und NMM als Base mit einer sehr guten Ausbeute von 91 % realisiert werden (Schema 3.14).^[70] Die anschließende Verseifung zur freien Säure **39** erfolgte in 73 % Ausbeute in einem THF/Wasser-Gemisch und Lithiumhydroxid-Monohydrat als mildes Verseifungsreagenz. Die Knüpfung mit dem Hydrochlorid **37**, ebenfalls mit EDC und HOBt, verlief ohne Probleme und lieferte das Tetrapeptid **40** mit 81 % Ausbeute. Da sich die Signale der Diastereomere im ¹H-NMR-Spektrum überlagerten, konnte das Diastereomerenverhältnis nicht bestimmt werden.



Schema 3.14: Synthese von Epoxyalkohol **41**.

Die Oxidation des Allylalkohols **40** zum Epoxyalkohol **41** wurde mit unterschiedlichen Epoxidierungsreagenzien untersucht, um einen möglichst vollständigen Umsatz zu erzielen. Da bereits bei der Synthese des Cbz-L-Leucinepoxyalkohol **29** mCPBA die beste Ausbeute lieferte, wurde auch für diese Epoxidierung mCPBA getestet. Um eine recht gute Ausbeute von 71 % zu erhalten, mussten

Ergebnisse und Diskussion

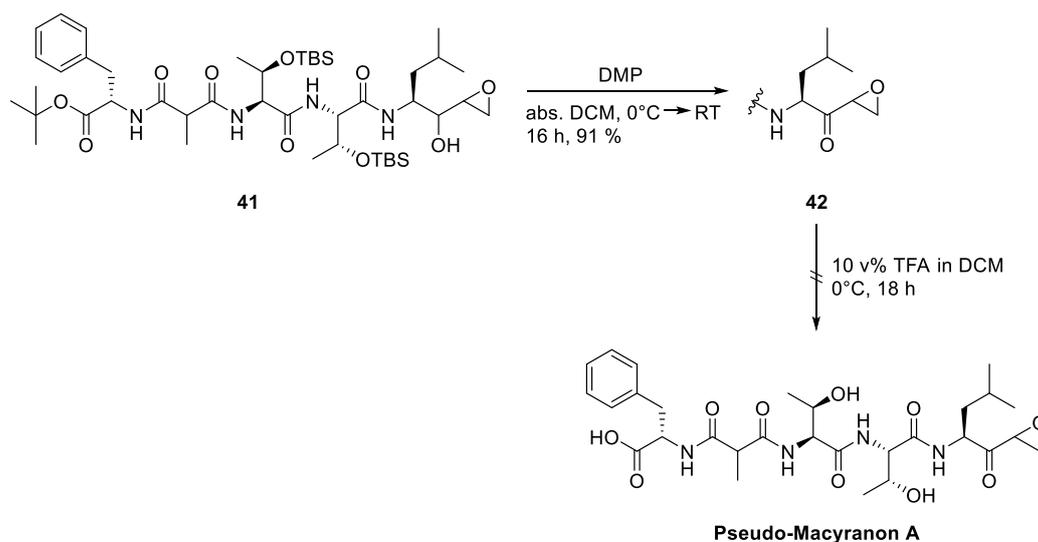
3.0 Äquivalente der Persäure verwendet sowie das Reaktionsgemisch über Nacht von von 0 °C auf Raumtemperatur erwärmt werden (Tabelle 3.5, Eintrag 2).

Tabelle 3.5: Epoxidierung von Allylkohol **40**.

Eintrag	Bedingungen	Ausbeute
1	2.0 Äq. mCPBA, CHCl ₃ , RT, ü. N.	19 %
2	3.0 Äq. mCPBA, CHCl ₃ , 0 °C → RT, ü. N.	71 %
3	2.0 Äq. DMDO, Aceton, 0 °C → RT, ü. N.	91 %

Anscheinend wird der Allylkohol durch die Konformation des Tetrapeptids verstärkt abgeschirmt, wodurch die Reaktion erschwert abläuft und mit einem größeren Überschuss an Persäure gearbeitet werden muss. Basierend auf dieser Annahme wurde die Reaktion ebenfalls mit dem kleineren sowie reaktiveren Epoxidierungsreagenz DMDO durchgeführt. DMDO wurde für diesen Schritt frisch ausgehend von Wasser, Natriumhydrogencarbonat und Oxon hergestellt.^[71] Der Umsatz konnte hierbei mit 2.0 Äq. DMDO auf bis zu 91 % gesteigert werden (Eintrag 3). Das Diastereomerenverhältnis konnte auf dieser Stufe allerdings nicht bestimmt werden.

Die folgende Oxidation zum Epoxyketon mit dem milden Oxidationsreagenz DMP lieferte das geschützte Pseudo-Macyranon A (Verbindung **42**) mit einer sehr guten Ausbeute von 91 % (Schema 3.15). Die Abspaltung der restlichen Schutzgruppen, bestehend aus zwei TBS- und eines *tert*-Butylesters, wurde mit 10% TFA in DCM getestet. Nach einer Reaktionszeit von 2 h bei 0°C wurde per DC-Kontrolle ein unvollständiger Umsatz beobachtet, sodass die Reaktion weitere 16 h bei 0°C gerührt wurde.



Schema 3.15: Untersuchungen zur Umsetzung von Epoxyalkohol **41**.

Trotz vollständigen Umsatzes des Startmaterials, konnte nach Flash-Chromatographie weder Produkt noch Edukt isoliert werden. Aufgrund der langen Reaktionszeit unter sauren Reaktionsbedingungen

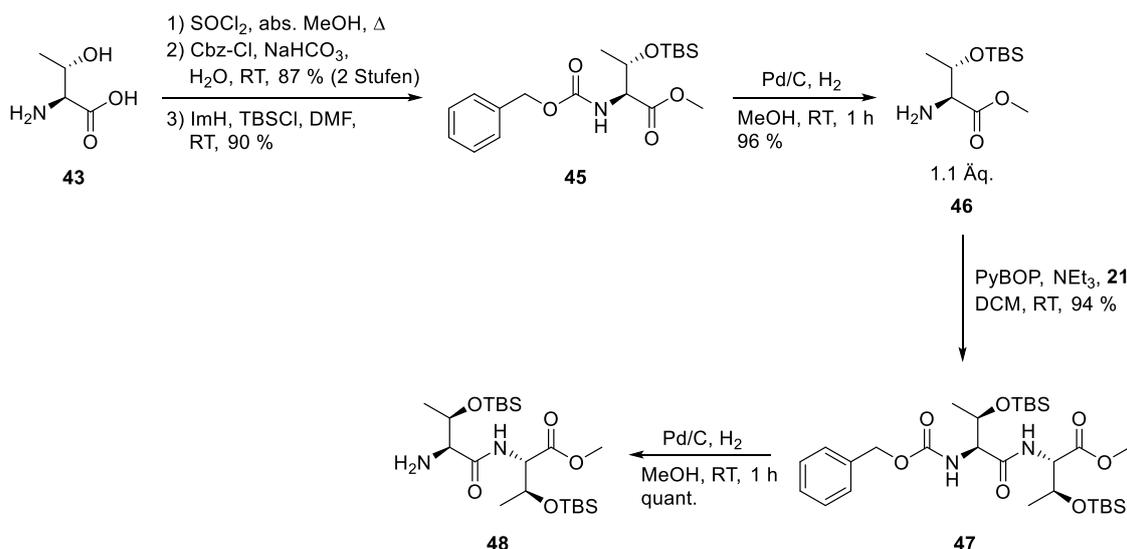
Ergebnisse und Diskussion

erfolgte offensichtlich die Zersetzung des Tetrapeptids. Da zu diesem Zeitpunkt der Bestand an synthetisiertem Epoxyketon **42** aufgebraucht war, sollten die nächsten Entschützungsversuche am geschützten, originalen Naturstoff durchgeführt werden.

3.3 Synthese von Macyranon A

3.3.1 Synthese von Baustein B

Aufgrund der Kosteneffizienz wurde zu Beginn der Arbeit anstelle von *L-allo*-Threonin die günstigere Aminosäure *L*-Threonin verwendet. Zur Synthese des originalen Naturstoffs Macyranon A wurde nun entsprechend der getesteten Syntheseroute für den Baustein **Pseudo-B** der originale Baustein **B** synthetisiert. Ausgehend von *L-allo*-Threonin wurde über zwei Stufen der Cbz-geschützte Methylester synthetisiert und die freie Hydroxygruppe erneut mit einer TBS-Gruppe geschützt (Schema 3.16). Die anschließende Cbz-Entschützung und Knüpfung zum Dipeptid **47** erfolgte in beiden Schritten mit sehr guten Ausbeuten. Das Amin **48** wurde im letzten Schritt in quantitativer Ausbeute durch katalytische Hydrierung freigesetzt.



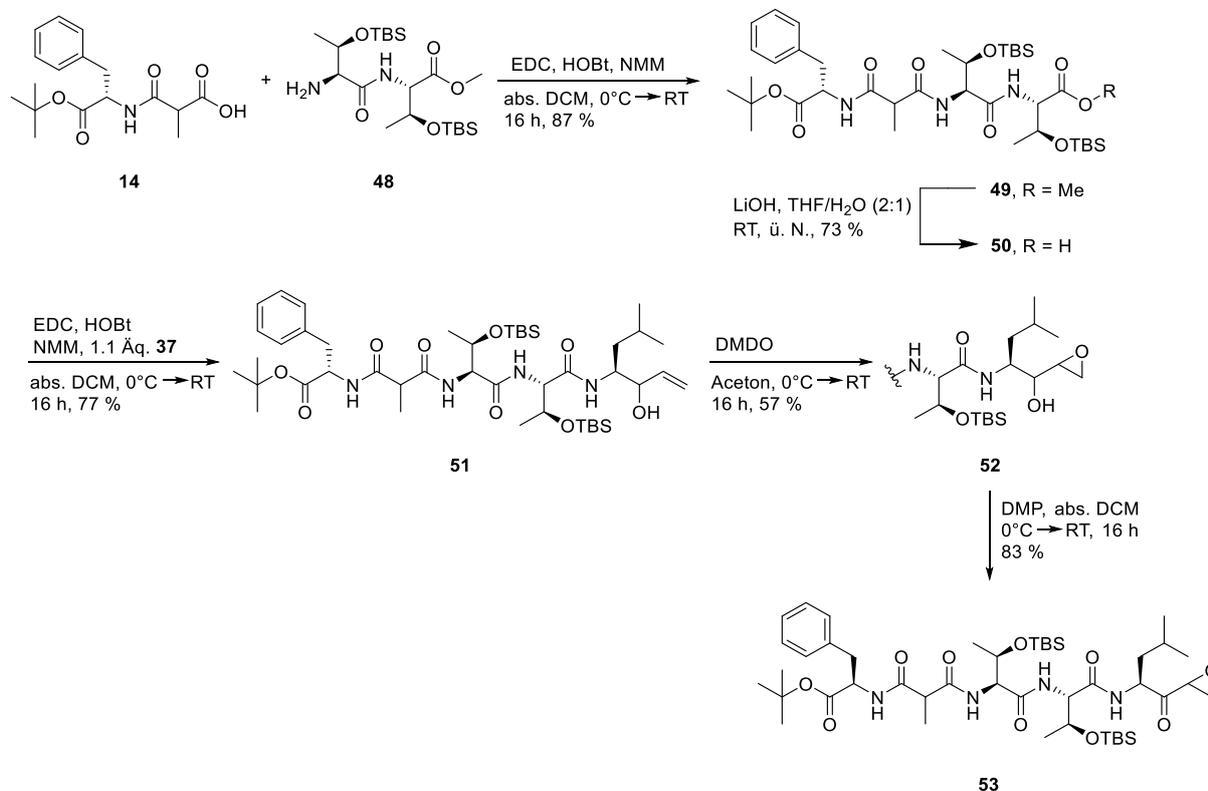
Schema 3.16: Synthese von Baustein **B** (Verbindung **48**).

3.3.2 Knüpfung der Bausteine zu Macyranon A

Die Knüpfung der einzelnen Bausteine erfolgte erneut in *C* → *N*-Richtung und wurde analog der am Pseudo-Macyranon A erprobten Syntheseroute durchgeführt. Die Umsetzung zum Tetrapeptid **51** mittels Peptidknüpfung, Verseifung und erneuter Peptidknüpfung konnte mit einer guten Ausbeute von 77 % realisiert werden (Schema 3.17). Das Ergebnis der Epoxidierung mittels DMDO konnte im Vergleich zu der erprobten Route nicht reproduziert werden. Die mäßige Ausbeute von 57 % lässt sich

Ergebnisse und Diskussion

damit erklären, dass das verwendete DMDO trotz Lagerung im Gefrierschrank nach wenigen Tagen bereits an Aktivität verloren hatte. In der darauffolgenden DMP-Oxidation wurde der vollständig geschützte Naturstoff **53** mit einer guten Ausbeute von 83 % erhalten. Auch hierbei konnten die *dr*-Werte nicht bestimmt werden.

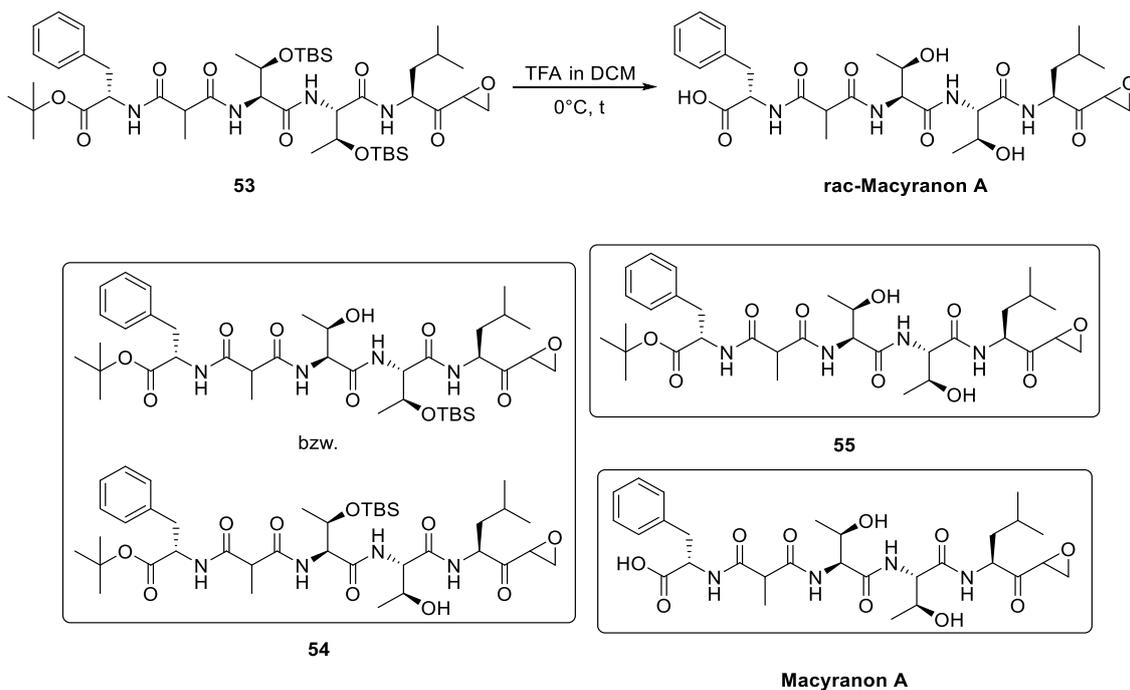


Schema 3.17: Synthese des vollständig geschützten Macyranon A (Verbindung **53**).

Die Abspaltung der Schutzgruppen erwies sich bereits bei Pseudo-Macyranon A als problematisch, weshalb die Entschützung des Naturstoffs mittels LC/MS verfolgt werden sollte. Die Reaktion wurde erneut mit 10 v% TFA in DCM bei 0 °C durchgeführt (Schema 3.18, oben). Aufgrund der potenziellen Gefahr, dass sich der Naturstoff bei einer zu langen Reaktionszeit im stark sauren Milieu zersetzt, sollte die Reaktion in kurzen Intervallen analysiert werden. Die Reaktionsverfolgung mittels LC/MS zeigte, dass sich die TBS-Schutzgruppen im Vergleich zu dem *tert*-Butylester recht schnell abspalten (Schema 3.18, unten).

Nach 1 h wurde ein Gemisch aus vollständig geschütztem, sowie einfach und zweifach TBS-entschütztem Naturstoffderivat (Verbindung **54** und **55**) detektiert (Abbildung 3.2). Nach 3.5 h Reaktionszeit konnte neben dem bereits detektierten Gemisch an Verbindungen auch die Masse des Macyranon A nachgewiesen werden. Da die Reaktion nur sehr langsam voran schritt, wurden der TFA-Gehalt auf 50 v% erhöht. Durch die erhöhte TFA-Konzentration sollte eine deutlich schnelle Entschützung des Naturstoffs beobachtet werden.

Ergebnisse und Diskussion



Schema 3.18: *oben:* Abspaltung der Schutzgruppen von Verbindung **53**; *unten:* Während der Entschützung entstehende Verbindungen.

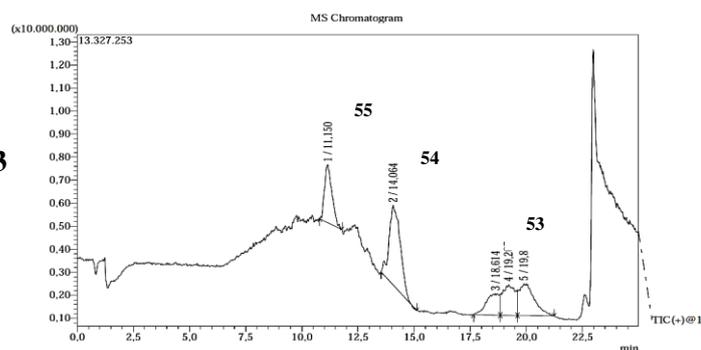
In den weiteren Stunden schritt die Entschützung der TBS-Schutzgruppen etwas zügiger voran. Bei der Reaktionskontrolle nach 4.5 h als auch nach 6 h konnten nur noch Macyranon A und die zweifach TBS-entschützte Verbindung **55** nachgewiesen werden. Um einen vollständigen Umsatz zu erzielen, wurde die Reaktion eine weitere Stunde bei 0 °C gerührt. Die anschließende LC/MS-Kontrolle zeigte wider aller Erwartungen ein Chromatogramm, in welchem keine der vorherigen Verbindungen detektiert werden konnte. Auch nach einer weiteren Kontrollmessung wurden weder das Produkt noch die Vorstufen detektiert. Die Reaktion wurde daraufhin abgebrochen und mittels Flash-Chromatographie gereinigt, wobei weder der gewünschte Naturstoff, noch dessen Vorstufen, isoliert werden konnten. Auch hierbei liegt die Vermutung nahe, dass die Reaktionszeit zu lange war und sich der vollständig entschützte Naturstoff zersetzt hatte.

Daraufhin wurde das verbliebene Epoxyketon **53** direkt mit einer 50 %igen TFA-Lösung umgesetzt, wobei die Reaktion vor dem Auftreten einer Zersetzung des Produkts abgebrochen werden sollte. Im Idealfall sollte hierbei lediglich Macyranon A und das zweifach TBS-entschützte Derivat **55** vorliegen, sodass eine adäquate Menge an Naturstoff gebildet wurde. Die Reaktionsverfolgung mittels LC/MS zeigte einen ähnlichen Verlauf wie bereits im ersten Versuch beobachtet. Nach 2 h wurde ein Gemisch aus Macyranon A und den geschützten Derivaten (Verbindung **53**, **54** und **55**) detektiert. Die Reaktionskontrolle nach 4 h zeigte immer noch alle Verbindungen, wobei die vollständig geschützte Verbindung **53** nur noch in Spuren vorlag. Um eine ausreichende Menge an entschütztem Macyranon A zu erhalten, sollte die Reaktion noch etwas länger bei 0 °C gerührt werden.

Ergebnisse und Diskussion

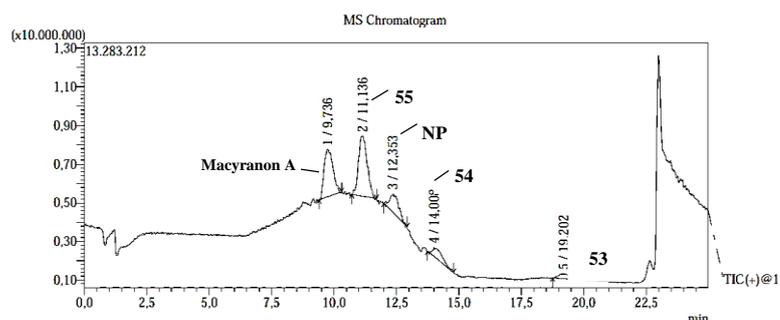
Reaktionskontrolle nach 1 h

- vollständig geschützte Verbindung **53**
- Bildung des einfach und zweifach TBS-entschützten Derivats (**54**, **55**)



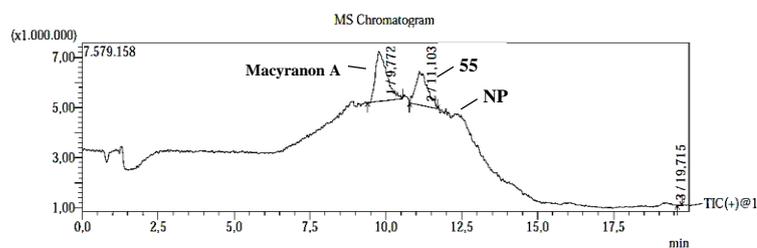
Reaktionskontrolle nach 3.5 h

- Verbindung **53** und **54** in Spuren, zweifach TBS-entschütztes Derivat **55** noch vorhanden
- deutlicher Peak von Macyranon A



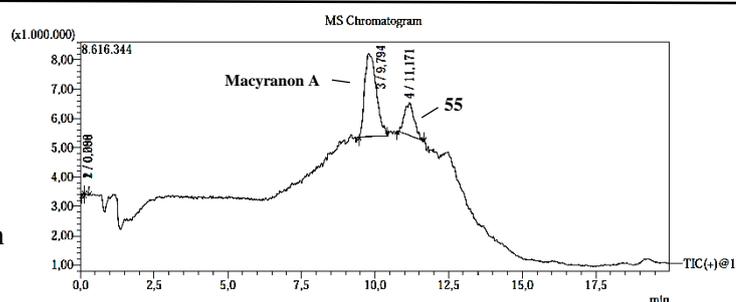
Reaktionskontrolle nach 4.5 h

- hauptsächlich Macyranon A und zweifach TBS-entschütztes Derivat **55** enthalten



Reaktionskontrolle nach 6 h

- Macyranon A im Überschuss, zweifach TBS-entschützte Verbindung **55** immer noch enthalten



Reaktionskontrolle nach 7 h

- weder Macyranon A noch Vorstufen des Naturstoffs detektierbar

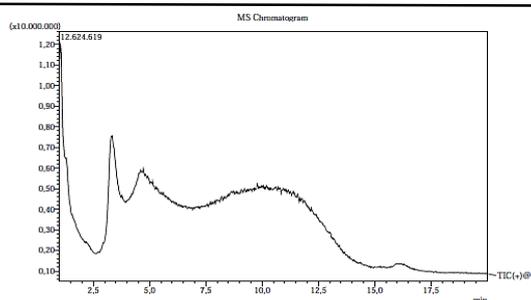


Abbildung 3.2: LC/MS-Reaktionsverfolgung der Entschützung von Epoxyketon **53** mittels LC/MS.

Diesmal wurde bereits nach 6 h die beginnende Zersetzung des entschützten Naturstoffs beobachtet, sodass die Reaktion sofort abgebrochen und mittels Flash-Chromatographie gereinigt wurde. Jedoch konnte erneut weder Macyranon A noch Vorstufen des Naturstoffs isoliert werden.

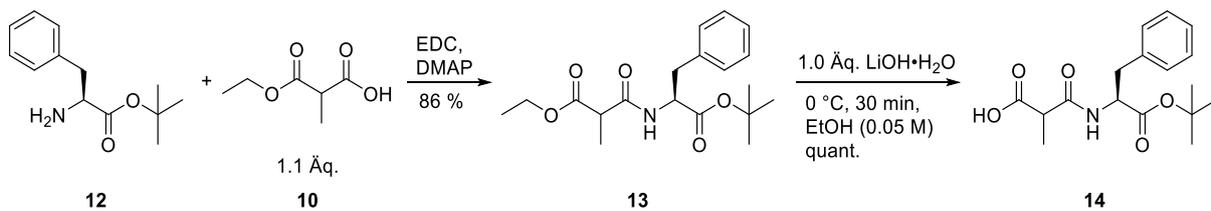
Ergebnisse und Diskussion

Zu diesem Zeitpunkt war es somit nicht möglich das Epoxyketon **53** vollständig zu entschützen und den Naturstoff zu isolieren. Die Versuche ein Gemisch aus dem vollständig entschützten Naturstoff und dessen Vorstufen zu isolieren, konnten ebenfalls nicht realisiert werden, da es in beiden Fällen zu einer Zersetzung der Verbindungen kam. Da das synthetisierte Epoxyketon **53** vollständig aufgebraucht war, wurden keine weiteren Untersuchungen zur Entschützung durchgeführt.

Zusammenfassung und Ausblick

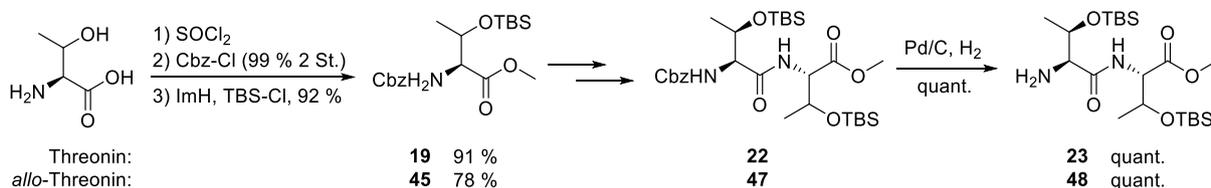
Ein Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung einer Route zur Totalsynthese des Proteasom-Inhibitors Macyranon A, damit der Naturstoff in ausreichender Menge synthetisiert und für weitere biologische Untersuchungen zur Verfügung gestellt werden kann.

Zu Beginn wurden die einzelnen Bausteine des Naturstoffs entsprechend der retrosynthetischen Betrachtungen synthetisiert. Die Darstellung der Carbonsäure **14** erfolgte nach einer optimierten Schutzgruppenstrategie, da die anfänglich verwendeten Schutzgruppen nicht orthogonal zueinander waren. Da sich der Ethylester in Anwesenheit des Benzylesters nicht selektiv verseifen ließ, wurde als Alternative zur Benzyl-Schutzgruppe eine *tert.*-Butyl-Schutzgruppe verwendet. Diese erlaubte nach einigen Optimierungen der Reaktionsbedingungen eine selektive Verseifung des Ethylesters, sodass das gewünschte Carbonsäure **14** mit einer Ausbeute von 62 % über 3 Stufen erhalten wurde (Schema 4.1).



Schema 4.1: Synthese der Carbonsäure **14**.

Die Synthese der freien Amine **23** und **48** verlief entsprechend der Erwartungen. Die Synthese der Methylester **19** und **45** ausgehend von L-Threonin bzw. L-allo-Threonin, als auch die Kupplung zu den entsprechenden Peptiden **22** und **47** konnte mit sehr guten Ausbeuten realisiert werden (Schema 4.2). Die anschließende Cbz-Entschützung lieferte die gewünschten freien Amine in beiden Fällen mit quantitativer Ausbeute.



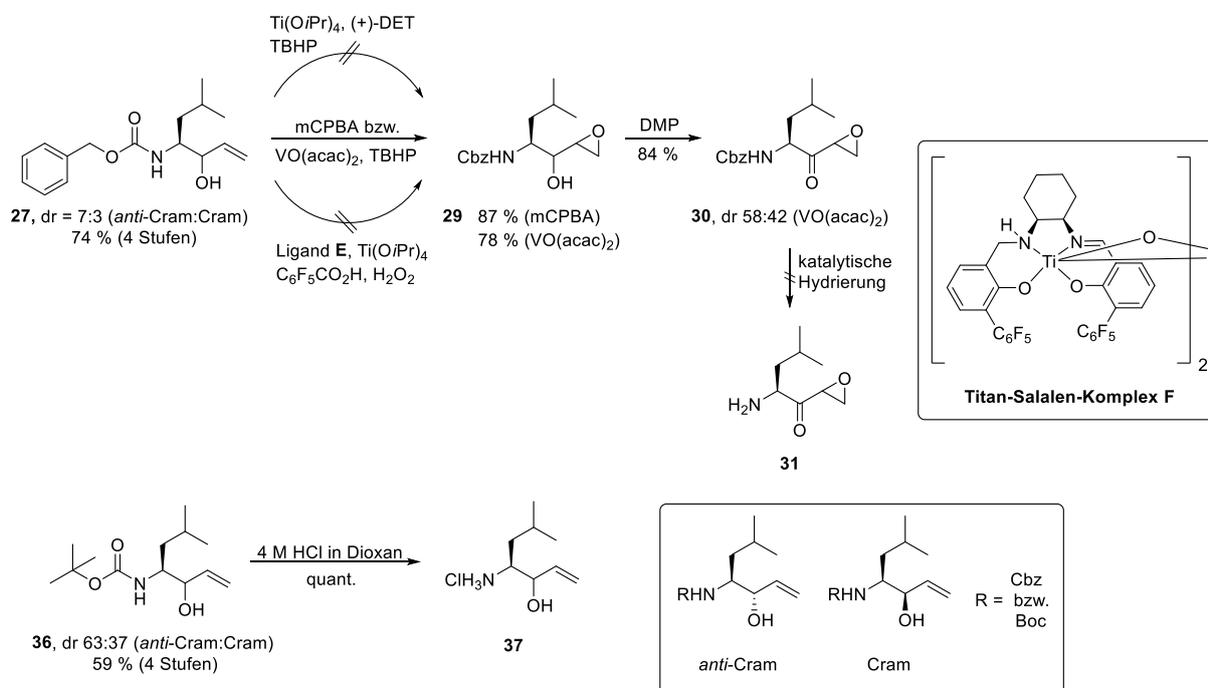
Schema 4.2: Synthese der freien Amine **22** und **48**.

Um Baustein **C** mit dem notwendigen (*R*)-Epoxid stereoselektiv zu synthetisieren, wurde in ersten Untersuchungen der Allylalkohol **27** über eine Swern-Oxidation und anschließende Grignard-Reaktion generiert. Die geplante Sharpless-Epoxididierung zeigte bei diesem Substrat jedoch selbst bei

Zusammenfassung und Ausblick

stöchiometrischen Mengen an Titan(IV)-*iso*-propoxid und (+)-DET keinerlei Umsatz (Schema 4.3, oben). Die anschließenden Untersuchungen das Epoxid stereoselektiv mit Hilfe eines Titan-Salen-Komplexes nach Berkessel *et al.* darzustellen, zeigten ebenfalls keinen Umsatz. Somit wurde das Epoxid mit mCPBA bzw. VO(acac)₂ und TBHP als Epoxidierungsreagenz synthetisiert. Die Stereoselektivität konnte auf dieser Stufe nicht ermittelt werden, da sich die Epimere weder mittels Säulenchromatographie noch mittels HPLC voneinander trennen ließen. Die Oxidation zum Epoxyketon **30** konnte über eine DMP-Oxidation realisiert werden, wobei die erhaltenen Diastereomere auf dieser Stufe während der Säulenchromatographie voneinander getrennt werden konnten. Das Diastereomerenverhältnis wurde aus dem ¹H-NMR-Spektrum bestimmt und betrug 58:42 für das mit VO(acac)₂ synthetisierte Edukt. Im nächsten Schritt sollte die Cbz-Schutzgruppe abgespalten werden, damit das freie Amin mit den übrigen Bausteinen geknüpft wurde. Überraschenderweise konnte in ersten Untersuchungen keine Abspaltung beobachtet werden. Erst bei sehr drastischen Reaktionsbedingungen von 60 bar H₂-Atmosphäre wurde ein Umsatz beobachtet. Nach der Aufarbeitung konnte jedoch kein Produkt bzw. Edukt isoliert werden, da sich das Substrat unter diesen Bedingungen offensichtlich zersetzt hatte.

Weitere Versuche die Cbz-Schutzgruppe bei Vorstufen zu entfernen lieferte keine vielversprechenden Ergebnisse, weshalb eine neue Strategie mit einer Boc-Schutzgruppe untersucht wurde. Des Weiteren sollte bereits der Allylalkohol mit den übrigen Bausteinen geknüpft werden, damit mögliche Nebenreaktionen durch die reaktive Epoxyketon-Kopfgruppe reduziert werden.

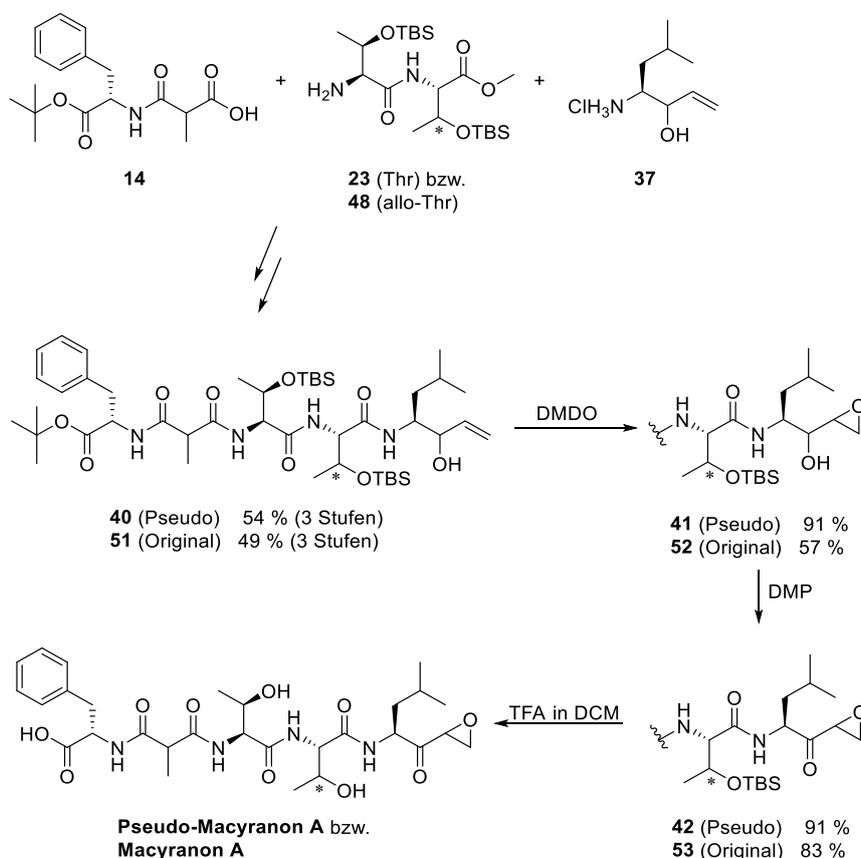


Schema 4.3: *oben:* Untersuchungen zur Synthese des entschützten Epoxyketons **31**; *unten:* Darstellung von Allylalkohol-Hydrochlorid **37**.

Zusammenfassung und Ausblick

Der Boc-Allylalkohol **36** konnte mit einem Diastereomerenverhältnis von 63:37 synthetisiert werden, wobei die Gesamtausbeute etwas geringer als bei dem Cbz-Analogen ausfiel (Schema 4.3, unten). Die Schutzgruppe wurde hierbei mit einer quantitativen Ausbeute abgespalten. Auch bei diesem Substrat konnten beide Diastereomere weder mittels Säulenchromatographie noch mittels HPLC voneinander getrennt werden.

Die Knüpfung der einzelnen Bausteine verlief sowohl bei Pseudo-Macyranon A als auch bei Macyranon A mit sehr guten Ausbeuten (Schema 4.4). Im Falle der Epoxidierung des Allylalkohols mit mCPBA konnte mit 3.0 Äquivalenten Epoxidierungsreagenz eine recht gute Ausbeute erzielt werden. Mit dem reaktiveren Reagenz DMDO erfolgte die Umsetzung zum Epoxid mit bis zu 91 %. Unter Verwendung des originalen Bausteins wurde aufgrund eines Aktivitätsverlusts des DMDOs eine geringere Ausbeute beobachtet. Die DMP-Oxidation zum Epoxyketon konnte bei beiden Substraten mit guten Ausbeuten realisiert werden. Zur Abspaltung der Schutzgruppen wurden mehrere Versuche mit unterschiedlichem Gehalt an TFA in DCM unternommen. Obwohl mittels LC/MS die Abspaltung der einzelnen Schutzgruppen und die Masse des Produkts beobachtet wurde, kam es jedoch bei allen Versuchen nach einer gewissen Zeit zur Zersetzung des (Pseudo-)Naturstoffs. Dem Anschein nach ist der freie (Pseudo-)Naturstoff im sauren Milieu nur wenige Stunden stabil und beginnt sich nach einiger Zeit zu zersetzen.



Schema 4.4: Knüpfung der Bausteine, anschließende Modifizierung der Kopfgruppe und Abspaltungsversuche der Schutzgruppen

Zusammenfassung und Ausblick

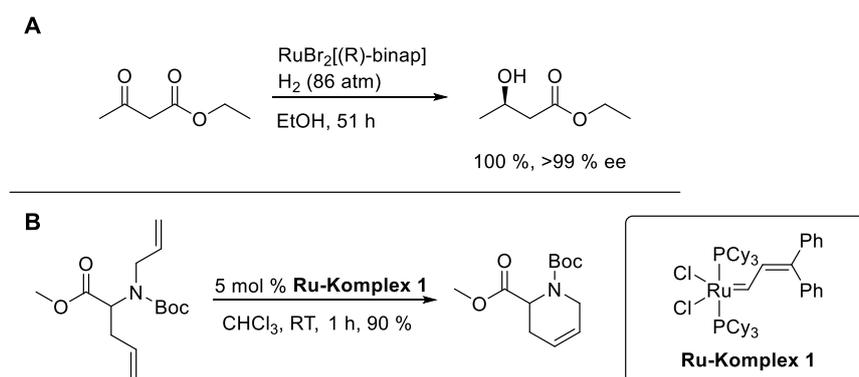
Um die Totalsynthese des Naturstoffs zu vervollständigen müssen die Reaktionsbedingungen zur Abspaltung der vorhandenen TBS-Schutzgruppen bzw. der *tert*-Butyl-Schutzgruppe optimiert werden. Da ein vollständiger Umsatz zum entschützten Naturstoff unter den bisherigen Reaktionsbedingungen nur schwer realisiert werden konnte, wäre eine mögliche Alternative den vollständig geschützten Naturstoff in einem größeren Maßstab zu synthetisieren, die Entschützungsreaktion vorzeitig abubrechen und den gewünschten Naturstoff mittels präparativer HPLC zu isolieren.

Teil B

Pd-katalysierte allylische Alkylierung von *o*-Hydroxyphenylketonen

Einleitung

Seit jeher strebt der Mensch danach neues Wissen zu erlangen und die Geheimnisse unerforschter Gebiete zu entschlüsseln. In der organischen Chemie wurden in den letzten Jahrhunderten schon viele Meilensteine erreicht, wie die Entwicklung von Azofarbstoffen, welche die Grundlage für die Farbstoffindustrie darstellten, oder aber die Totalsynthese komplexer Naturstoffe. Ein weiteres Gebiet, welches in den letzten Jahren intensivst erforscht wurde, stellt die Katalyse dar. Hierbei unterscheidet man die drei Bereiche homogene und heterogene Katalyse sowie die Biokatalyse. Vor allem bei der homogenen Katalyse wurden im Laufe der Jahre beeindruckende Fortschritte erzielt. 1816 beobachtete Henry Davy erstmals, dass Reaktionen mit Sauerstoff durch die Anwesenheit eines Platindrahts beschleunigt werden. Ein Jahrhundert später wurde die Synthese chiraler Moleküle mittels asymmetrischer Katalyse oder der Einsatz von Katalysatoren bei Metathese-Reaktionen beschrieben (Schema 1.1).^[72,73]



Schema 1.1: **A:** Katalytische enantioselektive Hydrierung von β -Ketoester (Noyori); **B:** Synthese konformativ anspruchsvoller Aminosäuren via Ringschluss-Metathese (Grubbs).

Dank der katalytischen Synthese chiraler Moleküle konnten beispielsweise enantiomerenreine Substrate auch im industriellen Maßstab generiert und in der Pharmabranche eingesetzt werden. Aufgrund der hohen Bedeutung dieser Arbeiten wurde den Pionieren 2001 (Knowles, Noyori und Sharpless) und 2005 (Chauvin, Grubbs und Schrock) der Nobelpreis verliehen. Heutzutage sind katalytische Verfahren aus der modernen Synthesechemie nicht mehr wegzudenken, da vor allem auch bei vielen Handels- und Feinchemikalien die Herstellung mindestens einen katalytischen Schritt enthält. Des Weiteren wird durch den Einsatz von Katalysatoren in der organischen Chemie der gezielte Aufbau komplexer Moleküle, sowie die late stage-Modifizierung derer ermöglicht. Hierbei liegt der Fokus immer mehr auf der effizienten Synthese, sodass mit möglichst hohen Ausbeuten und Selektivitäten eine ökonomische, energiesparende, umweltfreundliche und nachhaltige Herstellung ermöglicht wird.

Einleitung

Die homogene Katalyse, bei welcher die Edukte sowie der Katalysator während der Reaktion im gleichen System vorliegen, unterteilt sich in mehrere Bereiche, wie z.B. die Enzymkatalyse, die Organokatalyse oder die metallorganische Komplexkatalyse. Bei der metallorganischen Komplexkatalyse werden Übergangsmetallkatalysatoren eingesetzt, welche unter Beteiligung ihrer d-Orbitale sowohl Substrate aktivieren als auch Reaktionen beschleunigen können. Die Aktivität und Selektivität der ÜM-Katalysatoren können hierbei durch die Modifikation ihrer Liganden gesteuert werden. In den letzten Jahren wurde bereits eine Vielzahl an Katalysatoren, wie z.B. der Wilkinson-Katalysator oder der Schrock-Katalysator, eingeführt (Abbildung 1.5).

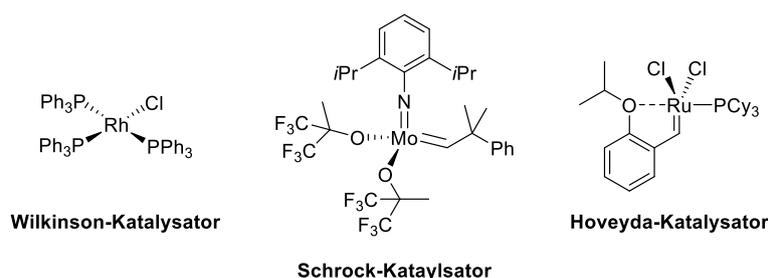


Abbildung 1.5: ÜM-Katalysatoren, welche in der organischen Chemie Anwendung finden.

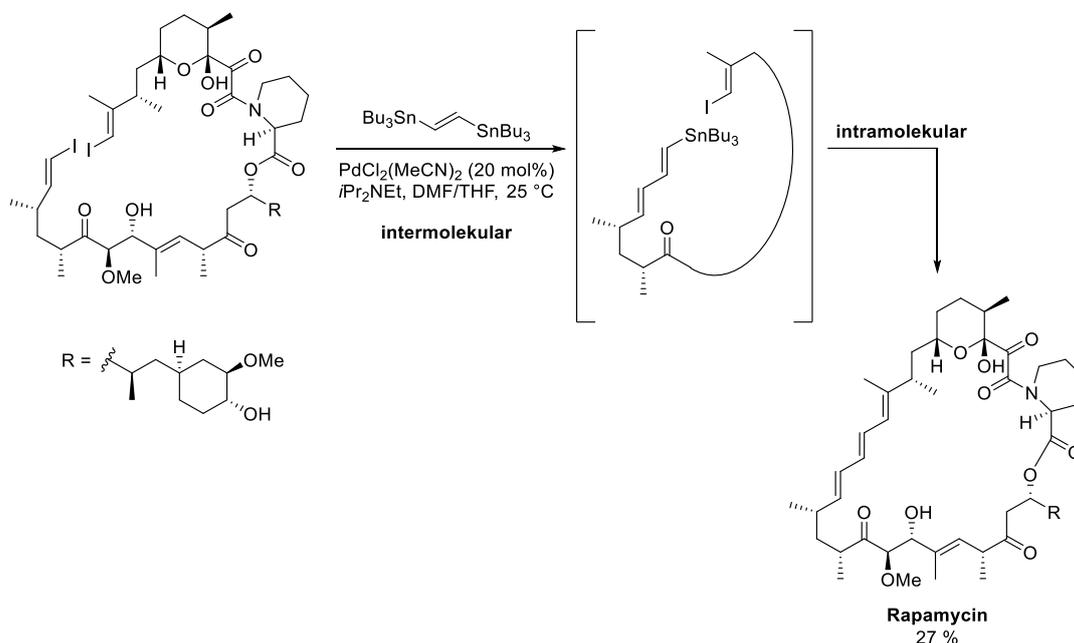
Der von Geoffrey Wilkinson entwickelte quadratisch-planare Rhodium-Komplex wird u.a. bei der homogenen katalytischen Hydrierung verwendet, wohingegen sowohl der Schrock- als auch der Hoveyda-Katalysator bei Ringsschlussmethathesen eingesetzt werden.^[74–76] Überaus nützliche Pd-katalysierte Reaktionen stellen die Heck-Kupplung, diverse Kreuzkupplungen und die Buchwald-Hartwig-Aminierung dar. Bei all diesen Reaktionen wird als gemeinsame Zwischenstufe ein Aryl- oder Alkyl-Pd^{II}-Intermediat generiert, welches im Anschluss eine C-C- bzw. eine C-X-Bindung bilden kann. Da sich gerade die Bildung einer C-C-Bindung mit den bisher bekannten Reaktionen nur schwer realisieren ließ, bedeutete die Entwicklung dieser Methoden einen großen Fortschritt in der organischen Synthese. Des Weiteren zeigen gerade Kreuzkupplungen eine ausgeprägte Toleranz gegenüber viele funktionelle Gruppen und lassen sich oft mit meist sehr milden Reaktionsbedingungen durchführen, sodass die Anwendung in der Synthese heute stark verbreitet ist.

Im Jahre 1993 zeigte Nicolaou *et al.* durch die Totalsynthese von Rapamycin sehr anschaulich, dass sich auch sehr komplexe Moleküle durch diese Reaktionen aufbauen lassen.^[77] Der Schlüsselschritt in der Synthese dieses Immunsuppressivums war die im letzten Schritt durchzuführende Macrocyclisierung, welche durch eine intermolekulare sowie eine anschließende intramolekulare Stille-Kupplung realisiert wurde (Schema 1.2).

Eine weitere vielversprechende Pd-katalysierte Reaktion stellt die allylische Alkylierung, auch Tsuji-Trost-Reaktion genannt, dar. Bei dieser werden Aryl- bzw. Alkyl-substituierte Allylsubstrate Pd-vermittelt aktiviert, wobei die dabei gebildeten Pd-Komplexe im Anschluss mit einem Nucleophil abreagieren. Neben Palladium können hierbei auch weitere Übergangsmetalle wie z. B. Rhodium,

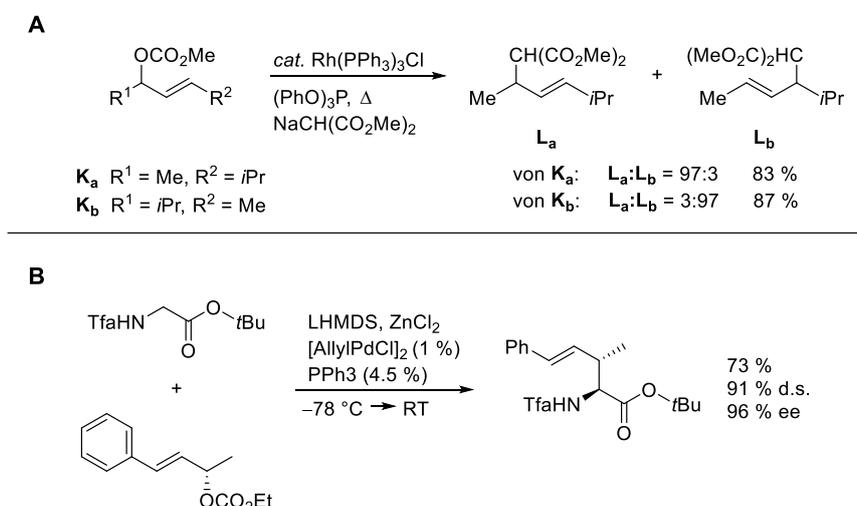
Einleitung

Iridium oder Ruthenium eingesetzt werden, wobei sich je nach Übergangsmetall und Ligand die Regioselektivität sowie Stereoselektivität stark unterscheiden können.



Schema 1.2: Macrocyclisierung von Rapamycin via Stille-Kupplung nach Nicolaou *et al.*

Wohingegen bei Pd-vermittelte Alkylierungen vermehrt der Angriff des Nucleophils am weniger gehinderten Ende des π -Allyl-Palladium-Komplexes stattfindet, kann bei der allylischen Alkylierung mit Übergangsmetallen wie beispielsweise Rhodium oder Ruthenium oftmals ein anderes Verhalten beobachtet werden. Unter bestimmten Reaktionsbedingungen weisen diese einen sogenannten Memory-Effekt auf, d.h. bei der Verwendung des Allylsubstrat **K_a** und dem Katalysator Rh(PPh₃)₃Cl erfolgt der Angriff des Nucleophils bevorzugt an der Stelle, an der sich die Abgangsgruppe befunden hatte, und unter Regioretention bildet sich bevorzugt das verzweigte Produkt **L_a** (Schema 1.3, A).^[78]

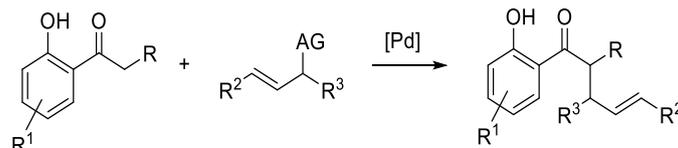


Schema 1.3: **A:** Memory-Effekt bei der Rh-katalysierten allylischen Alkylierung; **B:** Pd-katalysierte allylische Alkylierung von chelatisierten Glycinesterenolaten.

Einleitung

Die allylische Alkylierung mit Palladium wurde bereits mit einer Vielzahl von Nucleophilen und Allylsubstraten untersucht, wobei sich herausstellte, dass normalerweise nur weiche, stabilisierte Nucleophile, wie beispielsweise Malonate, den Allyl-Pd-Komplex angreifen, während nicht stabilisierte Enolate normalerweise nicht verwendet werden können. Dem Arbeitskreis um Prof. Kazmaier gelang es jedoch erstmals auch chelatverbrückte Glycinesterenolate als Nucleophile einzusetzen und bereits bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ sehr gute Ausbeuten sowie Stereoselektivitäten zu erzielen (Schema 1.3, B).^[79] Wurden hierbei enantiomerenreine Allylsubstrate eingesetzt, konnten zudem ein hervorragender Chiralitätstransfer beobachtet und die optisch aktiven Aminosäuren in reiner Form isoliert werden. Mit diesen neuen Erkenntnissen konnte bereits die Modifizierung von komplexeren Edukten realisiert werden.^[80]

Da die late stage-Modifizierung von komplexen Molekülen und Naturstoffen in der organischen Chemie die Synthesemöglichkeit um ein Vielfaches vergrößert, sollte im Zuge dieser Arbeit das Produktspektrum, welches durch bisherige Forschungen an der Pd-katalysierten allylischen Alkylierung abgedeckt wurde, erweitert werden. Als neue Nucleophile sollten hierbei *o*-Hydroxyphenylketone untersucht werden (Schema 1.4).



Schema 1.4: Zielsetzung dieser Arbeit.

Neben der Optimierung der Reaktionsbedingungen, sollte gezeigt werden, wie sich unterschiedliche Allylsubstrate sowie Nucleophile auf die Reaktivität und die Selektivität auswirken, und zudem das Substratspektrum analysiert werden.

Kenntnisstand

2.1 Die Pd-katalysierte allylische Substitution

2.1.1 Allgemeiner Mechanismus

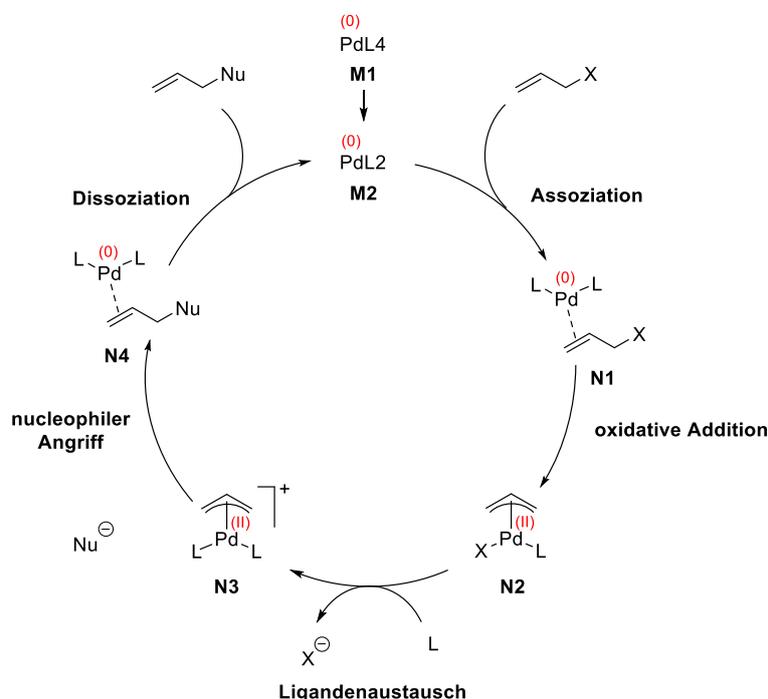
In der organischen Chemie stellen $\ddot{U}M$ -katalysierte Reaktionen bereits seit einigen Jahrzehnten ein wichtiges Werkzeug zur Darstellung komplexer Molekule dar. Palladium, welches schon intensivst erforscht wurde, findet heute in einer Vielzahl von Reaktionen seine Anwendung. Neben der katalytischen Hydrierung und der Wacker-Oxidation, ermoglicht Palladium in unterschiedlichen Reaktionen die Knupfung z. B. von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen und wurde zur Bereicherung fur den synthetischen Chemiker.^[81,82]

Eine dieser Reaktionen zur Kohlenstoff-Kohlenstoff- als auch Kohlenstoff-Heteroatom-Knupfung stellt die Pd-katalysierte allylische Substitution dar und wurde erstmals in den 1960ern von J. Tsuji als stochiometrische Reaktion beschrieben. In den darauffolgenden Jahren entwickelte B. M. Trost die Reaktion zum katalytischen Prozess weiter, wodurch sie heute auch als Tsuji-Trost-Reaktion bekannt ist.^[83-85] Die allylische Substitution wird unter meist milden Reaktionsbedingungen durchgefuhrt, wodurch sie eine Vielzahl von funktionellen Gruppen toleriert und eine hohe Selektivitat erreicht werden kann. Da hierbei durch die C-C-Knupfung eine Bindung zwischen zwei sp^3 -hybridisierten Kohlenstoff-Atomen entsteht, bietet die Reaktion die Moglichkeit Stereozentren selektiv aufzubauen. Neben Palladium, welches den Vorreiter dieser Reaktion darstellt, konnen aber auch weitere Edelmetalle, wie z. B. Iridium oder Rhodium, sowie Molybdän als Katalysatoren eingesetzt werden.^[86-88] In der Regel reagiert ein Nucleophil, beispielsweise eine CH-acide Verbindung, sowie ein Allylsubstrat, welches eine Abgangsgruppe enthalt, miteinander zum allylierten Produkt. Als Abgangsgruppe konnen u. a. Chloride, Acetate oder Carbonate dienen.

Genauere Untersuchungen zum Mechanismus zeigten, dass sich ausgehend vom koordinativ gesattigten $18e^-$ -Komplex **M1** durch Abspaltung zweier Liganden ein aktiver, ungesattigter $14e^-$ -Komplex **M2** bildet (Schema 2.9). Im ersten Schritt des Katalysezykluses erfolgt die Assoziation des Palladium(0)-Intermediats **M2** an das Allylsubstrat, wodurch der η^2 -Olefin-Komplex **N1** entsteht. Dieser Komplex ist stabil und wurde mittels NMR-Spektroskopie nachgewiesen. Der Palladium-Komplex addiert im nachsten Schritt oxidativ an das Allylsubstrat. Durch den Ligandenaustausch zwischen der anionischen Abgangsgruppe X zu einem neutralen Liganden (meist Solvensmolekul bzw. Phosphin-Ligand) bildet sich ein kationischer η^3 -Allyl-Palladium-Komplex **N3** aus. Die Bildung ist abhangig von der Dissoziationskonstante der Abgangsgruppe X bzw. der konkurrierenden Liganden L oder Solvensmolekulen. Aufgrund der im Vergleich zum neutralen η^3 -Allyl-Palladium-Komplex **N2** erhohten Elektrophilie, wird der kationische Komplex **N3** vom Nucleophil angegriffen und der η^2 -Olefin-Komplex **N4** ausgebildet. Der Angriff des Nucleophils stellt bei der Reaktion den

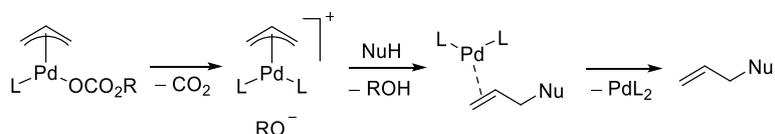
Kennnisstand

geschwindigkeitsbestimmenden Schritt dar. Anschließend erfolgt die Dissoziation des Palladium-Komplexes, wodurch das allylierte Produkt entsteht, die katalytische aktive Pd(0)-Spezies **M2** regeneriert wird, wobei sich der Katalysezyklus schließt.



Schema 2.9: Mechanismus der Pd-katalysierten allylischen Alkylierung.

In der Regel verläuft die Reaktion in Gegenwart einer Base ab. Diese deprotoniert das Nucleophil, wodurch dieses aktiviert vorliegt und den kationischen η^3 -Allyl-Palladium-Komplex **N3** angreift. Bei Verwendung von Allylcarbonaten kann je nach Nucleophil auf die Base verzichtet werden (Schema 2.10). Dies liegt darin begründet, dass bei der oxidativen Addition CO_2 und ein Alkoholat freigesetzt wird, welches das Nucleophil deprotoniert.^[89]



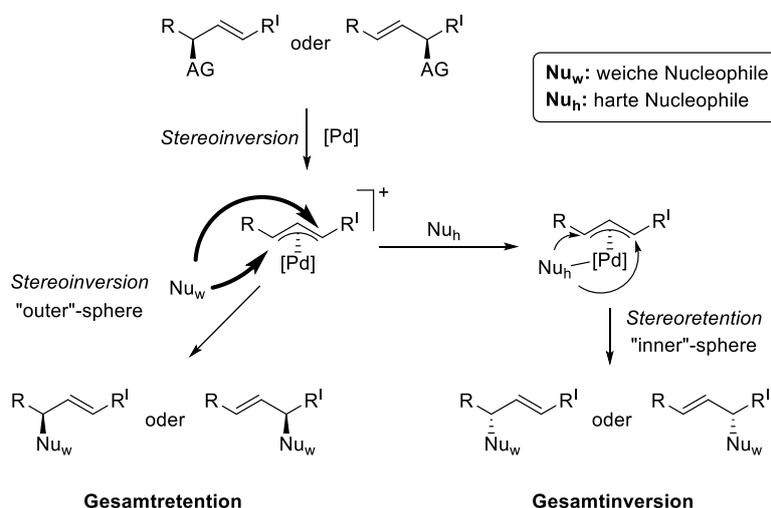
Schema 2.10: Allylische Substitution mit Allylcarbonaten.

2.1.2 Stereochemischer Verlauf von allylischen Substitutionen

In dem in Schema 2.9 beschriebenen Katalysezyklus wurde zur Beschreibung der allylischen Substitution vereinfacht ein unsubstituiertes Allylcarbonat verwendet. Da jedoch in der organischen Chemie die stereoselektive Synthese von immenser Bedeutung ist, werden auch bei der allylischen Alkylierung oftmals substituierte, enantiomerenreine Allylsubstrate eingesetzt. Betrachten wir den

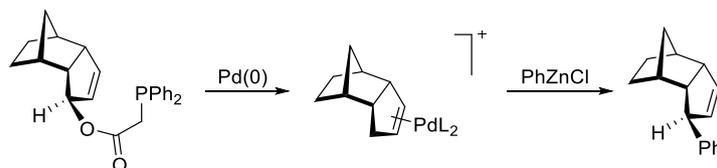
Kenntnisstand

Ablauf der Reaktion etwas genauer, erfolgt die Koordination des Palladiums sowie die oxidative Addition von der „Rückseite“ des Allylsubstrates, d. h. bei enantiomerenreinen Substraten findet eine Stereo inversion statt (Schema 2.11). Ursache hierfür ist der S_N2 -artige Reaktionsverlauf sowie die Empfindlichkeit des Palladium-Komplexes gegenüber sterischen Hindernissen. Nachdem sich der kationische η^3 -Allyl-Palladium-Komplex gebildet hat, kann der Angriff des Nucleophils auf zwei unterschiedliche Weisen erfolgen, wobei die Art des Nucleophils von entscheidender Bedeutung ist.^[90] Bei weichen Nucleophilen (Nu_w), wie z. B. stabilisierten Carbanionen oder Aminen, besitzt die konjugierte Säure einen pK_s -Wert < 25 und der Angriff erfolgt direkt am Allylfragment. Dies wird als „outer-sphere“-Mechanismus bezeichnet und verläuft unter erneuter Stereo inversion, wodurch im Gesamten eine Stereo retention resultiert. Harte Nucleophile (Nu_h), zu welchen Hydride und Organometallreagenzien gehören, addieren zuerst an das Palladium und greifen anschließend unter Stereo retention das Allyl-Fragment an. Dies wird als „inner sphere“-Mechanismus bezeichnet und führt im Gesamten zu einer Stereo inversion.



Schema 2.11: Inner/Outer sphere-Mechanismus bei der Pd-katalysierten allylischen Substitution.

Ausnahmen zur *anti*-Koordinierung des Palladiums wurden bei Reaktionen mit Allylphosphinoacetaten und Allylchloriden beobachtet.^[91] Bei Allylphosphinoacetaten kommt es zwischen dem Palladium und der Phosphinogruppe zu koordinativen Wechselwirkungen, wodurch die Koordination des Palladiums an die Doppelbindung *syn* zur Abgangsgruppe gesteuert wird (Schema 2.12).

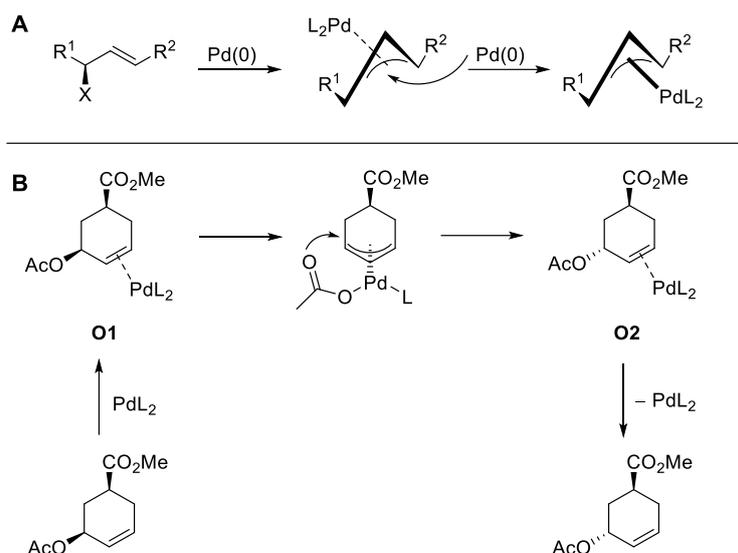


Schema 2.12: *Syn*-Koordinierung des Palladiums durch dirigierende Effekte bei Allylphosphinoacetaten.

Die selektive Synthese neuer Stereozentren weist trotz dieser theoretischen Betrachtungen meist Limitierungen auf. Zum einen erfolgt bei der Verwendung großer Mengen an Katalysator ein erneuter

Kenntnisstand

Angriff der aktiven Palladium(0)-Spezies am bereits gebildeten η^3 -Allyl-Palladium-Komplex (Schema 2.13, A).^[92,93] Dieser Metall-Metall-Austausch findet unter Inversion statt, wodurch die Stereoinformation verloren geht. Zum anderen wurde bei enantiomerenreinen Allylacetaten beobachtet, dass der Chiralitätstransfer nicht vollständig erfolgte und es zur partiellen Racemisierung kam (Schema 2.13, B).^[94] Nach der Abspaltung der Acetatgruppe aus dem neutralen η^3 -Allyl-Palladium-Komplex **O1**, dissoziiert diese in der Regel durch Ligandenaustausch vom Komplex. Das freie Acetat kann jedoch erneut an das Palladium koordinieren und unter Retention an das Allylfragment binden, wodurch die umgekehrte Konfiguration des Allylsubstrates **O2** entsteht.



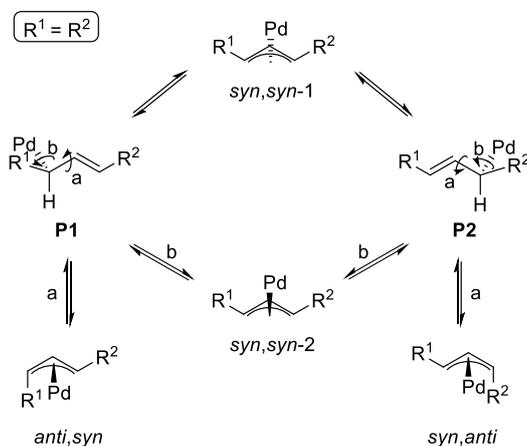
Schema 2.13: **A:** Isomerisierung durch Rückseitenangriff einer Pd(0)-Spezies; **B:** Chiralitätsverlust durch Pd-koordinierende Acetatgruppe.

Ein weiterer Faktor, welcher die Stereoselektivität der allylischen Substitution beeinflusst, ist die π - σ - π -Isomerisierung. Sie stellt einen dynamischen Prozess dar und beschreibt die Umlagerung von η^3 -Allyl-Palladium-Komplexen. Bei Liganden-gesteuerten allylischen Substitutionen sind diese Isomerisierungen eine notwendige Voraussetzung für gute Resultate, jedoch führen sie bei Substrat-gesteuerten allylischen Substitutionen oftmals zu Selektivitätsverlusten und Veränderungen der Doppelbindungs-Geometrie.

Je nach Anzahl und Art der Substituenten werden unterschiedliche Fälle betrachtet. Bei 1,3-substituierten Allylsubstraten, deren Reste identisch sind ($\text{R}^1 = \text{R}^2$), bildet sich nach der oxidativen Addition ein *syn,syn*- η^3 -Komplex (*syn,syn*-1) aus. (Schema 2.14).^[95] Dieser kann sich durch eine η^3 - η^1 -Umlagerung in zwei unterschiedliche σ -Komplexe **P1** und **P2** umwandeln, wobei entweder R^1 oder R^2 in Nachbarschaft zur Doppelbindung steht. Im Falle der σ -Komplexe kann eine Rotation einerseits über die vinyliche C-C-Bindung (Weg a) und andererseits über die Pd-C-Bindung (Weg b) erfolgen. Erfolgt eine Rotation um die vinyliche C-C-Bindung des η - σ -Komplexes **P1**, so bildet sich nach anschließender η^1 - η^3 -Umlagerung ein *anti,syn*- η^3 -Komplex. Bei der Rotation um die vinyliche Bindung des η - σ -Komplexes **P2** entsteht ein *syn,anti*- η^3 -Komplex, welcher enantiomer zu dem *anti,syn*- η^3 -Komplex ist. Der *syn,syn*- η^3 -Komplex (*syn,syn*-1) ist hierbei thermodynamisch stabiler und wird

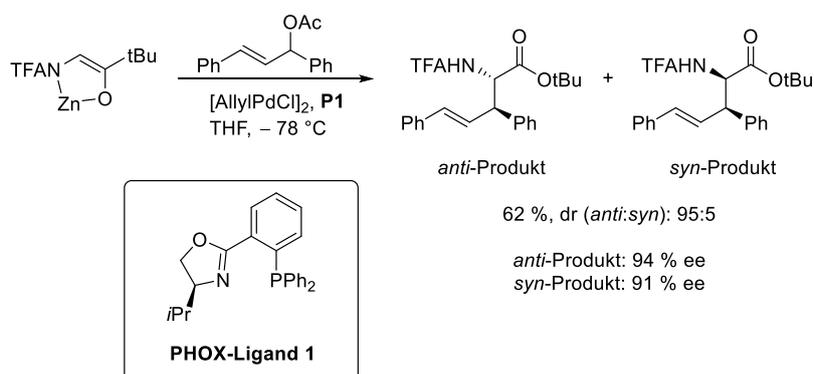
Kenntnisstand

bevorzugt gebildet, da es bei den Komplexen mit einem *anti*-stehenden Rest zu sterischen Wechselwirkungen zwischen dem *anti*-Rest und dem Palladium kommt. Die Rotation um die Pd-C-Bindung des Komplexes **P1** bzw. **P2** führt in beiden Fällen zu dem *syn,syn*- η^3 -Komplex *syn,syn-2*, wobei sich die Konfiguration im Vergleich zum Komplex *syn,syn-1* gedreht hat.



Schema 2.14: Die π - σ - π -Isomerisierung bei gleichen Resten R^1 und R^2 .

Beide *syn,syn*- η^3 -Komplexe besitzen eine Spiegelebene und weisen eine *meso*-Konfiguration auf. Durch den Einsatz von chiralen Liganden, welche die Symmetrie des Komplexes aufheben, kann eine enantioselektive Synthese realisiert werden. So zeigte Kazmaier *et al.* 2002, dass bei der allylischen Alkylierung von chelatisierten TFA-Glycinerenolaten und 1,3-Diphenylacetat unter Verwendung des PHOX-Liganden (Ligand 1), Produkte mit sowohl hoher Diastereo- als auch Enantioselektivität erzielt werden konnten (Schema 2.15).^[96]

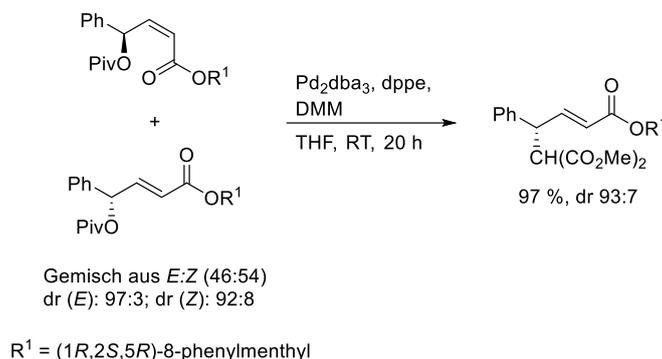


Schema 2.15: Enantioselektive allylische Alkylierung von *meso*-Allylsubstraten nach Kazmaier *et al.*

Sind die beiden Reste des 1,3-disubstituierten Allylsubstrates nicht identisch ($R^1 \neq R^2$), sind der *syn,anti*- sowie der *anti,syn*- η^3 -Komplex nicht enantiomer zueinander und können nicht racemisieren. Zudem lassen sich auch die nun nicht mehr symmetrischen *syn,syn*- η^3 -Komplexe *syn,syn-1* und *syn,syn-2* nicht ineinander überführen. In diesem Fall findet ein Substrat-kontrollierter Chiralitätstransfer statt, d. h. die chirale Information des Edukts wird auf das Produkt übertragen. Der Arbeitskreis um Norrby zeigte beispielsweise, dass ausgehend von einem *E/Z*-Gemisch aus α,β -ungesättigten Estern mit einer Pivaloyl-

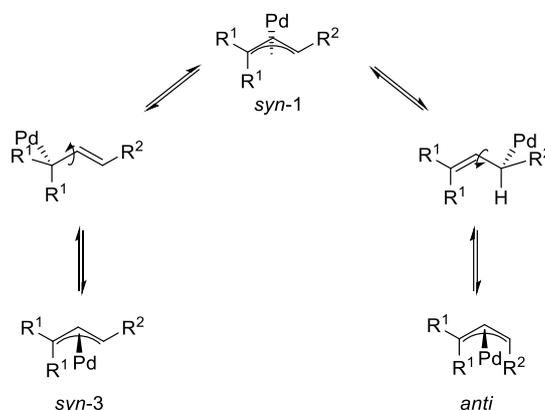
Kennnisstand

Abgangsgruppe in γ -Position, der (*E*)-konfigurierte Ester mit einem Diastereomenverhältnis von 93:7 isoliert werden konnte (Schema 2.16).^[97]



Schema 2.16: Substrat-kontrollierter Chiralitätstransfer nach Norrby *et al.*

Als Allylsubstrate können ebenfalls Edukte mit drei Substituenten eingesetzt werden (Schema 2.17). Hierbei sind alle auftretenden Komplexe chiral, wobei der *syn*- η^3 -Komplex *syn*-1 analog der zuvor beschriebenen Fälle durch eine η^3 - η^1 -Umlagerung in zwei unterschiedliche η - σ -Komplexe überführt werden kann. Bei der Rotation um die vinyliche C-C-Bindung auf der Seite der R^1 -Substituenten, resultiert ein zum *syn*- η^3 -Komplex *syn*-1 enantiomerer Komplex *syn*-3. Wird die vinyliche C-C-Bindung auf der Seite des R^2 -Substituenten rotiert, bildet sich ein *anti*- η^3 -Komplex aus. Dieser ist nicht mehr enantiomer zum *syn*- η^3 -Komplex *syn*-1.



Schema 2.17: Isomerisierungen von 1,3-substituierten Allylsubstraten.

2.1.3 Regiochemie der allylischen Substitution

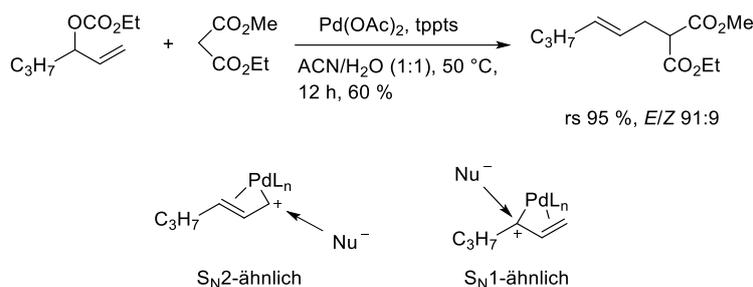
Neben der Stereoselektivität spielt die Regioselektivität eine entscheidende Rolle bei allylischen Alkylierungen.

Die Regioselektivität wird unter anderem durch eine Substrat-kontrollierte Reaktionsführung beeinflusst. Hierzu zählen neben sterischen und elektronischen Wechselwirkungen auch die Art des Mechanismus (S_N1 - bzw. S_N2 -ähnlich). Zum anderen kann der regioselektive Angriff des Nucleophils

Kennnisstand

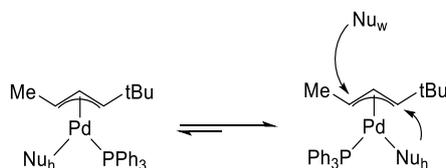
durch diverse Liganden gesteuert werden. Die Bedeutung dieser Effekte wird in den anschließenden Abschnitten näher erläutert.

Verzweigte mono-substituierte Allylsubstrate reagieren mit weichen Nucleophilen in der Regel unter Isomerisierung der Doppelbindung.^[98] Der Angriff des Nucleophils wird hierbei durch zwei Faktoren begünstigt. Zum einen ist das terminale Ende des Allylfragments sterisch weniger gehindert. Zum anderen wird an dieser Position ein S_N2-ähnlicher Mechanismus begünstigt, welcher für weiche Nucleophile typisch ist (Schema 2.18).



Schema 2.18: Isomerisierung der Doppelbindung bei verzweigten mono-substituierten Allylsubstraten.

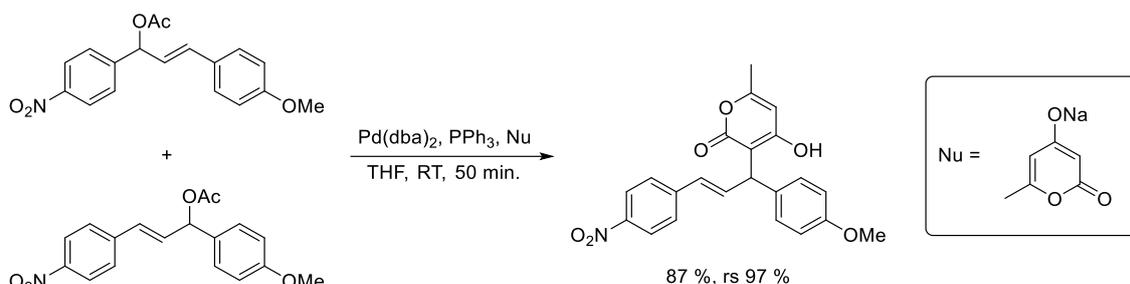
Bei 1,3-disubstituierten Allylsubstraten mit unterschiedlich großen Resten greifen weiche Nucleophile bevorzugt das weniger sterisch gehinderte Ende des Allylfragments an, wohingegen der Angriff harter Nucleophile eher am sterisch gehinderten Ende erfolgt. Das Verhalten der harten Nucleophile kann durch deren Koordination am Palladium erklärt werden (Schema 2.19). Nach der Koordination richtet sich der Phosphin-Ligand bevorzugt *trans* zum sterisch größeren Rest aus, wodurch das Nucleophil auf der sterisch gehinderten Seite liegt und von dort aus das Allylfragment angreift.



Schema 2.19: Regioselektiver Angriff von harten bzw. weichen Nucleophilen.

Der Arbeitskreis um Moreno-Mañas zeigte, dass auch elektronische Effekte auf die Regiochemie Einfluss nehmen können. Sie verwendeten 1,3-Diphenylallylsubstrate, bei welchen die Phenylringe durch unterschiedliche *para*-Substituenten elektronisch aktiviert bzw. deaktiviert wurden.^[99] Die allylische Alkylierung von substituierten Biphenylallylacetaten lieferte, unabhängig von der Position der Abgangsgruppe, bevorzugt das Produkt, bei welchem der Angriff des Nucleophils auf der Seite der aktivierenden Methoxygruppe erfolgte (Schema 2.20).

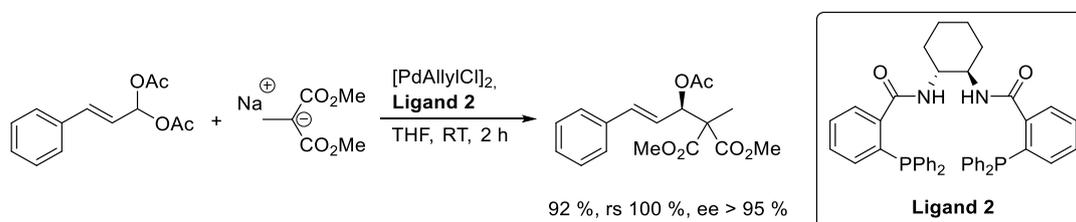
Kennnisstand



Schema 2.20: Regioselektive allylische Alkylierung durch elektronische Effekte.

Allylsubstrate mit Elektronen-ziehende Gruppen zeigen den entgegengesetzten Effekt. Hierbei steuern Ester-, Silyl- bzw. Nitrilgruppen den Angriff des Nucleophils auf die zum ziehenden Rest weiter entfernte Position.

Elektronen-schiebende als auch -ziehende Gruppen wirken sich nicht nur über Phenylsubstituenten auf die Reaktivität und Regioselektivität der allylischen Substitution aus. Befinden sich die Substituenten in direkter Nachbarschaft bzw. als Teil eines Alkylrestes an der Allyl-Doppelbindung, wurde ebenfalls eine bevorzugte Regioselektivität beobachtet. Bei Methoxy-, Acetoxy- sowie Heteroatomen wird der Angriff des Nucleophils zur proximalen Position der funktionellen Gruppe gesteuert.^[100–102] Der schiebende Rest stabilisiert hierbei die positive Ladung des kationischen Allyl-Palladium-Komplexes, sodass bevorzugt die proximale Position angegriffen wird. Trost realisierte 2001 eine regio- und enantioselektive allylische Alkylierung eines Diacetats mit dem **Liganden 2** und Methylmalonsäuredimethylester. Die Substitution fand hierbei ausschließlich an der proximalen Position statt und es konnte ein ee > 95 % erzielt werden (Schema 2.21).^[103]

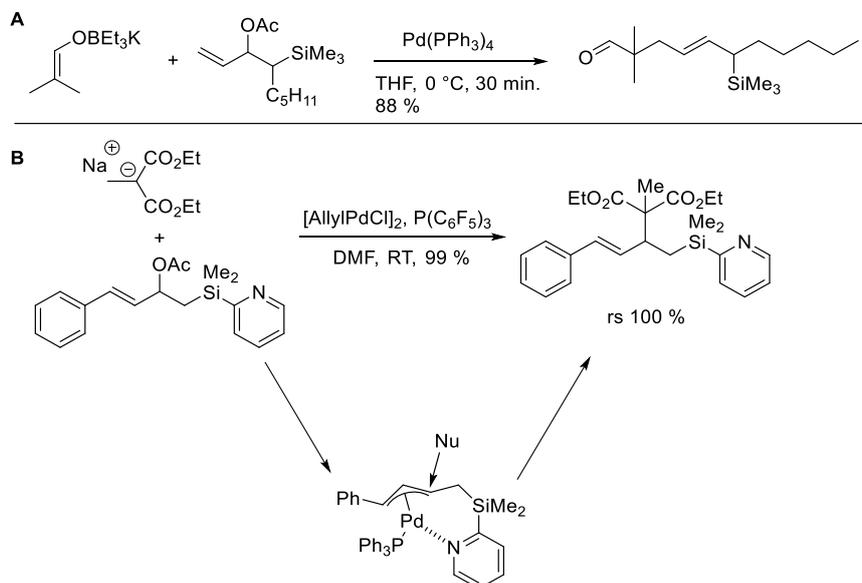


Schema 2.21: Regio- sowie enantioselektive allylische Substitution von Allylacetaten mit steuernder Acetoxygruppe.

Elektronen-ziehende Substituenten, wie beispielsweise Ester, Nitrile, Silyle und CH_2OH -Gruppen, steuern den Angriff des Nucleophils bevorzugt an die distale Position der ziehenden funktionellen Gruppe.^[104–107] Szabó *et al.* untersuchte diverse Allylsubstrate, welche in β -Position zur Doppelbindung eine Silylgruppe enthalten. Bei der Umsetzung eines Borenolates und einem Allylacetat mit Silylgruppe in α -Position zur Abgangsgruppe wurde selektiv das an der distalen Position substituierte Produkt mit einer sehr guten Ausbeute von 88 % erhalten (Schema 2.22, A).^[108] 2001 zeigte der Arbeitskreis um Yoshida, dass die Regioselektivität bei dirigierenden Silyl-Resten zu Gunsten der proximalen Position gelenkt werden kann.^[109] Befand sich an der Silyl-Gruppe ein Pyridin-Rest, koordinierte das Palladium des Allylkomplexes an das Stickstoff-Atom des Pyridin-Restes, wodurch sich der Phosphin-Ligand auf die Seite des Phenylrings ausrichtete (Schema 2.22, B). Durch diesen sogenannten *trans*-Effekt des

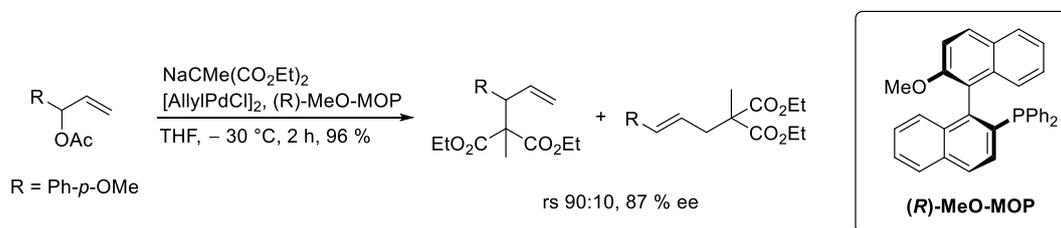
Kenntnisstand

Phosphin-Liganden erfolgte im nächsten Schritt der Angriff des weichen Nucleophils auf der Seite der Silyl-Gruppe.



Schema 2.22: **A:** Regioselektive Synthese in distaler Position via Allylsubstrate mit Silyl-Gruppe; **B:** Allylische Alkylierung in proximaler Position durch dirigierenden Effekt eine Silyl-Gruppe mit Pyridin-Rest.

Bei einer Ligand-gesteuerten allylischen Alkylierung kann der Angriff des Nucleophils ebenfalls dirigiert werden. Hayashi *et al.* verwendeten beispielweise den sterisch anspruchsvollen Phosphin-Liganden (*R*)-MeO-MOP, um die Regioselektivität zu beeinflussen.^[110,111] Der Ligand koordiniert am Palladium durch seine Größe an der sterisch weniger gehinderten Seite, entgegengesetzt zum Phenylring, wodurch die terminale Position für den Angriff des Nucleophils blockiert wird. Bei der Umsetzung eines verzweigten Allylacetates mit dem Natriumsalz des Methylmalonsäureethylesters wurde das verzweigte Produkt mit einer Regioselektivität von 90 % und einem Enantiomerenüberschuss von 87 % erhalten (Schema 2.23).

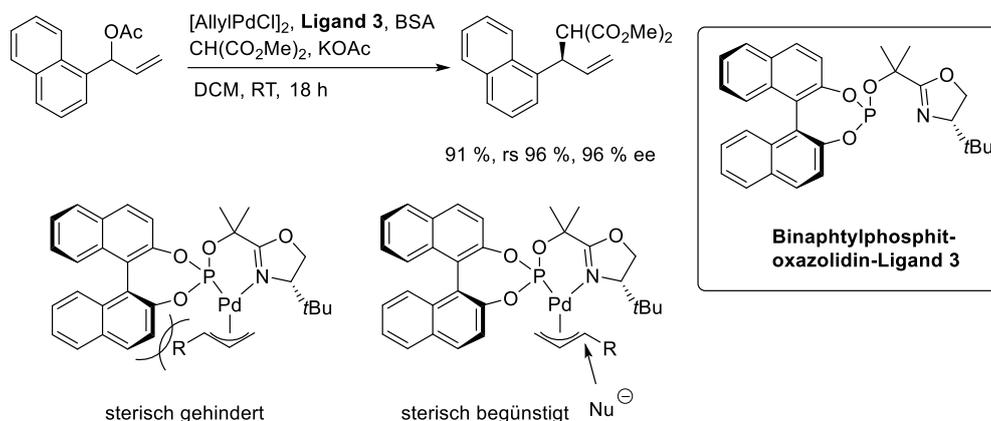


Schema 2.23: Steuerung der Regioselektivität mittels sterisch anspruchsvollen (*R*)-MeO-MOP-Liganden.

Eine weitere Möglichkeit am substituierten Allylterminus zu allylieren entwickelte Pfaltz *et al.*, indem sie Binaphthylphosphitoxazolin-Liganden einsetzten (Schema 2.24).^[112] Die elektronegativen Substituenten am Phosphor erhöhen die Elektrophilie des Palladiums und den S_N1 -Charakter des Allylsystems. Zudem begünstigen der, im Vergleich zum Stickstoff, größere *trans*-Effekt des Phosphors

Kenntnisstand

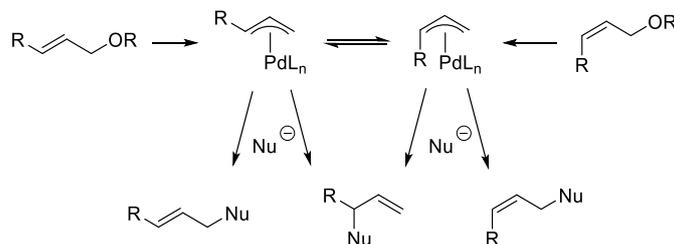
und sterische Wechselwirkungen zwischen dem Liganden und dem Substrat den Angriff des Nucleophils an der substituierten Position.



Schema 2.24: Reaktion am substituierten Allylterminus mittels Binaphtylphosphitoxazolidin-Liganden.

2.1.4 Verwendung (Z)-konfigurierter Allylsubstrate unter Erhalt der Olefin-Geometrie

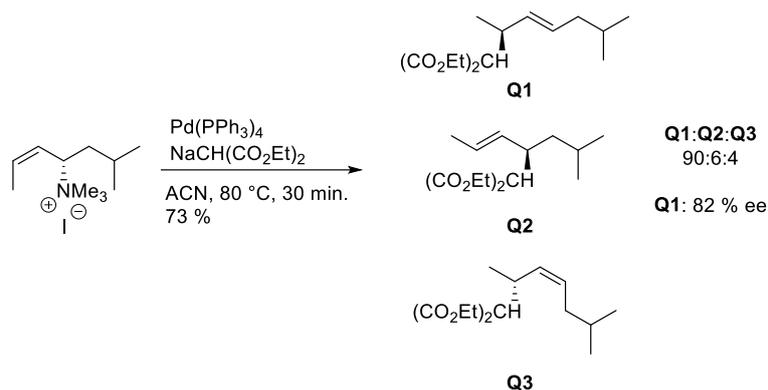
Wie bereits in Kapitel 2.1.2 angesprochen, gehen Allylsubstrate Isomerisierungsreaktionen ein (Schema 2.25). Ausgehend von einem (*E*)-Allylsubstrat bildet sich der *syn*-Komplex und ausgehend von einem (*Z*)-Allylsubstrat der *anti*-Komplex aus. Da die Isomerisierung der beiden Komplexe in der Regel schneller verläuft als der Angriff des Nucleophils, liegt das Gleichgewicht aus thermodynamischen Gründen auf der Seite des *syn*-Komplexes, wodurch unabhängig von der Konfiguration des eingesetzten Allylsubstrates bevorzugt das (*E*)-Produkt gebildet wird.



Schema 2.25: Isomerisierungsreaktionen von (*E*)- und (*Z*)-Allylsubstraten.

Bei der Umsetzung eines (*Z*)-konfigurierten Ammoniumiodids mit dem Natriumsalz des Malonsäureethylesters, wurde eben diese π - σ - π -Isomerisierung beobachtet.^[113] Der Arbeitskreis um Yamamoto erhielt bevorzugt das *trans*-Produkt **Q1** mit einem Chiralitätstransfer von 95 % und nur in sehr geringen Mengen das (*Z*)-Isomer **Q3** (Schema 2.26).

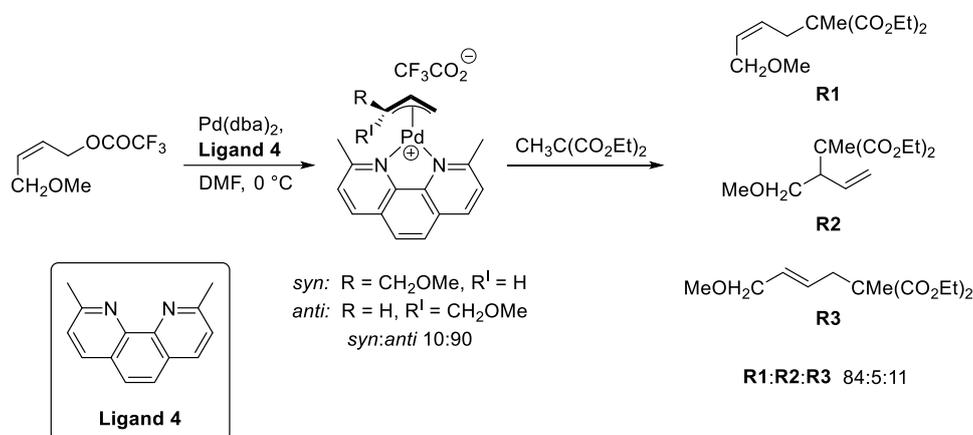
Kenntnisstand



Schema 2.26: Isomerisierung eines (*Z*)-Allylsubstrates zum (*E*)-Produkt.

Um die Reaktion und deren Produktbildung zu steuern, wurden unterschiedliche Methoden entwickelt. Zum einen kann durch Liganden mit sterisch anspruchsvollen Resten der *syn*-Komplex zu Gunsten des *anti*-Komplexes destabilisiert werden.

Åkermark *et al.* konnte mit Hilfe des 2,9-Dimethylphenantrolin-Liganden (**Ligand 4**) einen stabilisierten *anti*-Allyl-Palladium-Komplex ($R = \text{H}$, $R' = \text{CH}_2\text{OMe}$) generieren und zeigen, dass der Angriff des Nucleophils schneller als die π - σ - π -Isomerisierung verläuft (Schema 2.27).^[114,115] Ausgehend von einem (*Z*)-Allyltrifluormethylcarbonat wurde ein 9:1-Gemisch aus dem *anti*- und *syn*-Allyl-Palladium-Komplex erhalten. Dieser reagierte unter Erhalt der Olefingeometrie mit 84 % zum (*Z*)-konfigurierten Produkt **R1** weiter.

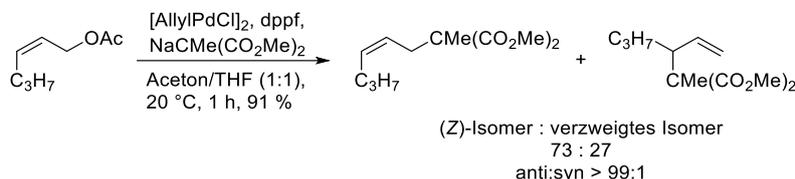


Schema 2.27: Erhalt der (*Z*)-Konfiguration durch die Destabilisierung des *syn*-Komplexes.

Eine weitere Möglichkeit gezielt die Olefingeometrie von (*Z*)-Allylsubstraten während der allylischen Alkylierung zu bewahren, liegt im Herabsetzen der Geschwindigkeit der π - σ - π -Isomerisierung. Findet die Umlagerung des *anti*-Komplexes in den *syn*-Komplex nur noch langsam statt, erfolgt der Angriff des Nucleophils schneller und reagiert vermehrt mit dem *anti*-Isomer ab. Hayashi *et al.* publizierte 2002 seine Untersuchungen zum Einfluss unterschiedlicher Phosphin-Liganden bezüglich ihres Ligand-Metall-Ligand-Bindungswinkels und ihren elektronischen Eigenschaften auf die Isomerisierungsgeschwindigkeit.^[116] Mit dem zweizähligen Chelatliganden 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen

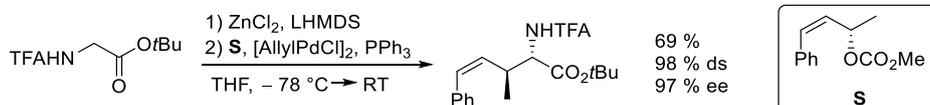
Kennnisstand

(dppf) wurde ausgehend von (*Z*)-2-Hexenylacetat der *anti*-Allyl-Palladium-Komplex mit einer Ausbeute > 99 % generiert. Aufgrund der konkurrierenden Angriffe des Nucleophils an der sterisch weniger gehinderten und der reaktiveren *anti*-Position, entsteht ein Gemisch aus dem (*Z*)-Produkt und dem verzweigten Produkt mit einem Verhältnis von 73:27 (Schema 2.28).



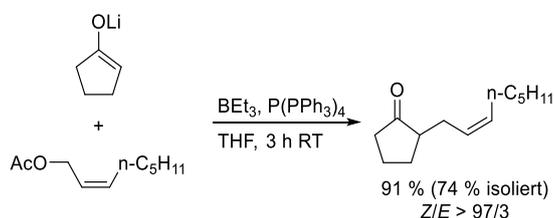
Schema 2.28: Steuerung der Olefingeometrie durch Herabsetzung der π - σ - π -Isomerisierungsgeschwindigkeit.

Neben der verminderten Geschwindigkeit der π - σ - π -Isomerisierung, bietet die vollständige Unterdrückung derer eine weitere Methode, die (*Z*)-Olefingeometrie zu erhalten. Die Reaktionsbedingungen liegen hierbei bei sehr niedrigen Temperaturen, wodurch der Einsatz von reaktiveren Nucleophilen notwendig wird. Kazmaier *et al.* konnte erstmals chelatisierte Aminosäureesterenolate als Beispiel für nicht-stabilisierte Nucleophile in der allylischen Substitution umsetzen. Diese reagieren bereits bei einer sehr niedrigen Reaktionstemperatur von -78 °C, wodurch beim Einsatz des (*Z*)-konfigurierten Allylcarbonates **S** neben einer sehr guten Dia- sowie Enantioselektivität auch die gewünschte (*Z*)-Konfiguration des Olefins im Produkt erhalten wurde (Schema 2.29).^[117,118]



Schema 2.29: Unterdrückung der π - σ - π -Isomerisierung bei sehr niedrigen Reaktionstemperaturen.

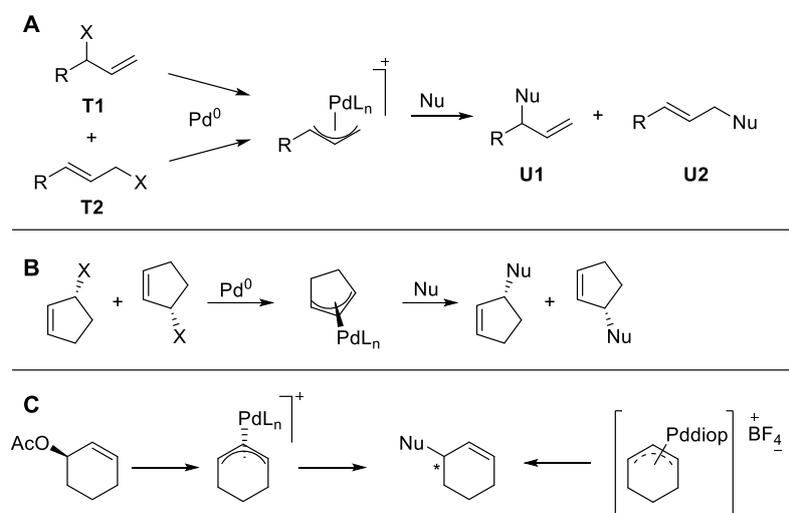
Negishi *et al.* untersuchte zudem den Effekt von unterschiedlichen Gegenionen auf die allylische Alkylierung. Mit Borenolaten und (*Z*)-Allylacetaten wurde eine nahezu vollständige Retention der *cis*-Doppelbindung von bis zu 97 % beobachtet (Schema 2.30).^[119]



Schema 2.30: Allylische Substitution mit Borenolaten unter Erhalt der (*Z*)-Olefingeometrie.

2.1.5 Memory-Effekt

Während den Forschungen zur allylischen Substitution, erhielten verschiedene Arbeitskreise Ergebnisse, welche im Widerspruch zum bisher postulierten Reaktionsmechanismus standen. Dazu gehörten neben der Beeinflussung der Regioselektivität auch unerwartete Enantioselektivitäten. Werden beispielsweise die allylischen Alkylierungen der beiden Regioisomere **T1** und **T2** miteinander verglichen, wurde trotz des gemeinsamen kationischen Allyl-Palladium-Komplexes ein unterschiedliches Verhältnis der beiden Produkte **U1** und **U2** erhalten (Schema 2.31, A). Des Weiteren lieferte die Umsetzung zweier Enantiomere (1:1) nicht das erwartete racemische, sondern ein enantiomeren angereichertes Gemisch der Produktenantiomeren (Schema 2.31, B).^[120]

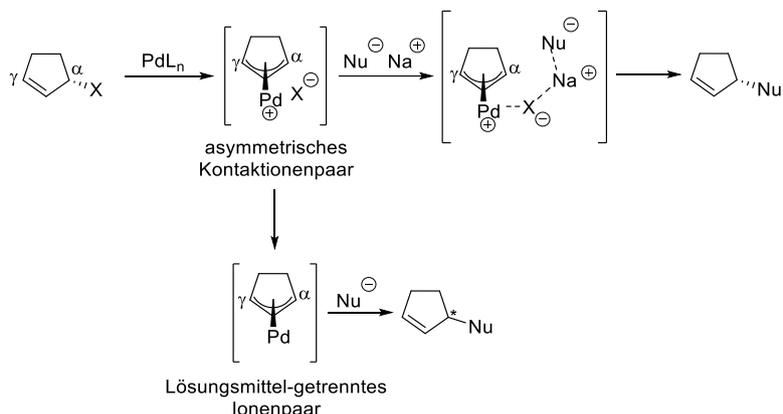


Schema 2.31: **A:** Einfluss des Memory-Effekts auf die Regioselektivität; **B:** Einfluss des Memory-Effekts auf die Stereoselektivität; **C:** Auftretender Memory-Effekt bei Fiaud und Malleron.

In den frühen 1980er Jahren wurden nahezu zeitgleich von Fiaud und Malleron als auch von Trost und Schmuff trotz eines vermeintlich vorliegenden *meso*-Intermediats ungewöhnlich hohe ee-Werte bei den Produkten erhalten. Ausgehend von dem Enantiomer-angereicherten Cyclohexenylacetat resultierte beispielsweise das Produkt mit einem höheren ee-Wert als bei der Vergleichsreaktion mit einem kationischen Palladium-Diop-Komplex (Schema 2.31, C).^[121] Im Zuge dessen wurde ein neues Palladium-Intermediat postuliert, bei welchem die Abgangsgruppe, wie z. B. ein Acetat, und der kationische Allyl-Palladium-Komplex ein Kontaktionenpaar bilden, welches die Symmetrie des Komplexes aufhebt (Schema 2.32).^[122,123] Im nächsten Schritt finden zwei Prozesse statt. Einerseits wird dieses Kontaktionenpaar durch die Dissoziation der Ionen im Lösungsmittel sehr langsam in ein Lösungsmittel-getrenntes Ionenpaar überführt und der *meso*-Komplex gebildet. Andererseits zieht das Acetat im Kontaktionenpaar das Gegenion des Nucleophils durch Coulomb-Wechselwirkungen an. Das Nucleophil greift durch diese Steuerung bevorzugt am Allylterminus, welcher zuvor die Abgangsgruppe getragen hat, an. Aufgrund der sehr langsamen Bildung des *meso*-Komplexes, liegt ein mehr oder weniger stark ausgeprägter Memory-Effekt vor, welcher Enantiomer-angereicherte Produkte liefert.

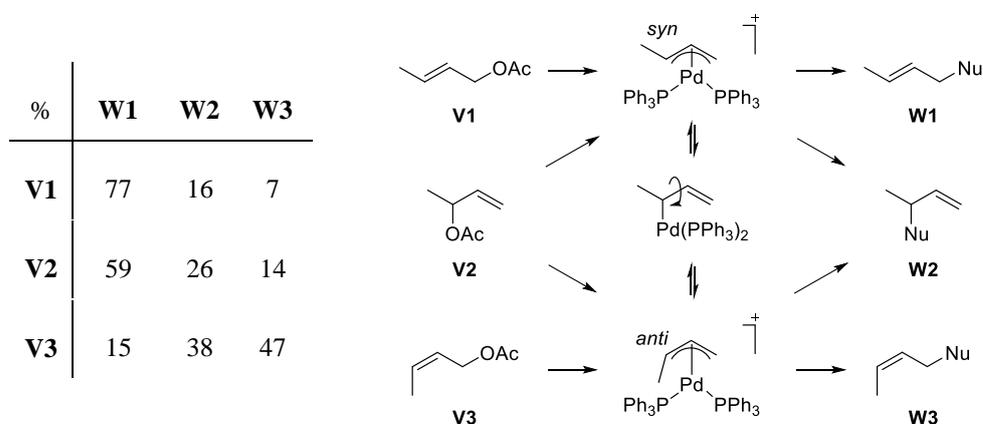
Kenntnisstand

In den darauffolgenden Jahren wurden zahlreiche mechanistische Studien durchgeführt, welche genauere Einblicke in dieses Phänomen lieferten. Neben der Gleichgewichtsreaktion zwischen dem σ - und π -Allyl-Palladium-Intermediat wurden noch weitere Faktoren, welche sich auf den Memory-Effekt auswirken, beobachtet. Hierzu gehören beispielsweise die Natur des asymmetrischen Ionenpaares, die Gleichgewichtskonstante zwischen diastereoisomeren kationischen Palladium-Komplexen, Monomer-Oligomer-Gleichgewichte sowie unterschiedliche zweizählige Koordinationsmodi.^[120,124–127]



Schema 2.32: Durch Kontaktionenpaar induzierter Memory-Effekt.

Norrby *et al.* zeigte in seinen Studien, dass nicht nur die Enantioselektivität, sondern auch die Regiochemie durch den Memory-Effekt beeinflusst wird.^[128] Er untersuchte die allyliche Substitution ausgehend von den linearen (*E*)- und (*Z*)- Allylacetaten **V1** und **V3** sowie dem verzweigten Allylacetate **V2** (Schema 2.33). Durch die Methyl-Gruppe an der γ -Position der linearen Acetate bzw. an der α -Position des verzweigten Isomers **V2** können sterische Effekte weitestgehend vernachlässigt werden. Des Weiteren wurde die Reaktion unter Abwesenheit von Chlorid-Ionen durchgeführt, sodass die Isomerisierungsgeschwindigkeit der kationischen Allyl-Palladium-Komplexe langsamer als der Angriff des Nucleophils ist und die relative Reaktivität der Positionen zum Memory-Effekt beitragen.

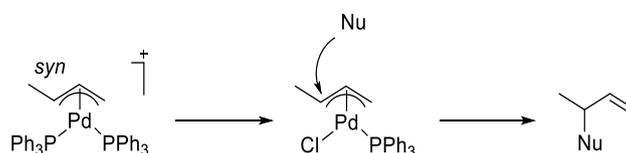


Schema 2.33: Untersuchungen zum Einfluss des Memory-Effektes auf die Regiochemie.

Kenntnisstand

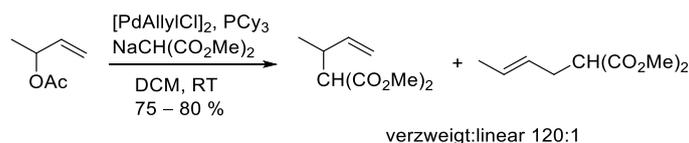
Ausgehend von dem linearen (E)-Isomer **V1**, welches den thermisch stabilen *syn*-Allyl-Palladium-Komplex bildet, wurde bevorzugt das lineare Produkt **W1** gebildet. Das verzweigte sowie das (Z)-Produkt wurden nur in geringen Mengen gefunden. Unter Verwendung des (Z)-konfigurierten Allylacetats **V3** wird der reaktivere *anti*-Allyl-Palladium-Komplex gebildet, welcher in nahezu gleichen Anteilen zum verzweigten als auch (Z)-konfigurierten Produkt abreagiert. Dieses Verhältnis entsteht durch die Konkurrenz zwischen dem sterisch günstigeren Allylterminus und der reaktiveren *anti*-Position. Das lineare Produkt **W1** wurde hierbei durch die nur langsam ablaufende Isomerisierung zwischen den beiden kationischen Allyl-Palladium-Komplexen mit 15 % isoliert. Das verzweigte Allylacetat **V2** bildet sowohl den *syn*- als auch den *anti*-Komplex. Die Produktverteilung zeigte, dass durch die thermodynamische Stabilität des *syn*-Komplexes bevorzugt das lineare Produkt **W1** gebildet wird.

Werden die Reaktionen in Gegenwart von Chlorid-Ionen durchgeführt, nimmt die Geschwindigkeit der π - σ - π -Isomerisierung zu und der Memory-Effekt lässt nach. Überraschenderweise lieferte die Reaktion mit dem verzweigten Allylacetat ein neues Produktverhältnis, bei welchem der Anteil des verzweigten Produktes **W2** auf 51 % erhöht werden konnte. Grund hierfür ist die Ausbildung eines neutralen Allyl-Palladium-Komplexes, welcher durch einen Ligandenaustausch zwischen einem Phosphinliganden und einem Chlorid-Ion gebildet wurde. Der zweite Phosphinligand koordiniert aufgrund seiner Größe zur weniger sterisch gehinderten Seite. Durch den *trans*-Effekt des Phosphors wird der Angriff des Nucleophils zur reaktiveren *anti*-Position gesteuert, wodurch das verzweigte Produkt vermehrt gebildet wird (Schema 2.34).



Schema 2.34: Einfluss von Chlorid-Ionen auf den Angriff des Nucleophils.

Der Arbeitskreis um Williams *et al.* zeigte zudem, dass die Wahl des Liganden einen entscheidenden Effekt auf den Memory-Effekt ausüben kann. Der verzweigte Essigsäure(1-buten-3-yl)ester setzte sich mit Allylpalladiumchlorid-Dimer und Tricyclohexylphosphin-Ligand in Dichlormethan nahezu vollständig zum verzweigten Produkt um (Schema 2.35).^[129]

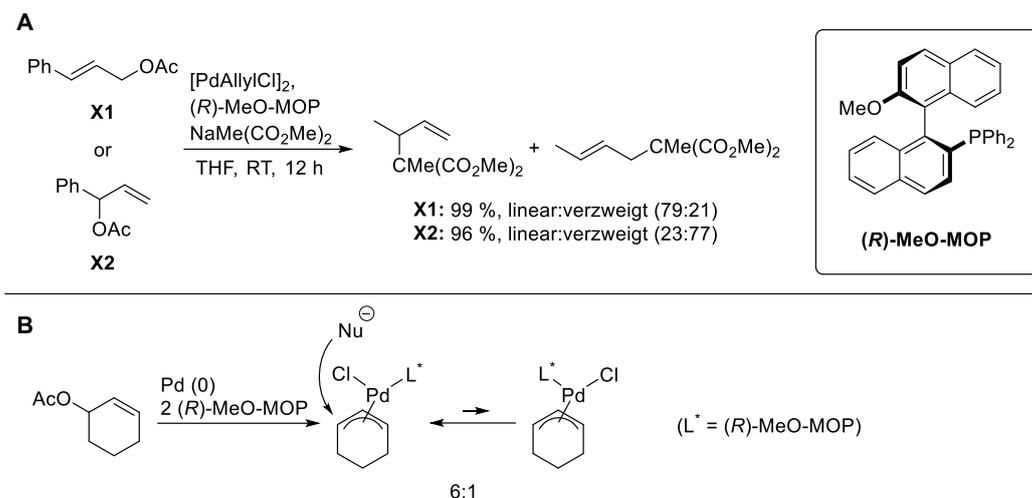


Schema 2.35: Memory-Effekt bei Verwendung von PCy₃-Liganden.

Ein weiteres Beispiel für die Bildung des verzweigten Produktes durch einen Memory-Effekt zeigte die Arbeit von Hayashi *et al.* Unter Verwendung des sterisch anspruchsvollen monodentalen Binaphthyl-Liganden (*R*)-MeO-MOP wurden vielversprechende Ergebnisse erhalten.^[126] Je nachdem, ob das lineare

Kennnisstand

oder verzweigte Edukt eingesetzt wurde, wurde auch bevorzugt das durch den Memory-Effekt gebildete lineare oder verzweigte Produkt gebildet (Schema 2.36, A).



Schema 2.36: A: Memory-Effekt durch den sterisch anspruchsvollen Liganden *(R)*-MeO-MOP; **B:** Struktur und Gleichgewicht der Mono-Phosphin-Komplexe bei *meso*-Allylsubstraten.

Aufgrund dieser Ergebnisse führte Hayashi *et al.* weitere Untersuchungen bezüglich des generierten Ligand-Palladium-Komplexes unter Verwendung von *meso*-Allylacetaten durch. Mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie konnte gezeigt werden, dass selbst bei einem Überschuss an *(R)*-MeO-MOP (Verhältnis Ligand:Palladium-Katalysator 2:1) lediglich ein Ligand-Molekül an das Palladium koordiniert, was auf dessen sterischer Anspruch zurückzuführen ist. Der neutrale Monophosphin-Komplex bildet hierbei zwei Diastereomere aus, wobei sich diese nur langsam ineinander umwandeln und der Ligand sich bevorzugt zur entgegengesetzten Seite der Position der Abgangsgruppe ausrichtet (Schema 2.36, B). Das Nucleophil greift folglich durch den *trans*-Effekt des Phosphors und dem sterischen Anspruch des Liganden bevorzugt an der Position an, welche zuvor die Abgangsgruppe getragen hat.

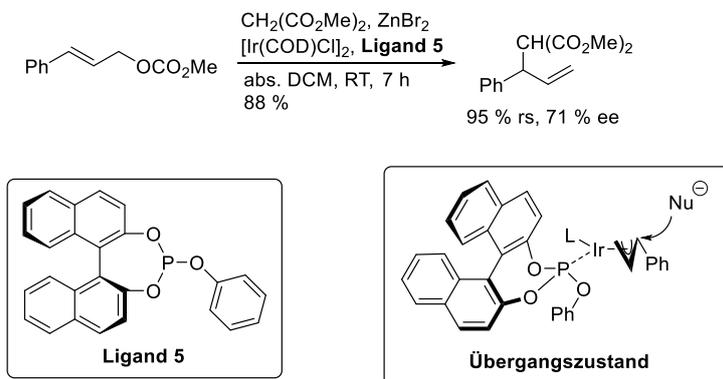
2.1.6 Unterschiedliche Katalysatoren in der allylischen Substitution

In der allylischen Substitution wurden neben Palladium noch zahlreiche andere Übergangsmetalle, wie z. B. Iridium, Wolfram, Rhodium, Ruthenium oder Molybdän eingesetzt. Diese Übergangsmetall-Katalysatoren zeigen im Vergleich zu Palladium-Katalysatoren teilweise stark abweichende Regio- sowie Enantioselektivitäten und bildet bevorzugt Produkte, bei welchen der Angriff des Nucleophils eher nach einem $\text{S}_{\text{N}}1$ -Mechanismus an der sterisch anspruchsvolleren Position des Allylterminus stattfindet.

Kawabata *et al.* gelang beispielsweise die Umsetzung von Phenylallylcarbonat mit Malonsäuremethylester und dem Katalysator Cyclooctadieniridiumchlorid-Dimer (**Ligand 5**) mit einer Regioselektivität von 95 % zum verzweigten Produkt (Schema 2.37).^[130] Die hohe Regioselektivität lässt sich durch den Übergangszustand erklären. Das Allylsubstrat koordiniert hierbei so an den Katalysator, dass eine möglichst geringe Wechselwirkung zwischen dem Phenylring und dem

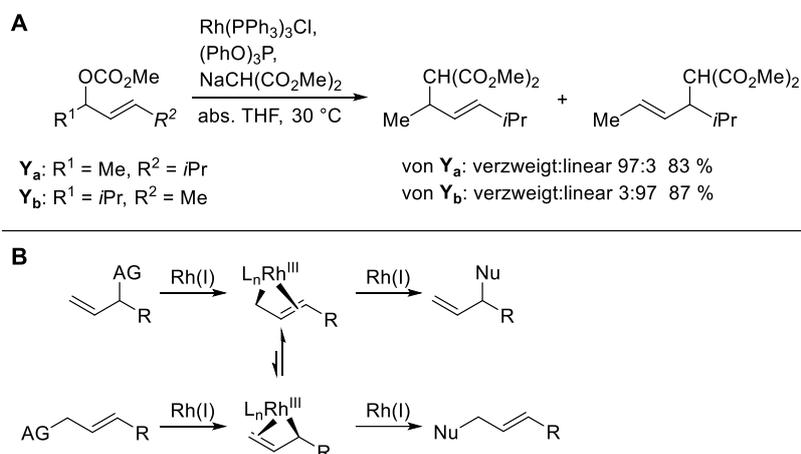
Kenntnisstand

Liganden 5 vorliegt. Durch die daraus resultierende Abschirmung der sterisch zugänglicheren Seite des Allylterminus durch die Binaphthylgruppe, greift das Nucleophil an der höher substituierten Position an.



Schema 2.37: Iridium-katalysierte allylische Substitution von Kawabata *et al.*

Der Einsatz von Rhodium-Katalysatoren eröffnete der katalytischen Chemie ebenfalls vielversprechende Möglichkeiten. Neben der erfolgreichen Umsetzung von Malonsäureestern zu diallylierten Produkten,^[88] konnte gezeigt werden, dass ausgehend von verzweigten Allylsubstraten durch einen ausgeprägten Memory-Effekt die verzweigten Produkte mit hoher Regioselektivität gebildet werden. Bei Verwendung von dem 1,3-disubstituierten Allylsubstrat **Y_a** bzw. **Y_b** erfolgte der Angriff des deprotonierten Malonsäuremethylesters fast ausschließlich an der Position, welche zuvor die Abgangsgruppe getragen hat (Schema 2.38, A).^[78]



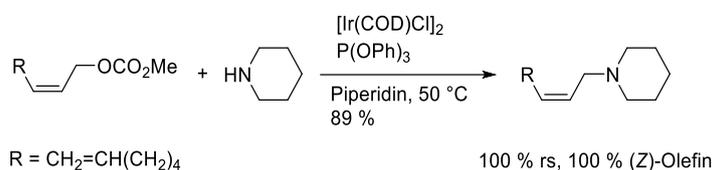
Schema 2.38: A: Memory-Effekt bei der Rhodium-katalysierten allylischen Substitution; **B:** Während der Rhodium-katalysierten allylischen Substitution gebildete σ - π -Enyl-Intermediate.

Dieser stark ausgeprägte Memory-Effekt wurde von Evans *et al.* anhand des Reaktionsmechanismus erklärt. Beim Einsatz von Rhodium-Katalysatoren konnte die Bildung eines kationischen π -Allyl-Komplexes, welcher bei der Reaktionsführung mit Palladium üblich ist, nicht beobachtet werden. Nähere Untersuchungen zeigten, dass sich vielmehr ein σ - π -Enyl-Intermediat bildet, bei welchem das Rhodium an das Allylsubstrat gebunden ist (Schema 2.38, B). Ausgehend vom verzweigten Allylsubstrat bildet sich das σ - π -Enyl-Intermediat, dessen kovalente Bindung am unsubstituierten

Kenntnisstand

Allylterminus liegt, wohingegen das lineare Allylsubstrat das σ - π -Enyl-Intermediat mit der kovalenten Bindung am substituierten Allylterminus generiert. Aufgrund sterischer Wechselwirkungen zwischen den Liganden und dem Rest des Allylsubstrates, ist das Intermediat mit der endständigen kovalenten Bindung stabiler, wodurch der Angriff des Nucleophils vorwiegend an der substituierten Position erfolgt.

Entgegen der bisher publizierten Erkenntnisse, dass Wolfram-Katalysatoren überwiegend den nucleophilen Angriff zum höher substituierten Allylterminus steuern, konnten (*Z*)-konfigurierte Olefine unter Erhalt ihrer Geometrie zum (*Z*)-Produkt umgesetzt werden.^[131] Ähnliche Resultate wurden bei allylischen Substitutionen mit Iridium-Katalysatoren beobachtet. Takeuchi *et al.* beschrieben 1999 die isomerisierungsfreie allylische Aminierung von (*Z*)-Allylcarbonaten (Schema 2.39).^[132] Die allylische Aminierung von (*2Z,5E*)-Dec-2,5-dien-1-ylmethylcarbonat mit Cyclohexylamin lieferte ausschließlich das gewünschte (*Z*)-Allylamin mit 89 % Ausbeute.



Schema 2.39: Isomerisierungsfreie allylische Aminierung nach Takeuchi *et al.*

2.2. Nicht-stabilisierte Nucleophile in der allylischen Substitution

Die Nucleophile, welche bei der allylischen Substitution eingesetzt werden, können auf unterschiedliche Weise charakterisiert werden. Wie bereits in Kapitel 2.1.2 beschrieben, werden einerseits harte und weiche Nucleophile unterschieden. Zu den harten Nucleophilen gehören beispielsweise Hydride und Organometalle, wohingegen Vertreter der weichen Nucleophile Carbanionen und Amine darstellen. Bei den eingesetzten Carbanionen kann weiterhin zwischen stabilisierten und nicht-stabilisierten Substraten unterschieden werden. Seit der Entdeckung der allylischen Substitution wurden vermehrt die stabilisierten Nucleophile verwendet, da deren Umsetzung bereits in Gegenwart einer milden Base oder, im Falle von Carbonaten als Allylsubstrate, ohne Base stattfindet. Um die Bandbreite der Reaktion zu erweitern, wurden auch nicht-stabilisierte Enolate als Nucleophile umgesetzt. Hierzu gehören Ketone, Aldehyde sowie Carbonsäuren und deren Derivate.

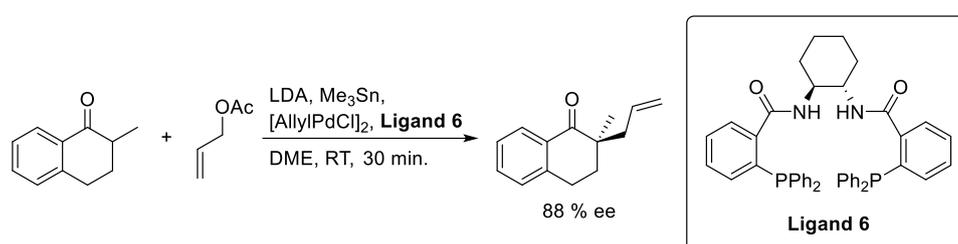
2.2.1 Keton-Enolate

Ketone, welche eine wichtige Klasse der nicht-stabilisierten Enolate darstellen, wurden erstmals 1980 von Trost und Keinan in der Pd-katalysierten allylischen Substitution untersucht.^[133] Einfache Ketonenolate, welche beispielsweise aus Acetophenon generiert wurden, lieferten bei der Umsetzung mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) hauptsächlich das zweifach allylierte Produkt und das

Kennntnisstand

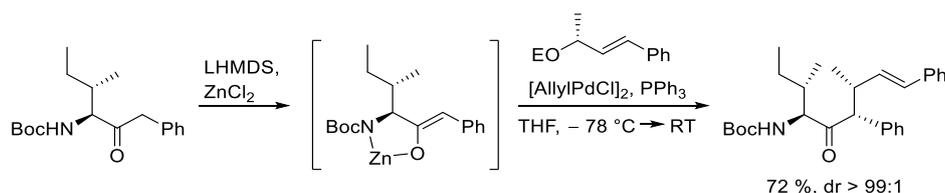
mono-allylierte Produkt nur in geringen Mengen. Fiaud und Malleron berichteten wenige Zeit später, dass sich Ketone mit sterisch anspruchsvollen Allylsubstraten zum gewünschten einfach allylierten Produkt mit mäßiger Ausbeute umsetzen lassen.^[134]

In den darauffolgenden Jahren wurden die Reaktionsbedingungen für die allylische Alkylierung mit Ketonen immer weiter optimiert, wodurch 1999 die erste asymmetrische Allylierung cyclischer Ketone mit sehr guten Ausbeuten und exzellenten Enantioselektivitäten erzielt wurde. Trost und Schroeder setzten ein cyclisches Keton als Zinn-Enolat mit Allylacetat und einem Überschuss an LDA zum gewünschten Produkt mit 99 % Ausbeute um.^[135] In Anwesenheit des chiralen bidentalen **Liganden 6** konnte das neue Stereozentrum mit einem Enantiomerenüberschuss von 88 % generiert werden (Schema 2.40).



Schema 2.40: Asymmetrische Allylierung cyclischer Ketone.

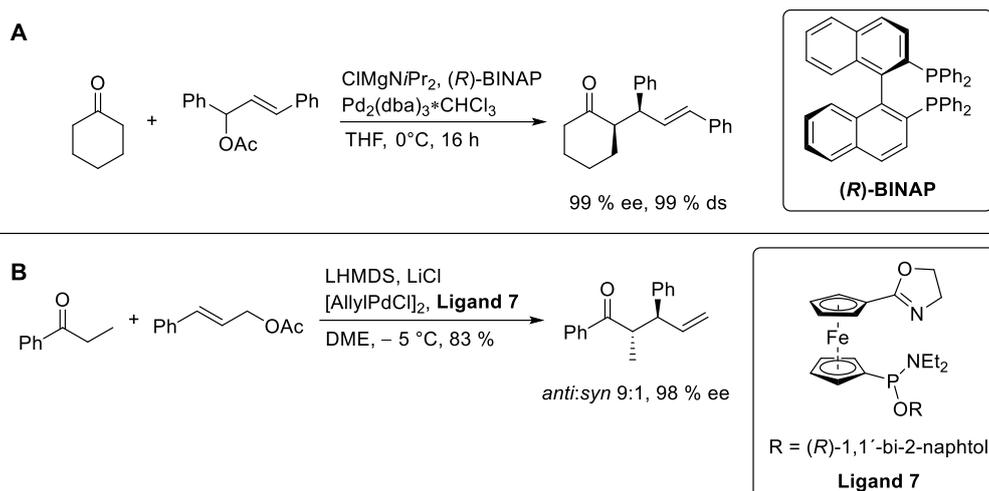
Ein weiterer Ansatz Ketone enantioselektiv zu allylieren entwickelte Kazmaier *et al.* Ausgehend von chiralen acyclischen Aminoketonen, welche als Zink-Enolate eingesetzt wurden, erfolgte die Umsetzung mit Allylcarbonaten. Die Seitenkette des Aminoketons schirmt hierbei eine Seite der Carbonylgruppe ab, wodurch der Angriff des Nucleophils zur anderen Seite hin gesteuert wird und eine sehr gute Diastereoselektivität erzielt werden kann. In den Forschungen von Kazmaier *et al.* zeigten hierbei chelatisierte Zink-Enolate, wie beispielsweise *N*-Boc-Leucinbenzylketon, bei der Umsetzung mit chiralen Allylcarbonaten beeindruckende Ergebnisse (Schema 2.41).^[136]



Schema 2.41: Asymmetrische allylische Alkylierung acyclischer Aminoketone.

Weitere interessante Diastereoselektivitäten erzielte Braun *et al.*, welche Cyclohexanon und 1,3-Diphenylallylacetat verwendete. Wurde das Nucleophil als Magnesium-Enolat und chirales (*R*)-BINAP eingesetzt, konnte das Ausgangsmaterial quantitativ umgesetzt und das Produkt mit einer sehr hohen *syn*-Selektivität erhalten werden (Schema 2.42, A).^[137]

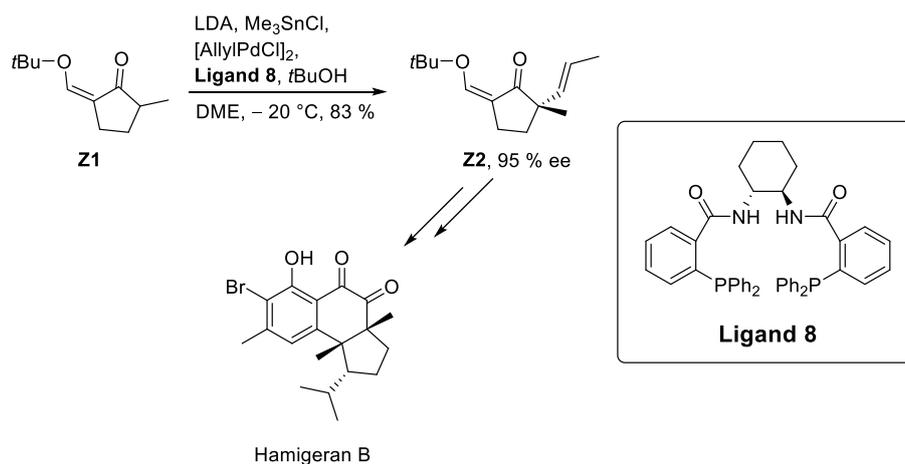
Kenntnisstand



Schema 2.42: **A:** Allylische Alkylierung nach Braun *et al.* mit hoher *syn*-Selektivität; **B:** Allylische Alkylierung nach Hou *et al.* mit hoher *anti*-Selektivität.

Das Pendant hierzu lieferte der Arbeitskreis um Hou, indem Propiophenon in Gegenwart des Ferrocen-Liganden (**Ligand 7**) umgesetzt wurde. Überraschenderweise wurde hierbei unter Beisein von Lithiumchlorid in Dimethoxyethan bevorzugt das verzweigte Produkt mit 90 % ds und 98 % ee gebildet (Schema 2.42, B).^[138]

Die Etablierung von Ketonen als Nucleophile in der Pd-katalysierten allylischen Alkylierung eröffnete der Naturstoffsynthese eine Vielzahl von Möglichkeiten, anspruchsvolle Stereozentren zu generieren. Bei der Synthese von Hamigeran B konnte beispielsweise mit Hilfe der allylischen Alkylierung ein Stereozentrum gezielt aufgebaut werden (Schema 2.43).^[139] Ausgehend von Keton **Z1** wurde via allylischen Alkylierung in alpha-Position des Ketons enantioselektiv ein quartäres Stereozentrum generiert und dieses in wenigen Stufen weiter zum cyclisierten Hamigeran B umgesetzt.

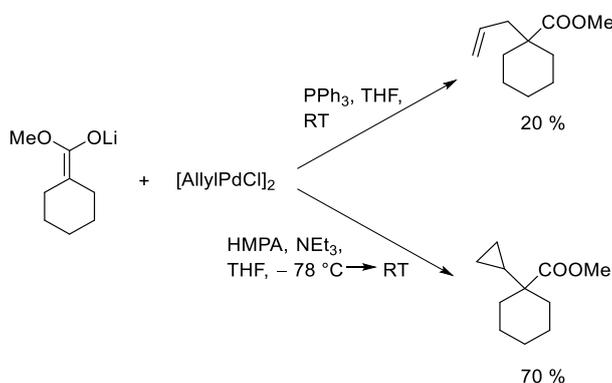


Schema 2.43: Synthese von Hamigeran B via enantiodiskriminierender allylischen Alkylierung.

2.2.2 Carbonsäure-Derivate

Neben den Ketonen wurden auch Carbonsäure-Derivate als Vertreter der nicht-stabilisierten Nucleophile in der allylischen Substitution eingesetzt. Der Einsatz von zweifach deprotonierten Carbonsäuren wurde lediglich von Braun *et al.* beschrieben.^[140] Um mäßige bis gute Ausbeuten zu erhalten, musste Lithiumchlorid als Zusatz verwendet werden. Hierdurch wird die Reaktivität des Nucleophils aufgrund der Deaggregation gesteigert. Wurde zudem anstelle des racemischen Liganden BINAP die chirale Variante eingesetzt, konnten hohe Enantioselektivitäten erzielt werden.

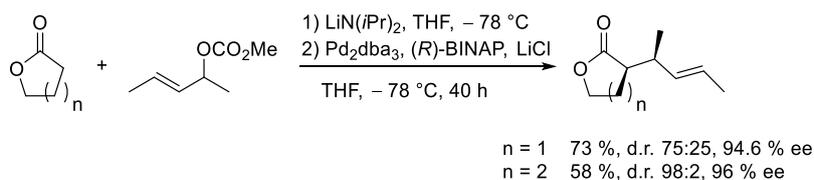
In ersten Studien von Hegedus *et al.* 1980 mit Carbonsäureestern wurde ein zu den stabilisierten Nucleophilen bzw. Keton-Enolaten im Kontrast stehendes Reaktionsverhalten beobachtet. Wurde Cyclohexylmethylester unter Standardbedingungen mit Allylpalladiumchlorid-Dimer und Triphenylphosphin in THF umgesetzt, konnten nur geringe Mengen des allylierten Produktes isoliert werden (Schema 2.44).^[141]



Schema 2.44: Erste Untersuchungen zur allylischen Alkylierung mit Carbonsäureester-Enolaten.

Wurde Triphenylphosphin durch Triethylamin ersetzt und dem Reaktionsgemisch Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) zugefügt, konnte der Umsatz zwar gesteigert, jedoch nicht das gewünschte Produkt generiert werden. Alternativ entstand ein Cyclopropan-Derivat, welches offensichtlich durch den bevorzugten Angriff des Ester-Enolates am Palladium gebildet wurde. Der ÜM-Komplex wird im anschließenden Schritt reduziert und der Cyclopropan-Ring gebildet.

In den darauffolgenden Jahren wurden die allylische Substitution mit Carbonsäureestern verstärkt untersucht und beispielsweise von Braun und Thiel die erfolgreiche Allylierung von Lactonen beschrieben (Schema 2.45).^[142]

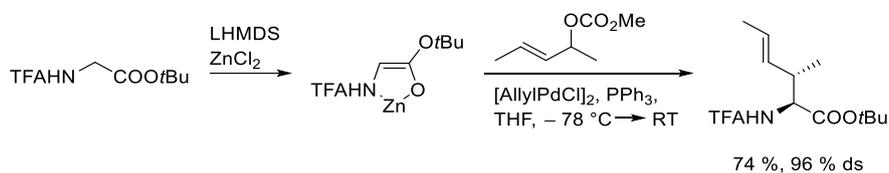


Schema 2.45: Allylische Alkylierung von Lactonen.

Kennntnisstand

Unter Verwendung des chiralen Liganden (*R*)-BINAP und Lithiumchlorid als Zusatz konnte sowohl bei 5-gliedrigen als auch bei 6-gliedrigen Lactonen unter bevorzugter Bildung des *syn*-Produktes eine Allylierung mit sehr guten Enantioselektivitäten beobachtet werden. Interessanterweise zeigten die 5-gliedrigen Lactone hierbei die bessere Ausbeute, wohingegen die 6-gliedrigen Lactone die bessere Diastereoselektivität aufwiesen.

1999 beschrieben Kazmaier und Zumpe die Verwendung von chelatisierten Glycinester-Enolaten in der allylischen Substitution.^[79] Die Chelatisierung dieser Nucleophile weist mehrere entscheidende Vorteile auf. Zum einen gewinnen die Ester-Enolate zusätzlich an thermischer Stabilität, ohne aber ihre Reaktivität einzubüßen. Des Weiteren wird dadurch die Koordination des Enolates an das Übergangsmetall verhindert, was bereits mehrfach in der allylischen Substitution von nicht-stabilisierten Nucleophilen beobachtet wurde. Durch die fixierte Geometrie des Enolates kann zudem ein hohes Maß an Stereoselektivität erzielt werden.



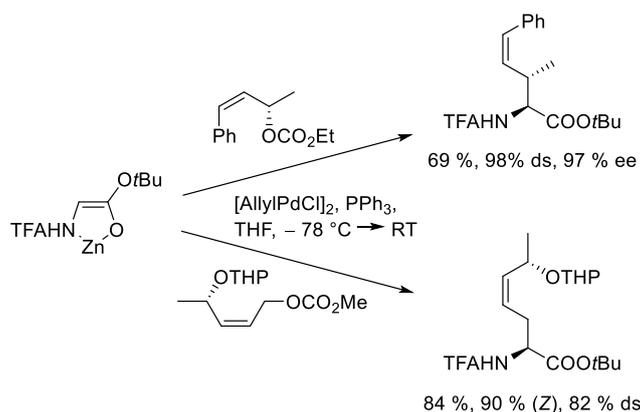
Schema 2.46: Einsatz von chelatisierten Glycinester-Enolaten in der allylischen Alkylierung.

So konnte beispielsweise ein chelatisiertes, TFA-geschütztes Glycinester-Enolat mit 74 % Ausbeute und einer Diastereoselektivität von 96 % zum allylierten Produkt umgesetzt werden (Schema 2.46). Durch die hohe Reaktivität der Glycinester-Enolate findet die Reaktion bereits bei sehr niedrigen Temperaturen statt, wodurch sehr gute Selektivitäten erzeugt werden können. Zusätzlich konnten bei Verwendung der, im Vergleich zu Acetaten, reaktiveren Carbonaten bessere Ausbeuten und Selektivitäten erhalten werden.

Die hohe Reaktivität der Nucleophile und somit niedrigen Reaktionstemperatur bietet zudem den Vorteil, dass die π - σ - π -Isomerisierung vollständig unterdrückt werden kann. Chirale (*Z*)-konfigurierte Allylsubstrate bilden bekanntlich *anti*-Allylpalladium-Komplexe, welche bei Raumtemperatur über die Rotation im σ -Allylpalladium-Komplex in den thermodynamisch stabileren *syn*-Allylpalladium-Komplex überführt werden. Bei einer Reaktionstemperatur von -78 °C erfolgt diese Isomerisierung so langsam, dass die Reaktion zwischen dem gebildeten *anti*-Allylpalladium-Komplex und dem Nucleophil deutlich schneller stattfindet.

Wurde (*Z*)-konfiguriertes Phenylmethylallylcarbonat bei diesen niedrigen Temperaturen eingesetzt, erhielten Kazmaier und Zumpe das gewünschte Allylierungsprodukt mit einer Diastereoselektivität von 98 % sowie einem Enantiomerenüberschuss von 97 % (Schema 2.47).^[117]

Kenntnisstand



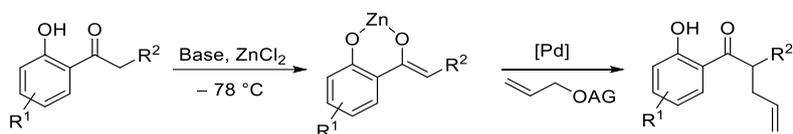
Schema 2.47: Isomerisierungsfreie allylische Alkylierung (*Z*)-konfigurierter Allylsubstrate.

Des Weiteren wurden terminale π -Allylpalladium-Komplexe, welche anfälliger gegenüber der π - σ - π -Isomerisierung sind, eingesetzt und eine nahezu vollständige Retention der Olefingeometrie beobachtet.^[143] Bei Verwendung eines THP-geschützten δ -Hydroxy-Allylcarbonates konnte zudem beobachtet werden, dass das neu gebildete Stereozentrum in α -Position zur Carboxylgruppe durch das Stereozentrum innerhalb des Allylsubstrates zur anti-Konformation hin gesteuert wird und daraus eine Diastereoselektivität von 82 % erzielt werden konnte.

Ergebnisse und Diskussion

3.1 Aufgabenstellung

Die Palladium-katalysierte allylische Alkylierung stellt eines der Hauptforschungsgebiete der Arbeitsgruppe Kazmaier dar. Als potenzielle Nucleophile konnten beispielsweise α -Aminoketon-Enolate und chirale Glycinester-Enolate, aber auch Di- und Tripeptide als Vertreter der nicht-stabilisierte Nucleophile etabliert werden. Um die Bandbreite dieses Forschungsbereiches weiter zu untersuchen, sollten *o*-Hydroxyphenylketone als neue Nucleophilklasse in der Palladium-katalysierten allylischen Alkylierung eingesetzt und deren Substratspektrum untersucht werden.



Schema 3.19: Geplante Untersuchungen zur allylischen Alkylierung mit *o*-Hydroxyphenylketonen.

3.2 Synthese der Edukte

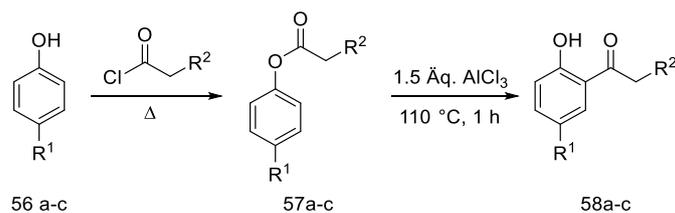
3.2.1 Synthese der Nucleophile

Die verwendeten Nucleophile wurden ausgehend von den entsprechenden Phenolen über eine *O*-Acylierung und anschließende Fries-Umlagerung generiert.^[144] Um elektronische sowie sterische Effekte betrachten zu können, wurden Nucleophile mit unterschiedlichen Substituenten am Phenylring sowie Methyl- und Ethylketone synthetisiert. *o*-Hydroxyphenylmethylketon wurde aus dem Lagerbestand des Arbeitskreises Kazmaier bezogen.

Die Umsetzung der Phenole zum *O*-acylierten Produkt verlief in allen Fällen mit sehr guten Ausbeuten (Tabelle 3.6). Die anschließende Fries-Umlagerung konnte bei den Substraten, deren *para*-Position im Phenylring substituiert ist, ebenfalls mit guten Ergebnissen realisiert werden. Bei der Umsetzung des unsubstituierten Phenols brach die Ausbeute auf 37 % ein, da es hierbei zur konkurrierenden Bildung des in *para*-Position acylierten Produktes kam. Aufgrund der unrentablen Ausbeute bei der Synthese des (*o*-Hydroxy-*m*-methyl)phenylethylketons **58a**, wurde in den späteren allylischen Alkylierungen kommerziell erworbenes Keton als Edukt verwendet.

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 3.6: Synthese der verwendeten Nucleophile.



Eintrag	Nr.	R ¹	R ²	O-Acylierung	Fries-UL	Bemerkung
1	a	H	Me	91 %	37 %	konkurrierende Bildung des <i>para</i> -Produktes
2	b	Me	Me	98 %	80 %	
3	c	Br	H	93 %	86 %	

3.2.2. Synthese der Allylsubstrate

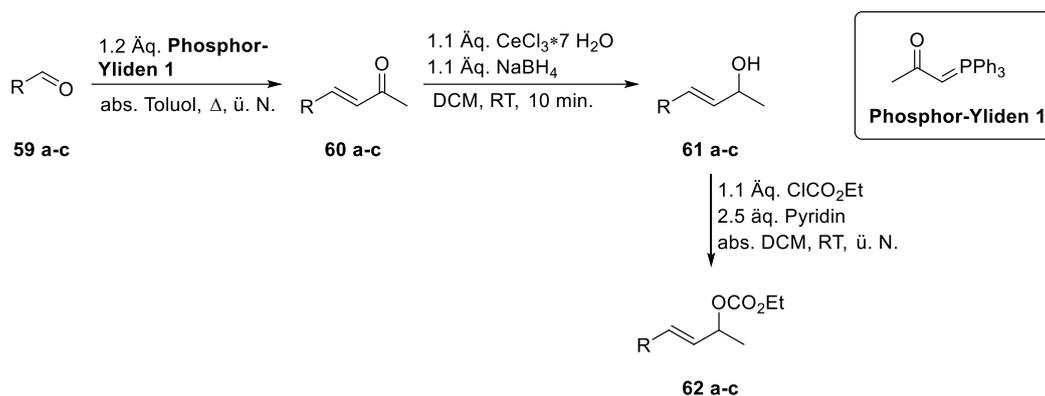
Die eingesetzten Allylsubstrate wurden entweder nach literaturbekannten Vorschriften synthetisiert oder aus dem Bestand des Kazmaier Arbeitskreises bezogen. Die Synthese der literaturbekannten Allylsubstrate wird in dieser Arbeit nicht näher beschrieben. Die Darstellung der Allylcarbonate, welche bisher nicht in der Literatur veröffentlicht wurden, wird im Folgenden erläutert.

Als Allylsubstrate wurden aliphatische und aromatische sowie lineare und verzweigte Substrate eingesetzt. Die verzweigten Allylsubstrate wurden ausgehend von dem entsprechenden Aldehyd über eine Wittig-Reaktion mit anschließender Luche-Reduktion in den verzweigten Alkohol überführt, welcher im letzten Schritt zum Carbonat umgesetzt wurde (Tabelle 3.7).^[145,146]

Die Umsetzung der Aldehyde zum ungesättigten Keton bzw. verzweigten Alkohol konnte in allen Fällen mit einer sehr guten Ausbeute realisiert werden. Die Synthese von 4-Indolyl-3-buten-2-ol **61b** konnte nur mit dem *N*-Tosyl-geschützten Derivat erfolgreich durchgeführt werden. Wurde hierbei der ungeschützte bzw. *N*-Methyl-geschützte Indolaldehyd verwendet, wurde während der Luche-Reduktion die vollständige Zersetzung des Substrates beobachtet. Die Umsetzung der sekundären Alkohole zu den entsprechenden Carbonaten erfolgte bei allen umgesetzten Alkoholen mit guten bis sehr guten Ausbeuten von 87 – 94 %.

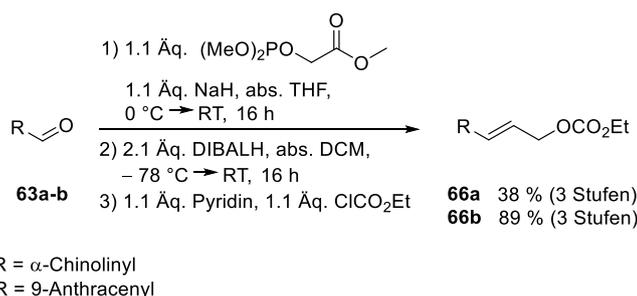
Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 3.7: Synthese literaturunbekannter, verzweigter Allylsubstrate.



Eintrag	Nr.	R	Keton	Alkohol	Carbonat
1	a	<i>para</i> -Fluorphenyl-	96 %	quant.	93 %
2	b	<i>N</i> -Tosylindolyl-	quant.	quant.	87 %
3	c	Biphenyl-	98 %	quant.	94 %

Die Syntheseroute der linearen Allylsubstrate erfolgte ebenfalls ausgehend von den Aldehyden, welche mittels Horner-Emmons-Olefinierung zum α,β -ungesättigten Methylester und anschließend mittels DIBALH-Reduktion zum primären Alkohol umgesetzt wurden.^[147] Im letzten Schritt reagierten diese zu den entsprechenden Ethylcarbonaten ab (Schema 3.20). In der Synthese wurde hierbei der erhaltene α,β -ungesättigten Methylester sowie der primäre Alkohol nach der Reaktion nicht weiter aufgereinigt und als Rohprodukte weiter umgesetzt.



Schema 3.20: Synthese von literaturunbekannten, linearen Allylcarbonaten.

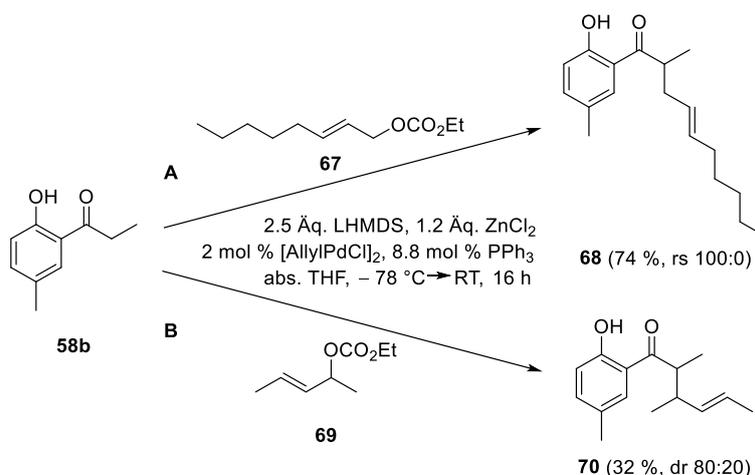
3.3 Erste Untersuchungen

Die ersten Untersuchungen zur Pd-katalysierten allylischen Alkylierung mit *o*-Hydroxyphenylketonen wurden unter Verwendung der bisher eingesetzten Reaktionsbedingungen bei allylischen Alkylierungen mit nicht-stabilisierten Nucleophilen durchgeführt. Hierbei wird das Nucleophil bei -78 °C von einer

Ergebnisse und Diskussion

ausreichend starken Base deprotoniert und anschließend mit Zinkchlorid transmetalliert. Im nächsten Schritt wird das Zink-Enolat mit dem Allyl-Palladium-Komplex, welcher zuvor bei Raumtemperatur generiert wurde, umgesetzt und über Nacht von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf Raumtemperatur erwärmt.

Als Nucleophil diente Ethylketon **58b**, welches mit Carbonat **67** in Gegenwart von Allylpalladiumchlorid-Dimer und Triphenylphosphin reagierte (Schema 3.21, A). Wurde LHMDS als Base eingesetzt, konnte das allylierte Produkt mit einer sehr guten Regioselektivität und einer guten Ausbeute von 74 % isoliert werden. Überraschenderweise konnte die gute Ausbeute bei Verwendung von Dimethylallylcarbonat **69** als Allylkomponente nicht reproduziert werden. Das gewünschte Produkt wurde lediglich mit 32 % und einem Diastereomerenverhältnis von 80:20 isoliert (Schema 3.21, B).



Schema 3.21: **A:** Erste Untersuchungen mit *o*-Hydroxyphenylketon **58b** und Pentylallylcarbonat **67**; **B:** Allylische Alkylierung mit *o*-Hydroxyphenylketon **58b** und Dimethylallylcarbonat **69**.

Da der überraschende Verlust der Ausbeute bei der Umsetzung des kleineren Allylsubstrates **69** nicht erklärt werden konnte, wurden diverse Untersuchungen unternommen, um die Reaktionsparameter zu optimieren.

3.4 Optimierung der Reaktionsparameter

3.4.1 Screening der Base

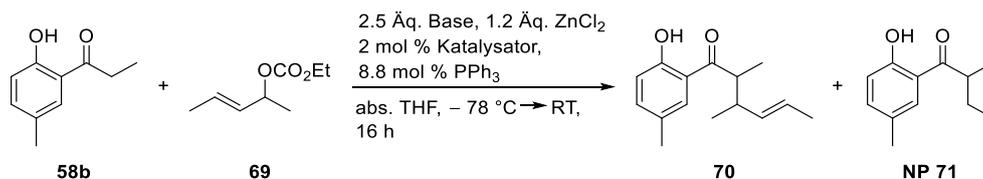
Während bei stabilisierten Nucleophilen, wie beispielsweise Malonaten, bei der Umsetzung mit Allylcarbonaten teilweise keine Base benötigt wird, ist bei den allylischen Alkylierungen mit nicht-stabilisierten Nucleophilen, wie z. B. Ketonen, eine starke Base notwendig. Um sicher zu stellen, dass für die *o*-Hydroxyphenylketone eine ausreichend starke Base eingesetzt wird, wurden Basen mit unterschiedlicher Stärke getestet.

Zwischen kommerziell erworbenem und frisch hergestelltem LHMDS konnte kein Unterschied in der Ausbeute beobachtet werden (Tabelle 3.8, Eintrag 1 und 2). Mit frisch generierter LDA konnte die

Ergebnisse und Diskussion

Ausbeute auf 44 % gesteigert werden (Eintrag 3), wohingegen die Ausbeute bei Verwendung von Tetramethylpiperidine und *n*-Buthyllithium lediglich bei 36 % lag (Eintrag 5). In den Arbeiten von M. Braun und T. Meier konnte gezeigt werden, dass bei Einsatz des Additives Lithiumchlorid neben der Enantioselektivität auch die Ausbeute deutlich verbessert werden konnte.^[148,149] Wurde neben frisch hergestellter LDA Lithiumchlorid als Additiv eingesetzt, konnte hierbei das gewünschte Produkt lediglich mit 5 % Ausbeute isoliert werden (Eintrag 6).

Tabelle 3.8: Screening von Basen unterschiedlicher Stärke.



Eintrag	Base	Katalysator	Ausbeute	Bemerkung
1	LHMDS	[AllylPdCl] ₂	32 %	dr 80:20, NP entstanden
2	HMDS, <i>n</i> -BuLi	[AllylPdCl] ₂	28 %	dr 78:22, NP entstanden
3	DIPA, <i>n</i> -BuLi	[AllylPdCl] ₂	44 %	dr 79:21, NP entstanden
4	LHMDS	Pd ₂ dba ₃	30 %	dr 77:23
5	TMP, <i>n</i> -BuLi	Pd ₂ dba ₃	36 %	dr 81:19
6	DIPA, <i>n</i> -BuLi	Pd ₂ dba ₃	5 %	LiCl als Additiv

Bei Verwendung des Allylpalladiumchlorid-Dimer-Katalysators wurde bei allen Reaktionen in Spuren die Bildung des Nebenproduktes **NP 71** beobachtet, welches sich säulenchromatographisch nicht vom Produkt trennen ließ. Die Bildung des Nebenproduktes konnte ohne Verlust der Ausbeute durch den alternativen Katalysator Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (Pd₂dba₃) vollständig verhindert werden (Eintrag 4).

Die Ergebnisse der Untersuchungen zeigten, dass zur allylischen Alkylierung von *o*-Hydroxyphenylketonen frisch generiertes LDA die beste Wahl darstellte und daher bei den anschließenden Reaktionen verwendet wurde.

3.4.2 Screening des Metallsalzes

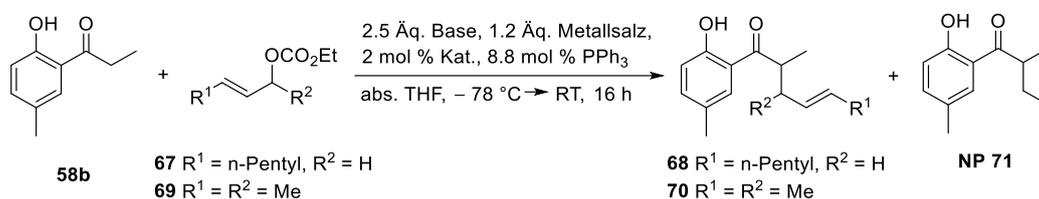
Der Einfluss des Metallsalzes wurde bereits in vielen Forschungen thematisiert und zeigte, dass das Gegenion des Enolates in der allylischen Alkylierung eine entscheidende Rolle spielt.^[150] In dieser Arbeit wurden zur Optimierung der Reaktionsparameter diverse Metallsalze untersucht. Diethylaluminiumchlorid lieferte im Vergleich zur Reaktion mit Zinkchlorid eine nahezu identische Ausbeute (Tabelle 3.9, Eintrag 2), wohingegen Titansalze eine Einbuße der Ausbeute bewirken. Mit

Ergebnisse und Diskussion

Titan-*iso*-propoxid konnte noch eine mäßige Produktbildung realisiert werden (Eintrag 3), während bei der Reaktion mit Chlorotitantri-*iso*-propoxid keinen Umsatz beobachtet wurde (Eintrag 4). Bei den Untersuchungen mit Trimethylzinnchlorid zeigte sich selbst mit der stärkeren Base LDA kein Umsatz der Edukte (Eintrag 5). Aufgrund der bisherigen Erkenntnisse, dass die Bildung des Nebenproduktes **NP 71** durch den Wechsel von Allylpalladiumchlorid-Dimer auf Pd₂dba₃ verhindert werden kann, wurde auch hier der Katalysator gewechselt. Bei der Umsetzung mit dem Metallsalz Dibutylbortriflat, welches bei der asymmetrischen Aldolreaktion seine Anwendung findet, konnte ebenfalls nur mäßiger Ausbeute das gewünschte Produkt **70** mit einer Diastereoselektivität von 75:25 isoliert werden (Eintrag 6).

Anhand der erhaltenen Resultate wurde deutlich, dass die untersuchten Metallsalze keine sinnvolle Alternative zum bisher eingesetzten Zinkchlorid darstellen.

Tabelle 3.9: Screening unterschiedlicher Metallsalze.



Eintrag	R ¹	R ²	Base	Kat.	Metallsalz	Ausbeute	Bemerkung
1	n-Pentyl	H	LHMDS	[AllylPdCl] ₂	ZnCl ₂	74 %	NP entstanden
2	n-Pentyl	H	LHMDS	[AllylPdCl] ₂	ClAlEt ₂	73 %	NP entstanden
3	n-Pentyl	H	LHMDS	[AllylPdCl] ₂	Ti(OiPr) ₄	40 %	NP entstanden
4	n-Pentyl	H	LHMDS	[AllylPdCl] ₂	TiCl(OiPr) ₃	/	kein Umsatz
5	n-Pentyl	H	DIPA, n-BuLi	Pd ₂ dba ₃	Me ₃ SnCl	/	kein Umsatz
6	Me	Me	DIPA, n-BuLi	Pd ₂ dba ₃	Bu ₂ BOSO ₂ CF ₃	21 %	dr 75:25

3.4.3 Screening des Liganden und der Abgangsgruppe

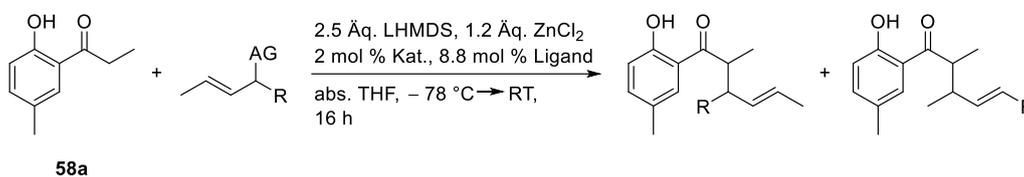
Forschungen zeigten bereits, dass der eingesetzte Ligand, welcher über einen Ligandenaustausch mit einem Lösemittelmolekül bzw. einem anderen Liganden an das Übergangsmetall koordiniert, und die verwendete Abgangsgruppe am Allylsubstrat einen maßgeblichen Einfluss auf die Produktbildung und die Selektivitäten der Reaktion hat. Bei der Umsetzung von *o*-Hydroxyphenylketonen wurde daher der Einfluss unterschiedlicher Liganden und Abgangsgruppen untersucht.

Sowohl mit Tricyclohexylphosphin als auch mit Bis(diphenylphosphino)propan wurde kein Umsatz der Edukte beobachtet (Tabelle 3.10, Eintrag 2 und 3). Mit dem racemischen bidentalen Diphosphinliganden BINAP konnte das allylierte Produkt lediglich mit einer Ausbeute von 13 % isoliert werden (Eintrag 4). Die Diastereoselektivität brach hierbei im Vergleich zum Triphenylphosphin-Liganden von 80:20 auf

Ergebnisse und Diskussion

75:25 ein. Bei der Verwendung von Tris(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)phosphan konnten sowohl bezüglich der Ausbeute als auch der Diastereoselektivität keine vielversprechenden Ergebnisse erzielt werden (Eintrag 5).

Tabelle 3.10: Untersuchungen zum Einfluss des Liganden und der Abgangsgruppe.



Eintrag	Allyl	Produkt	AG	R	Ligand	Kat.	Ausbeute	Bemerkung
1	69	70	OCO ₂ Et	Me	PPh ₃	[AllylPdCl] ₂	32 %	dr 80:20
2	69	70	OCO ₂ Et	Me	P(Cy) ₃	[AllylPdCl] ₂	/	kein Umsatz
3	69	70	OCO ₂ Et	Me	Bis(diphenylphosphino)propan	[AllylPdCl] ₂	/	kein Umsatz
4	69	70	OCO ₂ Et	Me	rac-BINAP	[AllylPdCl] ₂	13%	dr 75:25
5	69	70	OCO ₂ Et	Me	P(PhCF ₃) ₃	[AllylPdCl] ₂	6 %	dr 59:41
6	72	70	OAc	Me	PPh ₃	[AllylPdCl] ₂	/	kein Umsatz
7	73	74 (l) und 75 (v)	OPO(OEt) ₂	H	PPh ₃	Pd ₂ dba ₃	40 %	l:v 83:17; dr 72:28

Wie bereits durch frühere Arbeiten zur allylischen Alkylierung gezeigt wurde, wiesen auch hierbei die Allylsubstrate mit einer Acetatabgangsgruppe eine geringere Reaktivität wie beispielsweise Carbonate auf. Bei der Umsetzung des verzweigten Allylacetats **72** konnte kein Umsatz der Edukte beobachtet werden (Eintrag 6).

Das lineare Methylallylphosphat lieferte mit einer leicht gesteigerten Ausbeute von 40 % das allylierte Produkt (Eintrag 7). Da hierbei nur eine geringe Regioselektivität beobachtet wurde und es zu einem Gemisch aus linearem und verzweigten Produkt kam, wurden Allylsubstrate mit einer Phosphatabgangsgruppe nicht weiter untersucht.

Anhand dieser Optimierungsversuche konnte gezeigt werden, dass bei den allylischen Alkylierungen von *o*-Hydroxyphenylketonen mit frisch synthetisierter LDA, Zinkchlorid, Triphenylphosphin und Allylcarbonaten die besten Resultate erzielt werden konnten. Als Palladium-Katalysator wird alternativ zu Allylpalladiumchlorid-Dimer Pd₂dba₃ verwendet, um die Bildung des Nebenproduktes **NP 71** zu verhindern.

3.5 Substratspektrum der Reaktion

3.5.1 Aliphatische Allylsubstrate

Mit den nun festgelegten Reaktionsbedingungen sollte nun das Substratspektrum der Reaktion analysiert werden. Da anhand der Ergebnisse aus Schema 3.21 vermutet wurde, dass die allylische Alkylierung von *o*-Hydroxyphenylketonen eine gewisse Sensibilität gegenüber sterischen Hindernissen aufweist, wurde auch dieser Aspekt näher untersucht.

Im ersten Schritt wurden hierfür lineare als auch verzweigte, aliphatische Allylsubstrate eingesetzt. Die besten Ausbeuten mit 59 % und 74 % wurde mit linearen Allylsubstraten erzielt (Tabelle 3.11, Eintrag 1 und 3), wobei in beiden Fällen kein vollständiger Verbrauch des Nucleophils beobachtet wurde und das Nucleophil säulenchromatographisch nicht komplett vom Produkt getrennt werden konnte. Die Bildung von Nebenprodukten, wie z. B. durch *O*-Allylierung, wurde hierbei nicht beobachtet.

Warum es bei der Verwendung des verhältnismäßig kleinen Methylallylcarbonat **76** im Vergleich zum größeren *n*-Pentylallylcarbonat **67** zu einem drastischen Einbruch der Ausbeute kam, konnte nicht erklärt werden. Die geringe Ausbeute bei der Umsetzung des 1,3-Dimethylallylcarbonates **69** kann auf die erhöhte sterischen Wechselwirkungen zwischen dem Nucleophil und dem Allylsubstrat zurückgeführt werden (Eintrag 2).

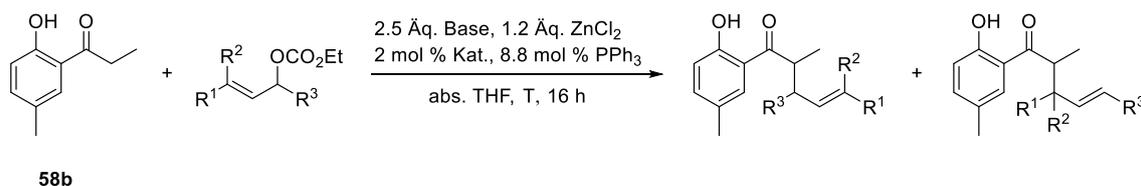
Aufgrund des unvollständigen Verbrauchs des eingesetzten Nucleophils während der Reaktion wurde die Allylierung bei einer höheren Reaktionstemperaturen durchgeführt. Hierbei wurde das Enolat bei $-16\text{ }^{\circ}\text{C}$ generiert, der Allyl-Palladium-Komplex bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ hinzugegeben und die Reaktionsmischung bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Bei Verwendung von 1,3-Dimethylallylcarbonat **69** konnte unter diesen Bedingungen das gewünschte Produkt mit einer gleichbleibenden Ausbeute von 42 % isoliert werden (Eintrag 4). Aufgrund der vereinfachten Reaktionsführung und den vergleichbaren Ergebnissen bei einer Reaktionstemperatur von $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ im Vergleich zum Erwärmen von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf Raumtemperatur über Nacht, wurden die zukünftig durchgeführten allylischen Alkylierungen bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durchgeführt.

Die allylische Alkylierung mit 3,3-Dimethylallylcarbonat **77** zeigte bei einer Reaktionstemperatur von $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ nahezu keinen Umsatz, wodurch die These, dass sich sterisch anspruchsvolle Allylsubstrate negativ auf die Reaktion auswirken, erneut bestätigt wird (Eintrag 5).

Da selbst lineare, aliphatische Allylsubstrate nur mäßige Ausbeuten bei der Reaktion mit dem *o*-Hydroxyphenylketon **58b** lieferten, wurden im nächsten Schritt das Substratspektrum aromatischer Allylsubstrate näher betrachtet.

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 3.11: Allylische Alkylierung mit aliphatischen Allylsubstraten.



Eintrag	Allyl	Produkt	R ¹	R ²	R ³	Base	T	Kat.	Ausbeute	Bemerkung
1	67	68	n-Pentyl	H	H	LHMDS	-78 °C auf RT	[AllylPdCl] ₂	74 %	
2	69	70	Me	H	Me	DIPA, n-BuLi	-78 °C auf RT	[AllylPdCl] ₂	44 %	
3	76	74 (l) und 75 (v)	Me	H	H	DIPA, n-BuLi	-78 °C auf RT	Pd ₂ dba ₃	59 %	l:v 79:21; dr 74:26
4	69	70	Me	H	Me	DIPA, n-BuLi	0 °C	Pd ₂ dba ₃	42 %	
5	77	78 und 79	Me	Me	H	DIPA, n-BuLi	0 °C	Pd ₂ dba ₃	6 %	rs 87:13

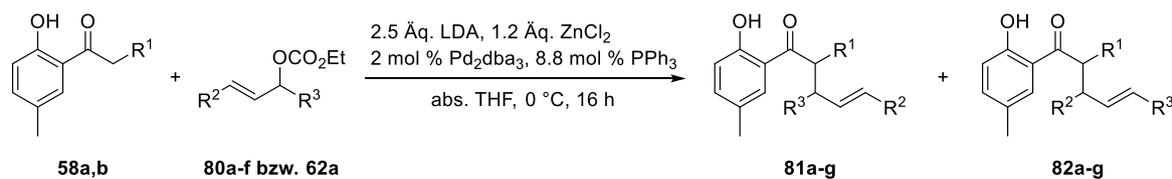
3.5.2 Aromatische Allylsubstrate

Um den Einfluss auf die Reaktivität sowie die Regioselektivität unterschiedlicher aromatischer Allylsubstrate zu analysieren, wurden zu Beginn Cinnamylcarbonat sowie substituierte Vertreter dieser Klasse eingesetzt. Die allylische Alkylierung mit unsubstituiertem Cinnamylalkohol **80a** lieferte das gewünschte Produkt **81a** mit einer guten Ausbeute von 79 %, wobei ausschließlich das Regioisomere mit der Doppelbindung in Konjugation zum Phenylring gebildet wurde (Tabelle 3.12, Eintrag 1). Bei Verwendung von Derivaten, welche in *para*-Position mit einer Methoxy- bzw. Fluor-Gruppe substituiert waren, konnten ebenfalls gute Ausbeuten erzielt werden (Eintrag 2 – 5). Die deaktivierende Wirkung des Fluor-Substituenten scheint offensichtlich keinen negativen Einfluss auf die Reaktivität des Allylsubstrates zu haben.

Der Vergleich zwischen Reaktionen mit linearen bzw. verzweigten Allylsubstraten zeigt, dass die Ausbeute bei den allylischen Alkylierungen mit verzweigten Vertretern leicht höher ist, wohingegen die Regioselektivität minimal schlechter ausfällt (Eintrag 2 und 3 bzw. Eintrag 4 und 5). Wurden Allylsubstrate verwendet, welche einen Elektronen-ziehenden Substituenten in *para*-Substitution besitzen, konnte überraschenderweise ein Einbruch der Ausbeute beobachtet werden (Eintrag 6 und 7). Die Elektronen-ziehende Wirkung des Substituenten verstärkt zwar den positiven Charakter des Allyl-Palladium-Komplexes, aber scheint auch die Reaktivität dessen zu verringern, wodurch es zu einer geringeren Produktbildung kommt. Die Regioselektivitäten konnten in beiden Fällen auf ein Verhältnis von 99:1 verbessert werden.

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 3.12: Allylische Alkylierung mit Cinnamylallylsubstrat **80a** sowie substituierten Vertretern.



Eintrag	Edukt	Produkt	R ¹	R ²	R ³	Ausbeute	rs 81:82
1	80a	81a	H	Ph	Me	79 %	100:0
2	80b	81b und 82b	Me	<i>p</i> -(MeO)-Ph	H	68 %	93:7
3	80c	81c und 82c	H	<i>p</i> -(MeO)-Ph	Me	76 %	87:13
4	80d	81d und 82d	Me	<i>p</i> -(F)-Ph	H	73 %	97:3
5	62a	81g und 82g	H	<i>p</i> -(F)-Ph	Me	78 %	93:7
6	80e	81e und 82e	Me	<i>p</i> -(CF ₃)-Ph	H	60 %	99:1
7	80f	81f und 82f	Me	<i>p</i> -(NO ₂)-Ph	H	47 %	99:1

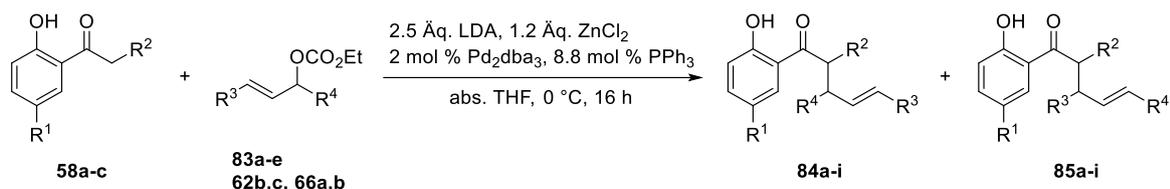
Auch hierbei wurde bei den allylischen Alkylierungen kein vollständiger Umsatz des eingesetzten Nucleophils beobachtet. Durch die meist sehr ähnlichen R_f -Werte des Nucleophils und des Produktes, konnten beide während der Säulenchromatographie nicht vollständig voneinander getrennt werden.

Um das Substratspektrum weiter zu untersuchen, wurden im Anschluss an die Allylierungen mit unsubstituiertem Cinnamylallylcarbonat und in *para*-Position substituierten Vertretern weitere aromatische Allylsubstrate unterschiedlicher Reaktivität und Sterik eingesetzt. Das sterisch anspruchsvolle Naphtylallylcarbonat **83a** lieferte die allylierten Produkte **84a** und **84b** mit einer guten Ausbeute von 71 bis 78 % und eine Regioselektivität von 97:3 (Tabelle 3.13, Eintrag 1 und 2). Die Umsetzung des verzweigten Naphtylallylcarbonates **83c** mit dem Ethylketon-Nucleophil **58b** zeigte erneut, dass die allylische Alkylierung bei einem größeren sterischen Anspruch mit einem geringeren Umsatz abläuft (Eintrag 3). Die Diastereoselektivität betrug hierbei 81:19.

Mit den Biphenylallylcarbonaten **83d** und **62c** sowie 2-Chinolinallylcarbonat **66a** konnten ebenfalls recht gute Ausbeuten von 67 bis 74 % erzielt und die Bildung eines weiteren Regiosomers vollständig unterdrückt werden (Eintrag 4, 5 und 6). Überraschenderweise zeigte die Umsetzung des verzweigten Allylsubstrates **62c** mit dem Ethylketon **58b** trotz der erhöhten sterischen Wechselwirkung keinen Einbruch der Ausbeute. Es bildete sich hierbei lediglich das Regioisomer **84f** mit einer Diastereoselektivität von 73:27. Die Untersuchungen zeigten zudem, dass selbst sterisch stark anspruchsvolle, aromatische Allylsubstrate, wie beispielsweise Anthracenallylcarbonat **66b**, im Gegensatz zu den aliphatischen Allylcarbonaten das allylierte Keton **84h** mit einer recht guten Ausbeute liefert (Eintrag 6). Ein erneuter Einbruch der Ausbeute wurde bei 2-Furylallylcarbonat **83e** beobachtet (Eintrag 8).

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 3.13: Allylische Alkylierung weiterer aromatischer Allylsubstrate.



Eintrag	Allyl	Produkt	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Ausbeute	Bemerkung
1	83a	84a und 85a	Me	H	Naphtyl	Me	78 %	rs 97:3
2	83b	84b und 85b	Br	H	Naphtyl	Me	71 %	rs 97:3
3	83c	84c und 85c	Me	Me	Naphtyl	Me	58 %	rs 93:7, dr 81:19
4	83d	84d und 85d	Me	Me	Biphenyl	H	72 %	rs 97:3
5	62c	84f	Me	Me	Biphenyl	Me	74 %	rs 100:0, dr 73:27
6	66a	84g	Me	Me	2-Chinolinyl	H	67 %	rs 100:0
7	66b	84h	Me	Me	9-Anthracenyl	H	62 %	rs 100:0
8	83e	84e und 85e	Me	Me	2-Furyl	H	53 %	rs 91:9
9	62b	84i und 85i	Me	H	<i>N</i> -(Tosyl)- indolyl	Me	/	Produkt nicht isolierbar

Reagiert das Methylketon-Nucleophil **58a** mit dem verzweigten *N*-Tosylindolylmethylallylcarbonat **62b**, konnte zwar ein Umsatz beobachtet, jedoch das gewünschte Produkt nicht isoliert werden. Während der säulenchromatographischen Reinigung kam es zur Zersetzung des Produktes, welches offenbar die gleiche Instabilität wie das entsprechende Allylsubstrat **62b** aufweist.

Wie bereits bei den allylischen Alkylierungen mit aliphatischen Allylcarbonaten, wurde auch bei diesen Umsetzungen nahezu immer beobachtet, dass das eingesetzte Nucleophil nicht vollständig verbraucht und eine Ausbeute > 80 % nicht erreicht wird. Zudem konnten das eingesetzte Nucleophil und das gewünschte Produkt durch die säulenchromatographische Reinigung nur selten vollständig voneinander getrennt werden. Lediglich bei Verwendung des 2-Chinolinylallylcarbonates **66a** erfolgte die Isolierung des reinen allylierten Produktes **84g**. Um den vollständigen Verbrauch des eingesetzten Nucleophils zu erreichen, sollten die bisher eingesetzten Reaktionsparameter weiter optimiert werden.

3.6 Weitere Optimierungsversuche

In bisherigen Forschungen zu den allylischen Alkylierungen wurde bereits gezeigt, dass beispielsweise die Temperatur einen maßgeblichen Einfluss auf die Ausbeute sowie die Selektivitäten der Produkte hat. Für die Optimierung der allylischen Alkylierung von *o*-Hydroxyphenylketonen wurden

Ergebnisse und Diskussion

unterschiedliche Parameter betrachtet und variiert, um eine möglichst große Bandbreite an möglichen Ursachen für den unvollständigen Umsatz des Nucleophils abzudecken.

Das Verringern der Basenäquivalente zeigte bei den Reaktionen mit dem verzweigten Naphtylallylcarbonat **83a** keine Verbesserung, sondern einen deutlichen Einbruch der Ausbeute (Tabelle 3.14, Eintrag 1). Eine geringere Menge an Katalysator und Ligand zeigte nahezu keine Veränderung der erhaltenen Ergebnisse (Eintrag 2).

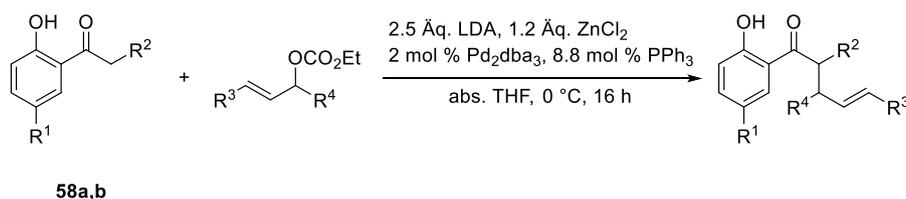
Im nächsten Schritt wurde untersucht, ob die Reaktivität der eingesetzten Nucleophile nicht hinreichend groß genug ist. Um den Umsatz hierbei zu unterstützen, wurde ein Überschuss an Allylsubstrat verwendet. Da die allylischen Alkylierung mit einem Überschuss an Naphtylmethylallylcarbonat **83a** eine leicht verringerte Ausbeute und die allylische Alkylierung mit Biphenylallylcarbonat **83d** eine leicht gesteigerte Ausbeute lieferte, zeigt dieser Ansatz keine wirklich vielversprechenden Verbesserungen (Eintrag 3 und 4).

Neben den Äquivalenten der Reaktionsteilnehmer wurde weitere Parameter, wie beispielsweise die Reaktionstemperatur variiert. Eine erhöhte Reaktionstemperatur von 40 °C bzw. bis zum refluxierenden Lösungsmittel lieferte keine gesteigerte Ausbeute (Eintrag 5 und 6). Da möglicherweise das verwendete Tris(dibenzylideneaceton)dipalladium unter diesen Bedingungen nicht stabil ist, wurde die Reaktion mit dem thermisch stabileren Tetrakis bis zum Rückfluss durchgeführt. Aber auch hierbei wurde eine geringere Produktbildung beobachtet (Eintrag 7).

Eine weitere Ursache für den unvollständigen Verbrauch des Nucleophils könnte eine zu kurze Reaktionszeit sein. Um diesen Aspekt zu beurteilen, wurde Naphtylmethylallylcarbonat **83a** mit dem Methylketon-Nucleophil **58a** 3 d bei 0 °C gerührt. Die verlängerte Reaktionszeit führte jedoch ebenfalls zu einer um 20 % verringerten Ausbeute (Eintrag 8).

Wie bereits durch die vorherigen allylischen Alkylierungen gezeigt werden konnte, weist die Reaktion mit *o*-Hydroxyphenylketonen eine gewisse Sensibilität gegenüber sterischen Effekten auf. Dahingehend wurde untersucht, ob die Ausbeute des Produktes durch ein Minimum an sterischem Anspruch der eingesetzten Reaktionspartner verbessert werden kann. Untersuchungen zur allylischen Alkylierung zwischen dem Biphenylallylcarbonat **83d** und dem Methylketon **58a** zeigten eine recht gute Ausbeute von 62 % (Tabelle 3.15, Eintrag 1). Wurde als Allylcarbonat das lineare *p*-Fluorphenylallylcarbonat **80d** eingesetzt, konnten lediglich 36 % des gewünschten Produktes **86b** isoliert werden (Eintrag 2). Somit konnte auch mit dieser Alternative kein gesteigerter Umsatz realisiert werden.

Tabelle 3.14: Optimierungsversuche unter Variation der Reaktionsparameter.

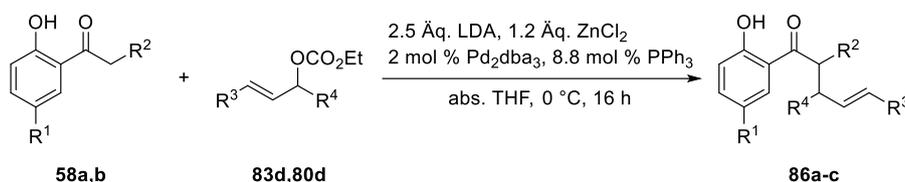


Ergebnisse und Diskussion

Eintrag	Allyl	Produkt	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Ausbeute	Ausbeute zuvor	Bemerkung
1	83a	84a	Me	H	Naphtyl	Me	42 %	79 %	2.05 Äq. DIPA, n-BuLi
2	83d	84d	Me	Me	Biphenyl	H	68 %	72 %	1.5 mol % Kat., 6 mol % Ligand
3	83a	84a	Me	H	Naphtyl	Me	74 %	79 %	1.5 Äq. Allylsubstrat
4	83d	84d	Me	Me	Biphenyl	H	76 %	72 %	1.5 Äq. Allylsubstrat
5	83d	84d	Me	Me	Biphenyl	H	45 %	72 %	40 °C, ü. N.
6	80b	81b	Me	Me	<i>p</i> -(MeO)-Ph	H	53 %	68 %	reflux, ü. N.
7	83c	84c	Me	Me	Naphtyl	Me	48 %	58 %	reflux mit Tetrakis
8	83a	84a	Me	H	Naphtyl	Me	59 %	79 %	3 d bei 0 °C

Um den elektronen-schiebenden Effekt des Phenylringes zu verringern und damit die Acidität des Ketons zu erhöhen, wurde die Hydroxy-Gruppe in *ortho*-Position zur Keto-Gruppe methyliert. Die allylische Alkylierung mit diesem modifizierten Ethyl-Keton wurde mehrere Male durchgeführt, wobei die erhaltenen Ergebnisse bei der Umsetzung mit 2.5 Äq. LDA nicht reproduzierbar waren und eine maximale Ausbeute von 51 % lieferten (Eintrag 3). Wurde die Reaktion mit 1.5 Äq. LDA durchgeführt, wurden das gewünschte Produkt **86c** lediglich mit 27 % isoliert (Eintrag 4).

Tabelle 3.15: Weitere Optimierungsversuche.



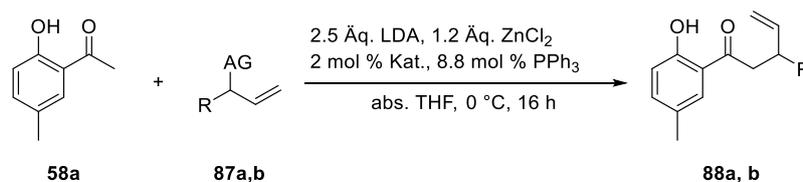
Eintrag	Allyl	Produkt	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Ausbeute	Ausbeute zuvor	Bemerkung
1	83d	86a	Me	H	Bi-Ph	H	62 %	/	
2	80d	86b	Me	H	<i>p</i> -(F)-Ph	H	36 %	/	
3	80d	86c	Me	Me	<i>p</i> -(F)-Ph	H	0 – 51 %	73 %	Hydroxy-Gr. methyliert
4	80d	86c	Me	Me	<i>p</i> -(F)-Ph	H	27 %	73 %	Hydroxy-Gr. methyliert, 1.5 Äq. DIPA, n-BuLi

Anhand dieser Optimierungsversuche wurde gezeigt, dass die bisher erhaltenen Ausbeuten nicht weiter gesteigert werden konnten. Bei nahezu allen Reaktionen wird ein unvollständiger Umsatz des eingesetzten Nucleophils beobachtet, welches in den meisten Fällen während der Säulenchromatographie nicht vollständig von dem Produkt getrennt werden konnte.

3.7 Allylische Alkylierung mit alternativen Katalysatoren

Diverse Forschungen zeigten bereits vor mehreren Jahrzehnten, dass die allylische Alkylierung nicht nur mit Palladium-Katalysatoren, sondern auch mit anderen Übergangsmetallen, wie z.B. Rhodium, Ruthenium oder Molybdän, die allylierten Produkte in vielversprechenden Ausbeuten liefern. Neben den bisher durchgeführten allylischen Alkylierungen mit Palladium, wurden noch weitere Übergangsmetalle eingesetzt. Der Ruthenium-Katalysator [(p-Cym)RuCl₂]₂ zeigte erst mit einer Phosphonat-Abgangsgruppe einen minimalen Umsatz von 28 %. Ausgehend von dem verzweigten Allylsubstrat **87b** konnte bei dieser Reaktion ein Memory-Effekt beobachtet werden, welcher dazu führte, dass der Angriff des Nucleophils an der Position, an der sich zuvor die Abgangsgruppe befand, erfolgte und ausschließlich das verzweigte Produkt gebildet wurde (Tabelle 3.16, Eintrag 2). Bei Verwendung des Carbonates **87a** konnte das Produkt **88a** mittels GC-FID lediglich in Spuren nachgewiesen werden (Eintrag 1). Die Reaktion mit Wilkinson-Katalysator zeigte keinen Umsatz der eingesetzten Edukte (Eintrag 3).

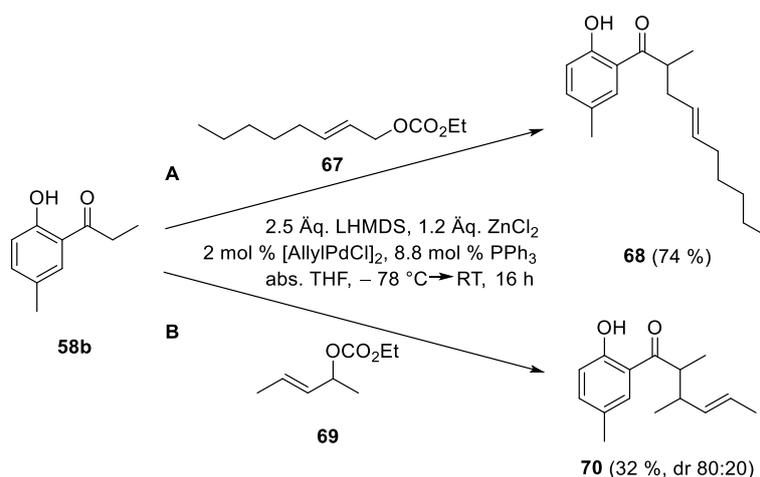
Tabelle 3.16: Allylische Alkylierung mit weiteren Übergangsmetallen.



Eintrag	Allyl	Produkt	R	AG	Kat.	Ausbeute	Bemerkung
1	87a	88a	n-Pentyl	OCO ₂ Et	[(p-Cym)RuCl ₂] ₂	/	in Spuren (GC)
2	87b	88b	Me	OPO(OEt) ₂	[(p-Cym)RuCl ₂] ₂	28 %	rs 100:0
3	87a	88a	n-Pentyl	OCO ₂ Et	[(Ph ₃ P) ₃ RhCl]	/	

Zusammenfassung und Ausblick

Ziel dieser Arbeit war es *o*-Hydroxyphenylketone als neue Nucleophil-Klasse in der Palladium-katalysierten allylischen Alkylierung einzusetzen und das Substratspektrum sowie erste Selektivitäten zu ermitteln. Die ersten Untersuchungen unter Standard-Reaktionsbedingungen für nicht-stabilisierte Nucleophile zeigten, dass die Allylierung der *o*-Hydroxyphenylketone möglich ist (Schema 4.5). Überraschenderweise konnte jedoch bei der Verwendung des im Gegensatz zum *n*-Pentylallylcarbonat **67** kleineren 1,3-Dimethylallylcarbonat **69** ein deutlicher Einbruch der Ausbeute beobachtet werden.



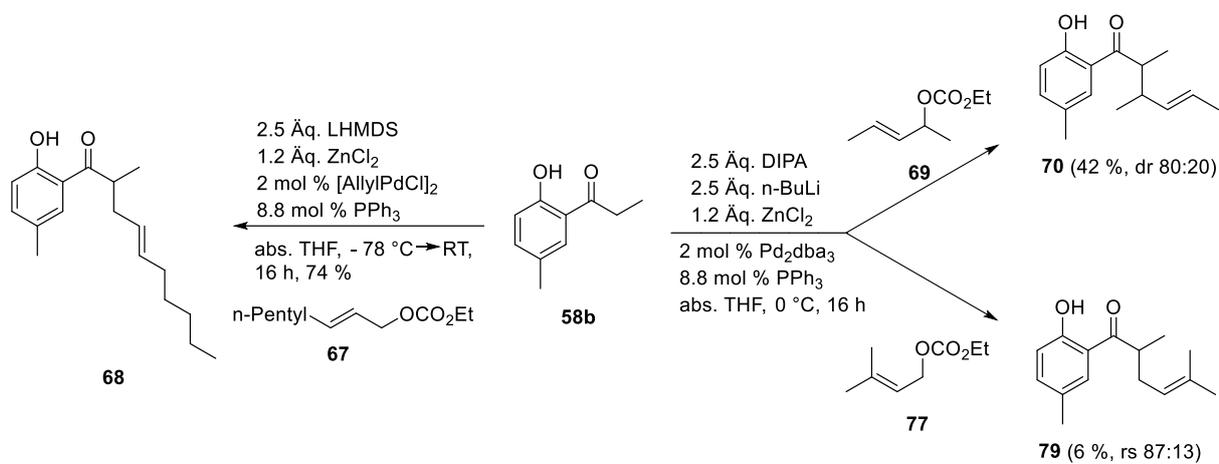
Schema 4.5: Erste Untersuchungen zur Pd-katalysierten allylischen Alkylierung von *O*-Hydroxyphenyl-ketonen.

Um auszuschließen, dass die geringe Ausbeute durch ungünstige Reaktionsparameter zustande gekommen ist, wurden diese zu Beginn der Arbeit untersucht. Neben der eingesetzten Base und dem Metallsalz wurden zudem verschiedene Liganden und Abgangsgruppen getestet. Anhand der Ergebnisse wurde deutlich, dass die besten Ausbeuten mit frisch hergestellter LDA, Zinkchlorid und Triphenylphosphin sowie Allylcarbonaten erzielt werden konnten. Als Katalysator wurde bevorzugt Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium verwendet, da mit Allylpalladiumchlorid-Dimer in Spuren das allylierte Nebenprodukt **NP 71** gebildet wurde, welches sich mittels Säulenchromatographie nicht vom gewünschten Produkt trennen ließ. Untersuchungen bezüglich der Reaktionstemperatur zeigten, dass sowohl bei einer Reaktionsführung von -78 °C auf RT als auch bei 0 °C eine gleichbleibende Ausbeute erzielt wurde. Aufgrund der einfacheren Handhabung wurden zu einem späteren Zeitpunkt die Reaktionsführung bei 0 °C beibehalten.

Zusammenfassung und Ausblick

Zur Ermittlung des Substratspektrums wurden unterschiedliche Nucleophile als auch diverse Allylcarbonate eingesetzt. Zu Beginn wurden lineare sowie verzweigte, aliphatische Allylcarbonate verwendet. Hierbei konnte lediglich bei der Reaktion mit dem bereits eingesetzten *n*-Pentylallylcarbonat **67** eine gute Ausbeute von 74 % erreicht werden. Weitere aliphatische Allylcarbonate lieferten lediglich eine maximale Ausbeute von 59 % (siehe Tabelle 3.11).

Im Laufe dieser Untersuchungen wurde vermutet, dass die allylische Alkylierung von *o*-Hydroxyphenylketonen eine gewisse Sensibilität gegenüber sterischen Hindernissen aufweist. Wurden beispielsweise sterisch anspruchsvolle aliphatische Allylcarbonate eingesetzt, konnte ein deutlicher Einbruch der Ausbeute beobachtet werden (Schema 4.6).



Schema 4.6: Sensibilität der allylischen Alkylierung gegenüber sterischen Hindernissen.

Da die allylischen Alkylierungen mit aliphatischen Allylsubstraten hinsichtlich ihrer Ausbeute eine Limitierung zeigen, wurden im nächsten Schritt lineare sowie verzweigte aromatische Allylsubstrate untersucht. Hierbei konnten mit unsubstituiertem Phenylallylcarbonat **80a** sowie Phenylallylcarbonaten mit Elektronen-schiebenden Substituenten Ausbeuten zwischen 68 – 79 % erreicht werden. Elektronenziehende Substituenten am Phenylring wirkten sich zwar negativ auf den Umsatz der Edukte aus, zeigten jedoch mit einem Verhältnis von 99:1 eine Verbesserung der Regioselektivität.

Wurden Allylsubstrate mit einem sterisch anspruchsvolleren aromatischen System, wie beispielsweise einem Naphtyl- oder Anthracenylrest, verwendet, konnten ebenfalls gute Ausbeuten zwischen 62 – 78 % mit moderaten Regioselektivitäten erzielt werden. Offensichtlich wirken sich lediglich sterische Hindernisse, welche sich proximal zur Abgangsgruppe befinden, negativ auf die Ausbeuten der Alkylierungen aus, wohingegen sterische Ansprüche innerhalb des aromatischen Systems weitestgehend toleriert werden. Die allylische Alkylierung mit *N*-Tosylindolylallylcarbonat **83i** zeigte zwar einen Umsatz, jedoch konnte das gewünschte Produkt nicht isoliert werden, da es während der Säulenchromatographie zur Zersetzung kam.

Da bei nahezu allen allylischen Alkylierungen kein vollständiger Verbrauch des eingesetzten Nucleophils beobachtet wurde und dieses während der säulenchromatographischen Reinigung nicht

Zusammenfassung und Ausblick

vollständig vom gewünschten Produkt getrennt werden konnte, wurden weitere Optimierungsversuche unternommen. Neben der Variation der Äquivalente der Base, dem Katalysator und dem Liganden sowie des Allylsubstrates wurden auch die Reaktionstemperatur erhöht, um einen größeren Umsatz zu erzielen. Da hierbei keine vielversprechenden Ergebnisse erhalten wurden, wurde zusätzlich untersucht, ob die Methylierung der Hydroxygruppe des Nucleophils und eine damit verbundene Erhöhung der Acidität des Nucleophils sich positiv auf die Ausbeute auswirkt. Aber auch hierbei wurde keine Verbesserung, sondern geringe, nicht reproduzierbare Ausbeuten erhalten. Erste Versuche mit alternativen Übergangsmetall-Katalysatoren zeigten keine vielversprechenden Resultate.

Im Gesamten konnte mit dieser Arbeit gezeigt werden, dass die allylische Alkylierung von *o*-Hydroxyphenylketonen möglich ist. Durch die Untersuchungen wurde deutlich, dass sich aromatische im Gegensatz zu aliphatischen Allylsubstraten als bessere Reaktionspartner erwiesen. Eine Limitierung der Reaktion konnte bei sterischen Hindernissen proximal zur Abgangsgruppe beobachtet werden. Sterisch anspruchsvolle, aromatische Allylsysteme wurden hingegen toleriert.

Zur weiteren Forschung könnten im nächsten Schritt enantiomerenreine Allylsubstrate eingesetzt werden, um eine eventuell vorhandene enantioselektive Steuerung der Reaktion zu untersuchen. Sollte durch den planaren Aufbau der aromatischen Nucleophile keine nennenswerte Enantioselektivität zu beobachten sein, wäre der Einsatz von chiralen Liganden eine vielversprechende Alternative.

Experimenteller Teil

Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Angaben

Zur **Dünnschichtchromatographie** wurden TLC-PET Fertigfolien von *Sigma Aldrich* bzw. *Macherey-Nagel* verwendet (Schichtdicke 0.2 mm, 4x8 cm, Fluoreszenzindikator 254 nm). Die Indikation erfolgte mittels UV-Licht (254 nm) und einem KMnO_4 -, Ninhydrin- oder Cer-Tauchbad.

Die Aufreinigung mittels **Säulenchromatographie** erfolgte mit Kieselgel nassgepackten Säulen. Das Kieselgel wurde von *Macherey-Nagel* bezogen (0.063 – 0.2 mm bzw. 0.04 – 0.063 mm). Alternativ wurde bei Verwendung von Umkehrphasen-Säulen (Telos[®] Flash C18 Säulen von *Kinesis*) ein Flash-Chromatographie-System von *Grace Discovery (Reverleris™)* eingesetzt.

Präparative HPLC wurde an einer *Reverleris PREP[®]* der Firma *Büchi* durchgeführt. Als Säule diente hierbei die C18-Umkehrphasensäule Luna[®] C18(2) 100 Å (250 x 21.2 mm).

¹H-NMR-Spektren wurden an einem *Bruker AV II 400* (400 MHz), einem *Bruker AV 500* oder einem *Bruker DRX 500* (beide jeweils 500 MHz) gemessen. Falls nicht anders angegeben, wurden alle Messungen bei 298 – 300 K durchgeführt. Als Referenzierung wurde das Lösemittel CDCl_3 ($\delta = 7.26$ ppm), MeOD-d_4 ($\delta = 2.50$ ppm) oder DMSO-d_6 ($\delta = 3.31$ ppm) verwendet. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe der Software *ACD NMR Processor Academic Edition*. Die Multiplizitäten wurden folgendermaßen abgekürzt: s = Singulett, d = Duplett, t = Triplett, q = Quartett, br = breites Signal, m = Multipllett, sh = Signalhaufen, sowie Kombinationen davon wie z.B. ddt = Dublett von Dublett von Triplett. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm angegeben.

¹³C-NMR-Spektren wurden an einem *Bruker AV II 400* (100 MHz) oder einem *Bruker AV 500* (125 MHz) gemessen. Die Messungen erfolgten breitbandenkoppelt. Als Referenzierung diente restliches CHCl_3 in CDCl_3 ($\delta = 77.0$ ppm), restliches MeOH-d_3 in MeOD-d_4 ($\delta = 49.0$ ppm) oder restliches DMSO-d_5 in DMSO-d_6 ($\delta = 39.51$ ppm). Die Bedeutung der verwendeten Abkürzungen ist wie folgt: s = Singulett (quartäres C-Atom), d = Dublett (CH-Gruppe), t = Triplett (CH_2 -Gruppe), q = Quartett (CH_3 -Gruppe). Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm angegeben.

¹⁹F-NMR-Spektren wurden an einem *Bruker AV II 400* gemessen. Die Messungen erfolgten mit einer Messfrequenz von 376 MHz und bei 298 K. Die Kalibrierung erfolgte numerisch und mit Hilfe einer gerätespezifischen Konstante.

Schmelzpunkte wurden in offenen Glaskapillaren an einer Schmelzpunktbestimmungs-apparatur *MEL-TEMP II* der Firma *Laboratory Devices* bestimmt und sind unkorrigiert.

Spezifische Drehwinkel $[\alpha]$ wurden mittels Polarimeter von *Perkin-Elmer* (Modell 341) bestimmt. Die Messungen erfolgten in einer thermostatisierten ($20\text{ °C} \pm 0.1\text{ °C}$) 1 dm-Küvette und als Strahlungsquelle diente eine Natriumdampflampe ($\lambda = 589\text{ nm}$). Die Konzentration ist in 100g/mL angegeben. Die spezifische Rotation $[\alpha]_D$ wurde nach Eingabe der Konzentration vom Gerät mit der Einheit $(\text{deg}\cdot\text{mL})/(\text{g}\cdot\text{dm})$ berechnet und wird hier einheitslos angegeben.

Experimenteller Teil

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) wurde an einem Gerät der Firma *Merck-Hitachi* (Modell *LaChrom D-7150*) durchgeführt. Als stationäre Phase diente eine *Chiracel OD-H* (250 x 4.6 mm, 5 µm, *Daicel Chemical Industries*) oder eine *Reprosil 100 NR* (250 x 4.6 mm, 8 µm, *Trentec Analystechnik* Gerlingen). Die Detektion erfolgte mittels Diodenarray-Detektor (L-7455, 190 – 300 nm).

LC/MS erfolgte an einer Shimadzu-Anlage (Controller: SCL-10AVP; Pumpe: LC 10ATCP; Ventile: FCV 10ALVP). Als stationäre Phase wurde eine *Luna C18(2)*-Säule (50 x 4.6 mm, 3 µm, *Phenomenex*) verwendet. Die Detektion erfolgte mittels Diodenarray-Detektor (SPD-M10AVP) und Massenspektrometer (LCMS-2020, DUIS-Ionenquelle). Die Injektion wurde entweder manuell vorgenommen oder von einem Autosampler (Merck Hitachi L-7200) durchgeführt.

Hochauflösende Massenspektren (HRMS) wurden am Institut für Organische Chemie an der Universität des Saarlandes von Herrn Rudi Thomes an einer *MAT-95* der Firma *Finnigan* gemessen. Die Ionisation erfolgte hierbei mittels chemischer Ionisation (CI). Alternativ wurden HRMS von Frau Dr. Teresa Röhrig am Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS) mittels *maXis 4G hr-ToF* der Firma *Bruker Daltonics* aufgenommen. Hierbei erfolgte die Ionisation über Elektronenspray-Ionisation (ESI).

Lösungsmittel wurden vom zentralen Chemikalienlager der Universität des Saarlandes bezogen.

Trockene Lösungsmittel wurden kommerzielle erworben. Tetrahydrofuran wurde über Natrium/Benzophenon getrocknet und frisch destilliert. Ebenso wurde Di-*iso*-propylamin über Calciumhydrid getrocknet und frisch destilliert. Bei Verwendung von absolutierten Lösungsmitteln wurde unter Stickstoffatmosphäre gearbeitet.

Die **verwendeten Reagenzien** wurden über das zentrale Chemikalienlager der Universität des Saarlandes bezogen oder stammten aus Laborbeständen.

Experimenteller Teil

5.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

AAV 1: Cbz-Entschützung

In einem Schlenkkolben wurde die Cbz-geschützte Verbindung (1.0 Äq.) in Methanol (10 mL/mmol) gelöst und 10 w% Palladium auf Kohle hinzugegeben. Der Schlenkkolben wurde mit einem Septum verschlossen und an eine Wassersäule angeschlossen. Nachdem dreimal Vacuum gezogen und anschließend mit H₂ gespült wurde, wurde das Reaktionsgemisch 1 h bei RT unter H₂-Atmosphäre (1 bar) gerührt und zur Aufarbeitung über Celite filtriert. Das Lösungsmittel des Filtrats wurde *in vacuo* entfernt.

AAV 2: Verseifung mit LiOH

In einem Rundkolben wurde der Methylester (1.0 Äq.) in einem Gemisch aus MeOH/H₂O (5:1) bzw. THF/H₂O (2:1) gelöst und Lithiumhydroxidmonohydrat (1.0 – 1.1 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde 1 M HCl-Lösung (10.3 mL/mmol) und DCM (15.4 mL/mmol) zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung erfolgte mittels Umkehrphasen-Flashchromatographie.

AAV 3: Peptidsynthese mittels EDC-Hydrochlorid und HOBt

In einem Schlenkkolben wurde die Aminoverbindung (1.0 – 1.1 Äq.) in abs. DCM gelöst und nacheinander die Säurekomponente (1.0 Äq.), EDC (1.6 Äq.), HOBt (1.6 Äq.) als auch NMM (4.0 Äq.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt oder über Nacht von 0 °C auf RT erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde nacheinander mit 1 M HCl-Lösung, ges. NaHCO₃-Lösung und mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde anschließend über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (PE:EE).

AAV 4: DMP-Oxidation

In einem Schlenkkolben wurde der Epoxyalkohol (1.0 äq.) in abs DCM gelöst, DMP (1.5 Äq.) hinzugegeben und über Nacht bei RT gerührt bzw. von 0 °C auf RT erwärmt. Die Reaktionslösung wurde mit Et₂O verdünnt und ges. NaHCO₃/ges. Na₂S₂O₃ (2:1) zugegeben. Die Phasen wurden 20 min. gerührt und anschließend getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

Experimenteller Teil

AAV 5: O-Acylierung von Phenolen

In einem Rundkolben wurden das Phenol (1.0 Äq.) und das Säurechlorid (1.5 Äq.) gemischt und 15 min. unter Rückfluss erhitzt. Nachdem das Reaktionsgemisch abgekühlt war, wurde mit Ether verdünnt, mit H₂O, 5 % NaOH-Lösung und erneut mit H₂O bis zu einem neutralen pH gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt.

AAV 6: Fries-Umlagerung

Zum aromatischen Ester (1.0 Äq.) wurde vorsichtig Aluminiumchlorid (1.5 Äq.) hinzugegeben und das Gemisch 1 h bei 110 °C gerührt. Die glasige, braune Masse wurde in einem Eis/konz. HCl-Gemisch gelöst und mit Et₂O versetzt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen dreimal mit 5 % NaOH gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit 10 % HCl angesäuert und dreimal mit Et₂O extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt.

AAV 7: Pd-katalysierte allylische Alkylierung bei -78 °C

In einem Schlenk Kolben wurde entweder 176 µl DIPA (126 mg, 1.25 mmol, 2.5 Äq.) in 0.75 ml abs. THF gelöst, auf -16 °C gekühlt und 781 µl n-BuLi in Hexane (1.25 mmol, 2.5 Äq., 1.6 M) zugetropft oder die kommerziell erworbene Base (2.5 Äq.) in abs. THF (0.3 ml/mmol) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Zur Basenlösung wurde eine Lösung aus dem verwendeten Nucleophil (1.0 Äq.) gelöst in abs. THF (1.0 ml/mmol) zugetropft. Nachdem das Gemisch 30 min. bei -78 °C und 10 min bei RT gerührt wurde, wurde diesem eine Lösung aus dem verwendeten Metallsalz in abs. THF (0.8 ml/mmol) hinzugegeben. Die Metall-Enolat-Lösung wurde erneut 30 min bei -78 °C und 10 min bei RT gerührt. Unterdessen wurde der verwendete Katalysator (2 mol%) sowie der verwendete Ligand (8.8 mol %) in abs THF (50 ml/mmol) gelöst und 10 min bei RT gerührt. Im nächsten Schritt wurden zur Katalysator/Ligand-Lösung das Allylsubstrat (1.0 Äq.) in abs. THF (0.5 ml/mmol) zugetropft und kurze Zeit gerührt. Die Allyl-Palladium-Komplex-Lösung wurde zur Metall-Enolat-Lösung bei -78 °C zugetropft und das Reaktionsgemisch über 16 h auf RT erwärmt. Die Aufarbeitung erfolgte durch Verdünnen mit Et₂O und Hydrolyse mit 1 N NH₄Cl-Lösung. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nachdem die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet wurde, wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (PE:EE 99:1, 95:5) gereinigt.

Experimenteller Teil

AAV 8: Pd-katalysierte allylische Alkylierung bei 0 °C

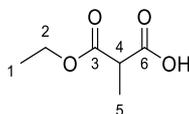
In einem Schlenkkolben wurden 176 µl DIPA (126 mg, 1.25 mmol, 2.5 Äq.) in 0.75 ml abs. THF gelöst, auf -16 °C gekühlt und 781 µl n-BuLi in Hexane (1.25 mmol, 2.5 Äq., 1.6 M) zugetropft. Die Basen-Lösung wurde 20 min bei -16 °C gerührt und anschließend eine Lösung aus dem verwendeten Nucleophil (1.0 Äq.) in 1 ml abs. THF zugetropft. Nachdem das Gemisch 30 min. bei -16 °C gerührt wurde, wurden diesem eine Lösung aus 82 mg Zinkchlorid (600 µmol, 1.2 Äq.) in 1 ml abs. THF hinzugegeben. Die Zink-Enolat-Lösung wurde erneut 30 min bei -16 °C gerührt. Unterdessen wurden 9.2 mg Pd₂dba₃ (10.0 µmol, 2 mol%) sowie 12.0 mg Triphenylphosphin (44 µmol, 8.8 mol %) in 1 ml abs THF gelöst und 10 min bei RT gerührt. Im nächsten Schritt wurden zur Katalysator/Ligand-Lösung das Allylsubstrat (1.0 Äq.) gelöst in 0.5 ml abs. THF zugetropft und 1 min. gerührt. Die Allyl-Palladium-Komplex-Lösung wurde zur Zink-Enolat-Lösung bei 0 °C zugetropft und das Reaktions-gemisch über 16 h bei 0 °C gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte durch Verdünnen mit Et₂O und Hydrolyse mit 1 N NH₄Cl-Lösung. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nachdem die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet wurde, wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (PE:EE) gereinigt.

5.3 Synthese der Verbindungen

Methylmalonsäureethylester (10)

1.74 g Methylmalonsäurediethylester (1.71 mL, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) wurden in 34 mL EtOH gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von 12 mL einer 1 M KOH-Lösung (673 mg, 12.0 mmol, 1.2 Äq.) wurde das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde mit H₂O (51 mL) verdünnt und mit einem Gemisch aus Hexan/THF (2:3, 85 mL) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 1 M HCl-Lösung (25 mL) angesäuert und dreimal mit DCM (17 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels wurden 1.22 g der Monosäure **10** (8.35 mmol, 83 % d. Th.) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.27$ (DCM/Et₂O 9:1)



10

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.30 (t, ³J_{1,2} = 7.1 Hz, 3 H, 1-H); 1.47 (d, ³J_{5,4} = 7.3 Hz, 3 H, 5-H); 3.49 (q, ³J_{4,5} = 7.3 Hz, 1 H, 4-H); 4.24 (q, ³J_{2,1} = 7.1 Hz, 2 H, 2-H).

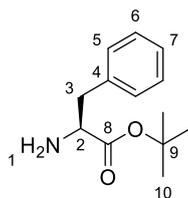
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.5 (q, C-5); 14.0 (q, C-1); 45.9 (d, C-4); 61.7 (t, C-2); 169.9 (s, C-3); 175.8 (s, C-6).

L-Phenylalanin-*tert*-Butylester (12)

1.65 g L-Phenylalanin (10.0 mmol, 1.0 Äq.) wurden in 24 mL *tert*-Butylacetat (20.8 g, 179 mmol, 17.9 Äq.) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Nachdem 1.29 mL Perchlorsäure (2.15 g, 15.0 mmol, 1.5 Äq.) langsam zugetropft wurden, wurde das Eisbad entfernt. Die Suspension wurde über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser und 1 M HCl-Lösung gewaschen und die wässrige Phase mittels 10%-iger K₂CO₃ auf einen pH von 9 eingestellt. Nach dreimaligen Extrahieren mit DCM wurden die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Es wurden 1.60 g Produkt (7.24 mmol, 72 % d. Th.) als farblose Flüssigkeit erhalten.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +17.6$ (c = 1.0, CHCl₃)

Experimenteller Teil



12

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.43 (s, 9 H, 10-H); 1.63 (br.s, 2 H, 1-H); 2.86 (dd, ²J_{3a,3b} = 13.5 Hz, ³J_{3a,2} = 7.8 Hz, 1 H, 3-H_a); 3.05 (dd, ²J_{3b,3a} = 13.6 Hz, ³J_{3b,2} = 5.8 Hz, 1 H, 3-H_b); 3.63 (dd, ³J_{2,3a} = 7.7 Hz, ³J_{2,3b} = 5.8 Hz, 1 H, 2-H); 7.22 – 7.33 (sh, 5 H, 5-H, 6-H, 7-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 28.0 (q, C-10); 41.2 (t, C-3); 56.3 (d, C-2); 81.2 (s, C-9); 126.7 (d, C-7); 128.4 (d, C-5); 129.4 (d, C-6); 137.5 (s, C-4); 174.2 (s, C-8).

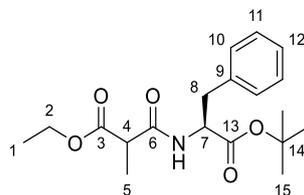
3-(L-Phenylalanin-*tert*-butylester)-methyalmalonsäureethylester (13)

944 mg L-Phenylalanin-*tert*-butylester (4.26 mmol) und 685 mg Methyalmalonsäureethylester (4.69 mmol, 1.1 Äq.) wurden in abs. DCM (21.3 mL) gelöst und 817 mg EDC (4.26 mmol, 1.0 Äq.) sowie 52.0 mg DMAP (0.43 mmol, 0.1 Äq.) zugefügt. Die Suspension wurde über Nacht bei RT gerührt und im nächsten Schritt mit DCM verdünnt. Zur Aufarbeitung wurde zweimal mit 1 N HCl-Lösung, einmal mit ges. NaHCO₃-Lösung und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE:EE 7:3) und es wurden 1.29 g Ethylester **13** (3.68 mmol, 86 % d. Th.) als weißer Feststoff mit einem Diastereomenverhältnis von 1:1 erhalten.

R_f = 0.31 (PE/EE 7:3)

Schmelzpunkt: 116 °C [Lit.: 114 °C]^[151]

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = + 50.7 (c = 1.0, CHCl₃)



13

Diastereomer A

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.24 (t, ³J_{1,2} = 7.2 Hz, 3 H, 1-H); 1.38 (d, ³J_{5,4} = 7.2 Hz, 3 H, 5-H); 1.41 (s, 9-H, 15-H); 3.06 – 3.17 (m, 2 H, 8-H); 3.29 (q, ³J_{4,5} = 7.3 Hz, 1 H, 4-H); 4.1 (m, 2 H, 2-H); 6.86 (d, ³J_{NH,7} = 8.2 Hz, 1 H, NH); 7.15 -7.30 (sh, 5 H, 10-H, 11-H, 12-H).

Experimenteller Teil

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.0 (q, C-1); 14.6 (q, C-5); 27.9 (q, C-15); 37.8 (t, C-8); 46.8 (d, C-4); 53.7 (d, C-7); 61.5 (t, C-2); 82.3 (s, C-14); 126.9 (d, C-12); 128.3 (d, C-10); 128.3 (d, C-11); 136.1 (s, C-9); 168.2 (s, C-13); 170.2 (s, C-3); 171.6 (s, C-6).

Diastereomer B

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.25 (t, ³J_{1,2} = 7.2 Hz, 3 H, 1-H); 1.42 (m, 3 H, 5-H); 1.42 (s, 9 H, 15-H); 3.06 – 3.17 (m, 2 H, 8-H); 3.29 (q, ³J_{4,5} = 7.3 Hz, 1 H, 4-H); 4.16 (m, 2 H, 2-H); 6.88 (d, ³J_{NH,7} = 7.6 Hz, 1 H, NH); 7.15 – 7.30 (sh, 5 H, 10-H, 11-H, 12-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.0 (q, C-1); 14.7 (q, C-5); 27.9 (q, C-15); 37.9 (t, C-8); 46.9 (d, C-4); 53.8 (d, C-7); 61.5 (t, C-2); 82.4 (s, C-14); 126.9 (d, C-12); 129.5 (d, C-10); 129.5 (d, C-11); 136.1 (s, C-9); 168.3 (s, C-13); 170.3 (s, C-3); 171.6 (s, C-6).

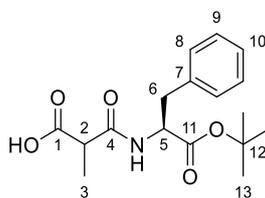
HRMS: für C₁₉H₂₈NO₅⁺ (M+H)⁺: berechnet: 350.1962 gefunden: 350.1967

3-(L-Phenylalanin-*tert*-butylester)-methyalmalonsäure (14)

20.7 mg 3-(L-Phenylalanin-*tert*-Butylester)-Methylmalonsäureethylester **13** (59.0 μmol, 1.0 Äq.) wurden in 1.19 mL EtOH gelöst und mittels Eisbad auf 0°C gekühlt. Anschließend wurden 59 μL Lithiumhydroxid-Monohydrat (4.44 mg, 59.0 μmol, 1.0 Äq.) als 1 M Lösung zugetropft. Nachdem die Lösung 30 min. bei 0°C gerührt wurde, wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und der Rückstand in Wasser gelöst. Nachdem mit Ethylacetat extrahiert wurde, wurde die wässrige Phase mit 1 N HCl-Lösung auf einen pH von 2 angesäuert. Anschließend wurde diese dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden jeweils mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Es wurden 19.0 mg der Säure **14** (59.1 μmol, 100 % d.Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.26 (PE/EE 1:1)

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = + 44.5 (c = 1.0, CHCl₃)



14

Diastereomer A

¹H-NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ = 1.22 (d, ³J_{3,2} = 7.2 Hz, 3 H, 3-H); 1.41 (s, 9 H, 13-H); 2.97 (dd, ²J_{6a,6b} = 13.9 Hz, ³J_{6a,5} = 8.4 Hz, 1 H, 6-H_a); 3.12 (dd, ²J_{6b,6a} = 13.7 Hz, ³J_{6b,5} = 6.2 Hz, 1 H, 6-H_b); 3.35

Experimenteller Teil

(q, $^3J_{2,3} = 7.2$ Hz, 1 H, 2-H); 4.55 (m, 1 H, 5-H); 4.81 (br.s, 2 H, NH, OH); 7.19 – 7.29 (sh, 5 H, 8-H, 9-H, 10-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD- d_4): $\delta = 14.8$ (q, C-3); 28.3 (q, C-13); 38.7 (t, C-6); 47.5 (d, C-2); 56.1 (d, C-5); 83.1 (s, C-12); 128.0 (d, C-10); 129.5 (d, C-8); 130.6 (d, C-9); 138.3 (s, C-7); 172.0 (s, C-11); 172.7 (s, C-4); 174.1 (s, C-1).

Diastereomer B

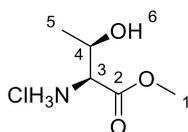
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4): $\delta = 1.31$ (d, $^3J_{3,2} = 7.1$ Hz, 3 H, 3-H); 1.39 (s, 9 H, 13-H); 3.03 (dd, $^2J_{6a,6b} = 14.3$ Hz, $^3J_{6a,5} = 7.8$ Hz, 1 H, 6- H_a); 3.08 (dd, $^2J_{6b,6a} = 12.7$ Hz, $^3J_{6b,5} = 6.4$ Hz, 1 H, 6- H_b); 3.40 (q, $^3J_{2,3} = 7.1$ Hz, 1 H, 2-H); 4.55 (m, 1 H, 5-H); 4.81 (br.s, 2 H, NH, OH); 7.19 – 7.29 (sh, 5 H, 8-H, 9-H, 10-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD- d_4): $\delta = 14.7$ (q, C-3); 28.3 (q, C-13); 38.6 (t, C-6); 47.4 (d, C-2); 56.2 (d, C-5); 83.1 (s, C-12); 128.0 (d, C-10); 129.5 (d, C-8); 130.6 (d, C-9); 138.2 (s, C-7); 172.1 (s, C-11); 172.8 (s, C-4); 174.2 (s, C-1).

HRMS: für $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_5^+$ (M+H) $^+$: berechnet: 322.1649 gefunden: 322.1645

L-Threoninmethylesterhydrochlorid (17)

Zu 30 mL abs. MeOH wurden 3.65 mL (5.95 g, 50.0 mmol, 1.0 Äq.) Thionylchlorid bei 0 °C hinzuge tropft. Das Eisbad wurde entfernt und 6.08 g (50.0 mmol, 1.0 Äq.) L-Threonin zugegeben. Die Suspension wurde 1 h zum Rückfluss erhitzt und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Anschließend wurden erneut 30 mL MeOH bei 0 °C mit 3.65 mL (5.95 mg, 50.0 mmol, 1.0 Äq.) Thionylchlorid versetzt und diese Lösung zum Rückstand gegeben. Die Suspension wurde 1 h zum Rückfluss erhitzt und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Es wurde 8.50 g Hydrochlorid **17** (50.0 mmol, 100 % d. Th.) als farbloses Öl erhalten.



17

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.20$ (d, $^3J_{5,4} = 6.5$ Hz, 3 H, 5-H); 3.74 (s, 3 H, 1-H); 3.91 (d, $^3J_{3,4} = 3.9$ Hz, 1 H, 3-H); 4.12 (m, 1 H, 4-H); 5.66 (br.s, 1 H, 6-H); 8.47 (br.s, 3 H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 20.0$ (q, C-5); 52.7 (q, C-1); 57.9 (d, C-3); 65.1 (d, C-4); 168.6 (s, C-2).

Experimenteller Teil

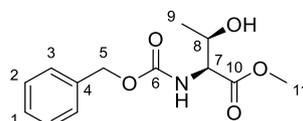
N-((Benzyloxy)carbonyl)-L-threoninmethylester (**18**)

Zu einer Lösung von 8.48 g Hydrochlorid **17** (50.0 mmol, 1.0 Äq.) in 357 mL Wasser wurden 9.33 g Natriumhydrogencarbonat (110 mmol, 2.2 Äq.) gegeben. Nachdem die Suspension auf 0 °C gekühlt wurde, wurden 8.01 mL Cbz-Cl (9.57 g, 55.0 mmol, 1.1 Äq.) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt und anschließend dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt, wodurch 13.2 g des Methylesters **18** (49.4 mmol, 99 % d. Th.) als weißer Feststoff erhalten wurden.

R_f = 0.14 (PE/EE 7:3)

Schmelzpunkt: 87 °C [Lit.: 89 – 90 °C]^[152]

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -13.2$ (c = 1.0, CHCl₃)



18

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.26 (d, ³J_{9,8} = 6.4 Hz, 3 H, 9-H); 1.95 (br.s, 1 H, OH); 3.78 (s, 3 H, 11-H); 4.34 - 4.36 (sh, 2 H, 7-H, 8-H); 5.14 (s, 2 H, 5-H); 5.58 (d, ³J_{NH,7} = 8.1 Hz, 1 H, NH); 7.31 - 7.38 (sh, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 19.9 (q, C-9); 52.6 (q, C-11); 59.0 (d, C-8); 67.2 (t, C-5); 68.0 (d, C-7); 128.1 (d, C-3); 128.2 (d, C-1); 128.5 (d, C-2); 136.1 (s, C-4); 156.7 (s, C-6); 171.6 (s, C-10).

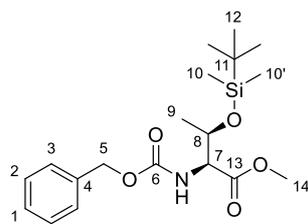
N-((Benzyloxy)carbonyl)-*O*-(dimethyl-*tert*-butylsilyl)-L-threoninmethylester (**19**)

Es wurden 1.87 g Methylester **18** (7.01 mmol, 1.0 Äq.) in 19.1 mL DMF gelöst und sowohl 1.05 g Imidazol (15.43 mmol, 2.2 Äq.) als auch 1.59 g TBS-Cl (10.5 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei rt gerührt und anschließend zu ges. NaCl-Lösung gegeben. Das Gemisch wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen dreimal mit Wasser gewaschen. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt wurde, wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE:EE 9:1) gereinigt. Es wurden 2.46 g des Methylesters **19** (6.44 mmol, 92 % d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.56 (PE/EE 7:3)

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -7.2$ (c = 1.0, CHCl₃)

Experimenteller Teil



19

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = -0.01$ (s, 3 H; 10'-H); 0.04 (s, 3 H, 10-H); 0.84 (s, 9 H, 12-H); 1.21 (d, ³J_{9,8} = 6.4 Hz, 3 H, 9-H); 3.74 (s, 3 H, 14-H); 4.29 (dd, ³J_{7,8} = 1.7 Hz, ³J_{7,NH} = 9.8 Hz, 1 H, 7-H); 4.45 (dq, ³J_{8,9} = 6.2 Hz, ³J_{8,7} = 1.6 Hz, 1 H, 8-H); 5.15 (s, 2 H, 5-H); 5.45 (d, ³J_{NH,7} = 9.7 Hz, 1 H, NH); 7.31 – 7.42 (sh, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.4$ (q, C-10'); -4.4 (q, C-10); 17.8 (s, C-11); 20.8 (q, C-9); 25.6 (q, C-12); 52.3 (q, C-14); 59.9 (d, C-7); 67.1 (t, C-5); 68.8 (d, C-8); 128.2 (d, C-3); 128.2 (d, C-1); 128.6 (d, C-2); 136.3 (s, C-4); 156.8 (s, C-6); 171.3 (s, C-13).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = -0.03$ (s, 3 H, 10'-H); 0.04 (s, 3 H, 10-H); 0.84 (s, 9 H, 12-H); 1.21 (m, 3 H, 9-H); 3.67 (s, 3 H, 14-H); 4.14 (m, 1 H, 7-H); 4.39 (m, 1 H, 8-H); 5.15 (m, 2 H, 5-H); 5.26 (d, ³J_{NH,7} = 9.5 Hz, 1 H, NH); 7.31 – 7.42 (sh, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 21.0$ (q, C-9); 52.5 (q, C-14); 60.6 (d, C-7); 67.0 (t, C-5); 68.6 (d, C-8); 128.5 (d, C-3); 128.9 (d, C-2).

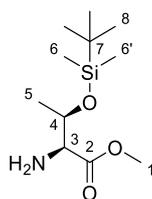
Das Verhältnis zwischen Haupt- und Nebenrotamer betrug 85:15.

O-(Dimethyl-*tert*-butylsilyl)-L-threoninmethylester (20)

Gemäß AAV 1 wurden in einem Schlenkolben 2.10 g Cbz-geschützter Threoninmethylester **19** (5.50 mmol, 1.0 Äq.) in 55 mL Methanol gelöst und an einer Wassersäule dreimal mit H₂ gespült. Nach einer Reaktionszeit von 1 h bei RT wurde die Suspension aufgearbeitet und 1.35 g (5.47 mmol, 99 % d.Th.) als hellbraunes Öl erhalten.

R_f = 0.14 (PE/EE 7:3)

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -19.2$ (c = 1.0, CHCl₃)



20

Experimenteller Teil

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.00 (s, 3 H, 6-H); 0.05 (s, 3 H, 6'-H); 0.86 (s, 9 H, 8-H); 1.26 (d, ³J_{5,4} = 6.2 Hz, 3 H, 5-H); 1.84 (br.s, 2 H, NH₂); 3.31 (d, ³J_{5,4} = 2.1 Hz, 1 H, 3-H); 3.73 (s, 3 H, 1-H); 4.31 (dq, ³J_{4,5} = 6.1 Hz, ³J_{4,3} = 2.1 Hz, 1 H, 4-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = - 5.3 (q, C-6); - 4.4 (s, C-6'); 17.9 (s, C-7); 20.9 (q, C-5); 25.6 (q, C-8); 51.9 (q, C-1); 60.7 (d, C-3); 69.4 (d, C-4); 174.8 (s, C-2).

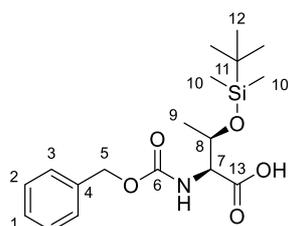
N-((Benzyloxy)carbonyl)-*O*-(dimethyl-*tert*-butylsilyl)-*L*-threonin (**21**)

Gemäß AAV 2 wurden 50.0 mg Methylester **17** (131 μmol, 1.0 Äq.) in 1.34 mL eines Gemischs aus MeOH/H₂O (5:1) gelöst und 6.16 mg Lithiumhydroxidmonohydrat (144 μmol, 1.1 Äq.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Nach der Aufarbeitung wurden 48.2 mg Produkt (131 μmol, 100 % d. Th.) als weißer Feststoff erhalten.

R_f = 0.26 (PE/EE 7:3)

Schmelzpunkt: 147 °C [Lit.: 149 – 150 °C]^[55]

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = + 10.1 (c = 1.0, CHCl₃)



21

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.11 (s, 3 H, 10-H); 0.12 (s, 3 H, 10'-H); 0.89 (s, 9 H, 12-H); 1.22 (d, ³J_{9,8} = 6.4 Hz, 3 H, 9-H); 4.34 (dd, ³J_{7,NH} = 8.0 Hz, ³J_{7,8} = 2.6 Hz, 1 H, 7-H); 4.49 (dq, ³J_{8,9} = 6.1 Hz, ³J_{8,7} = 2.7 Hz, 1 H, 8-H); 5.15 (s, 2 H, 5-H); 5.54 (d, ³J_{NH,7} = 8.0 Hz, 1 H, NH); 7.32 - 7.39 (sh, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = - 5.3 (q, C-10); - 4.6 (q, C-10'); 17.8 (s, C-11); 19.6 (q, C-9); 25.6 (q, C-12); 59.2 (d, C-7); 67.3 (t, C-5); 68.5 (d, C-8); 128.1 (d, C-3); 128.3 (d, C-1); 128.6 (d, C-2); 136.0 (s, C-4); 156.5 (s, C-6); 174.0 (s, C-13).

N-*N*-((Benzyloxy)carbonyl)-*O*-(dimethyl-*tert*-butylsilyl)-*L*-threonyl)-*O*-(dimethyl-*tert*-butylsilyl)-*L*-threoninmethylester (**22**)

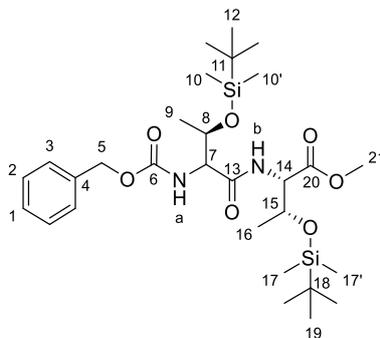
920 mg der Säure **21** (2.50 mmol, 1.0 Äq.), 681 mg des Amin **20** (2.75 mmol, 1.1 Äq.) sowie 1.46 g PyBOP (2.75 mmol, 1.1 Äq.) wurden in 12.5 mL DCM gelöst und auf 0 °C gekühlt. Hierzu wurden 523 μL Triethylamin (380 mg, 3.75 mmol, 1.5 Äq.) über einen Zeitraum von 30 min. zugetropft.

Experimenteller Teil

Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Durch Säulenchromatographie (PE:EE 6:4) wurden 1.49 g des Dipeptids **22** (2.50 mmol, 100 % d. Th.) als hellgelbes Öl erhalten.

$R_f = 0.62$ (PE/EE 7:3)

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +25.7$ ($c = 1.0$, CHCl_3)



22

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.01$ (s, 3 H, 10-H); 0.05 (s, 3 H, 10'-H); 0.16 (s, 6 H, 17-H, 17'-H); 0.85 (s, 9 H, 12-H); 0.93 (s, 9 H, 19-H); 1.16 (d, $^3J_{9,8} = 6.2$ Hz, 3 H, 9-H); 1.17 (d, $^3J_{16,15} = 6.1$ Hz, 3 H, 16-H); 3.72 (s, 3 H, 21-H); 4.29 (dd, $^3J_{7,\text{NH}_a} = 6.1$ Hz, $^3J_{7,8} = 2.5$ Hz, 1 H, 7-H); 4.41 (qd, $^3J_{8,9} = 6.1$ Hz, $^3J_{8,7} = 3.3$ Hz, 1 H, 8-H); 4.46 (qd, $^3J_{15,16} = 6.2$ Hz, $^3J_{15,14} = 2.1$ Hz, 1 H, 15-H); 4.59 (d, $^3J_{14,\text{NH}_b} = 9.2$ Hz, 1 H, 14-H); 5.14 (s, 2 H, 5-H); 5.80 (d, $^3J_{\text{NH}_a,7} = 6.2$ Hz, 1 H, NH_a); 7.27 – 7.38 (sh, 6 H, NH_b , 1-H, 2-H, 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.2$ (q, C-10); -4.9 (q, C-17); -4.7 (q, C-17'); -4.5 (q, C-10'); 17.9 (s, C-11); 18.1 (s, C-18); 18.1 (q, C-16); 20.8 (q, C-9); 25.7 (q, C-12); 25.9 (q, C-19); 52.1 (q, C-21); 58.2 (d, C-14); 59.6 (d, C-7); 67.0 (t, C-5); 68.4 (d, C-8); 68.8 (d, C-15); 128.1 (d, C-3); 128.2 (d, C-1); 128.5 (d, C-2); 136.2 (s, C-4); 156.2 (s, C-6); 170.1 (s, C-13); 170.5 (s, C-20).

LCMS: Luna, MeCN:H₂O + 0.1 % HCOOH 1:99, Gradient 99:1, 0.6 ml/min, $t_R = 17.9$ min ($[\text{M}+\text{Na}]^+ = 619$).

HRMS: für $\text{C}_{29}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_7\text{Si}_2^+$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: berechnet: 597.3386 gefunden: 597.3394

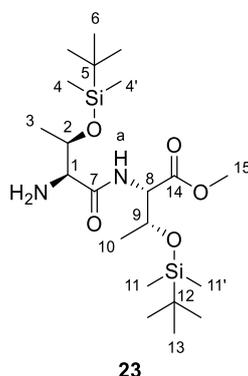
N-(*O*-(dimethyl-*tert*-butylsilyl)-*L*-threonyl)-*O*-(dimethyl-*tert*-butylsilyl)-*L*-threonin-methylester (**23**)

Gemäß der AVV 1 wurden in einem Schlenkkolben 597 mg Dipeptid **22** (1.00 mmol, 1,0 Äq.) in 10 mL MeOH gelöst, 106 mg Palladium auf Kohle (1.00 mmol, 10 w%) hinzugefügt und an einer Wassersäule dreimal mit H₂ gespült. Nach einer Reaktionszeit von 1 h bei RT wurde die Suspension aufgearbeitet und 463 mg des Amins **23** (1.00 mmol, 100 % d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

Experimenteller Teil

$R_f = 0.14$ (PE/EE 7:3)

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -35.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.00$ (s, 3 H, 11'-H); 0.02 (s, 3 H, 4-H); 0.05 (s, 3 H, 11-H); 0.08 (s, 3 H, 4'-H); 0.87 (s, 18 H, 7-H, 13-H); 1.16 (d, $^3J_{10,9} = 6.2$ Hz, 3 H, 10-H); 1.20 (d, $^3J_{3,2} = 6.2$ Hz, 3 H, 3-H); 1.95 (br.s, 2 H, NH_2); 3.20 (d, $^3J_{1,2} = 2.1$ Hz, 1 H, 1-H); 3.71 (s, 3 H, 15-H); 4.43 – 4.47 (sh, 2 H, 8-H, 9-H); 4.50 (dq, $^3J_{2,3} = 6.3$ Hz, $^3J_{2,1} = 2.3$ Hz, 1 H, 2-H); 8.21 (d, $^3J_{\text{NH}_a,9} = 8.9$ Hz, 1 H, NH_a).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.3$ (q, C-11'); -4.9 (q, C-4); -4.5 (q, C-4', C-11); 17.8 (s, C-12); 18.0 (s, C-5); 20.6 (q, C-3); 21.1 (q, C-10); 25.6 (q, C-6); 25.8 (q, C-13); 52.1 (q, C-15); 58.0 (d, C-8); 60.4 (d, C-1); 68.1 (d, C-2); 68.6 (d, C-9); 171.2 (s, C-15); 173.7 (s, C-7).

HRMS: für $\text{C}_{21}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}_2^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: berechnet: 463.3018 gefunden: 463.3024

***N*-((Benzyloxy)carbonyl)-L-leucinol (25)**

Synthese des Methylester-Hydrochlorids:

Eine Suspension von 5.00 g L-Leucin (38.1 mmol, 1.0 Äq.) und 3.46 g NaBH_4 (91.0 mmol, 2.4 Äq.) in 150 mL abs. THF wurde auf 0°C gekühlt. Hierzu wurden 9.67 g Iod (38.1 mmol, 1.0 Äq.) gelöst in 40 mL abs. THF so langsam hinzuge tropft, dass sich die kurzzeitig braune Suspension wieder entfärbte. Nach der Zugabe wurde das Reaktionsgemisch über Nacht zum Rückfluss erhitzt und zur Aufarbeitung erneut auf 0°C gekühlt. Es wurde MeOH hinzugegeben bis eine klare Lösung entstanden war. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in einer 20% KOH-Lösung gelöst und 4 h bei RT gerührt. Anschließend wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Cbz-Schützung:

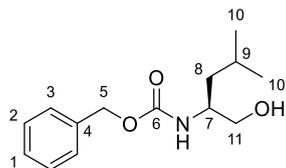
Das so erhaltene Hydrochlorid wurde in 37 mL eines Gemischs aus Wasser/Dioxane (1:1) gelöst. Nach der Zugabe von 8.09 g Natriumhydrogencarbonat (76.0 mmol, 2.0 Äq.) wurde die Lösung auf 0°C gekühlt und 8.17 mL Z-Cl (9.76 g, 57.2 mmol, 1.5 Äq.) hinzuge tropft. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer eingeeengt

Experimenteller Teil

und der Rückstand dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden je einmal mit 5% Zitronensäurelösung, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nachdem die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet wurde, wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung mittels Säulenchromatographie (PE:EE 7:3, 6:4) lieferte 8.49 g des primären Alkohols **25** (33.8 mmol, 89% d.Th. über 2 Stufen) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.07$ (PE/EE 7:3)

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -28.1$ ($c = 1.0$, CHCl₃)



25

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.94$ (d, $^3J_{10,9} = 6.5$ Hz, 3 H, 10-H); 0.94 (d, $^3J_{10',9} = 6.5$ Hz, 3 H, 10'-H); 1.35 (m, 2 H, 8-H); 1.67 (m, 1 H, 9-H); 2.29 (br.s., 1 H, OH); 3.54 (dd, $^2J_{11a,11b} = 10.7$ Hz, $^3J_{11a,7} = 5.4$ Hz, 1 H, 11-H_a); 3.60 (dd, $^2J_{11b,11a} = 10.8$ Hz, $^3J_{11b,7} = 1.22$ Hz, 1 H, 11-H_b); 3.80 (m, 1 H, 7-H); 4.84 (br.s., 1 H, NH); 5.11 (s, 2 H, 5-H); $7.30 - 7.39$ (sh, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H).

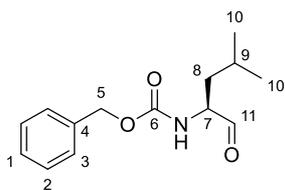
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 22.1$ (q, C-10); 23.0 (q, C-10'); 24.7 (d, C-9); 40.5 (t, C-8); 51.4 (d, C-7); 66.1 (t, C-11); 66.9 (t, C-5); 128.1 (d, C-3); 128.2 (d, C-1); 128.5 (d, C-2); 136.3 (s, C-4); 156.8 (s, C-6).

***N*-((Benzyloxy)carbonyl)-L-leucinal (**26**)**

567 μ L Oxalylchlorid (823 mg, 6.48 mmol, 1.1 Äq.) wurden in 16 mL abs. DCM gelöst und auf -60 °C gekühlt. Die Temperatur der Lösung wurde mittels Innenthermometer kontrolliert. Hierzu wurden 1.05 mL DMSO (1.15 g, 14.7 mmol, 2.5 Äq.) gelöst in 15 mL abs. DCM so hinzuge tropft, dass die Temperatur der Lösung in einem Bereich zwischen -65 °C bis -60 °C blieb. Nachdem die Lösung 10 min. bei -60 °C gerührt wurde, wurden 1.48 g des Alkohols **25** (5.89 mmol, 1.0 Äq.) gelöst in 8.6 mL abs. DCM so hinzuge tropft, dass die Temperatur der Lösung im Bereich zwischen -65 °C bis -60 °C blieb. Im Anschluss wurde die Lösung 15 min. bei -60 °C gerührt. Im letzten Schritt wurden zu dem Gemisch 4.11 mL Triethylamin (2.98 g, 29.5 mmol, 5.0 Äq.) hinzuge tropft. Auch hierbei blieb die Temperatur zwischen -65 °C bis -60 °C. Die Reaktionslösung wurde anschließend über Nacht auf RT erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde zum Reaktionsgemisch H₂O hinzugegeben und die wässrige Phase zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit 1 N HCl und je einmal mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Es wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Es wurden 1.39 g des Rohprodukts **26** (5.58 mmol, 95 % d. Th.) als gelbes Öl erhalten, welches ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt verwendet wurde.

Experimenteller Teil

$R_f = 0.28$ (PE/EE 7:3)



26

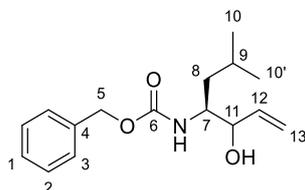
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.97$ (d, $^3J_{10,9} = 6.9$ Hz, 3 H, 10-H); 0.99 (d, $^3J_{10',9} = 7.1$ Hz, 3 H, 10'-H); 1.43 (m, 1 H, 9-H); 1.74 (m, 2 H, 8-H); 4.35 (m, 1 H, 7-H); 5.13 (s, 2 H, 5-H); 5.20 (br.s., 1 H, NH); $7.31 - 7.37$ (sh, 1-H, 2-H, 3-H); 9.61 (s, 11-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.9$ (q, C-10); 23.1 (q, C-10'); 24.6 (d, C-9); 38.1 (t, C-8); 58.8 (d, C-7); 67.1 (t, C-5); 128.1 (d, C-3); 128.2 (d, C-1); 128.6 (d, C-2); 136.1 (s, C-4); 156.1 (s, C-6); 199.6 (d, C-11).

(S)-N-(Benzyloxy(carbonyl))-4-amino-6-methyl-1-hepten-3-ol (27)

47.8 mL einer 1 M Vinylmagnesiumbromid-Lösung (47.8 mmol, 3.0 Äq.) sowie 3.97 g (15.9 mmol, 1.0 Äq.) des Aldehyds **26** wurden in 143 mL abs. DCM in getrennten Schlenkcolben gelöst und auf -78 °C gekühlt. Die Aldehyd-Lösung wurde anschließend langsam zur Vinylmagnesiumbromid-Lösung hinzugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht auf RT erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde mit ges. NH_4Cl -Lösung gequenchet und die wässrige Phase dreimal mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (PE:EE 7:3) gereinigt. Es wurden 3.36 g des Allylkohols **27** (12.1 mmol, 76 % d. Th.) als gelbes Öl mit einem Diastereomerenverhältnis von 7:3 erhalten.

$R_f = 0.24$ (PE/EE 7:3)



27

Diastereomer A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.93$ (sh, 6 H, 10-H, 10'-H); 1.38 (ddd, $^2J_{8a,8b} = 13.9$ Hz, $^3J_{8a,9} = 9.3$ Hz, $^3J_{8a,7} = 5.1$ Hz, 1 H, 8-H_a); 1.46 (ddd, $^2J_{8b,8a} = 14.0$ Hz, $^3J_{8b,9} = 10.0$ Hz, $^3J_{8b,7} = 5.2$ Hz, 1 H, 8-H_b); 1.68 (m, 1 H, 9-H); 2.02 (br.s, 1 H, OH); 3.77 (m, 1 H, 7-H); 4.11 (m, 1 H, 11-H); 4.85 (d, $^3J_{\text{NH},7} = 9.3$ Hz, 1 H, NH); 5.11 (m, 2 H, 5-H); 5.19 (d, $^3J_{13\text{cis},12} = 10.5$ Hz, 1 H, 13-H_{cis}); 5.29 (d, $^3J_{13\text{trans},12} = 17.2$ Hz,

Experimenteller Teil

1 H, 13-H_{trans}); 5.90 (ddd, $^3J_{12,13trans} = 16.7$ Hz, $^3J_{12,13cis} = 10.6$ Hz, $^3J_{12,11} = 6.0$ Hz, 1 H, 12-H); 7.30 – 7.39 (sh, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 22.0$ (q, C-10); 23.3 (q, C-10'); 24.8 (d, C-9); 40.9 (t, C-8); 53.3 (d, C-7); 66.7 (t, C-5); 75.0 (d, C-11); 116.5 (t, C-13); 128.0 (d, C-3); 128.2 (d, C-1), 128.5 (d, C-2); 136.5 (s, C-4); 138.0 (d, C-12); 156.8 (s, C-6).

Diastereomer B

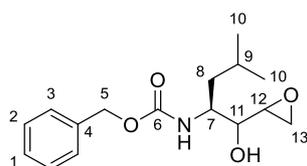
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.95$ (sh, 6 H, 10-H, 10'-H); 1.38 (m, 2 H, 8-H_a, 8-H_b); 1.68 (m, 1 H, 9-H); 2.02 (br.s, 1 H, OH); 3.89 (m, 1 H, 7-H); 4.24 (m, 1 H, 11-H); 4.78 (d, $^3J_{NH,7} = 8.1$ Hz, 1 H, NH); 5.11 (m, 2 H, 5-H); 5.24 (dd, $^3J_{13cis,12} = 10.5$ Hz, $^2J_{13cis,13trans} = 1.4$ Hz, 1 H, 13-H_{cis}); 5.34 (d, $^3J_{13trans,12} = 18.3$ Hz, 1 H, 13-H_{trans}); 5.85 (ddd, $^3J_{12,13trans} = 16.2$ Hz, $^3J_{12,13cis} = 10.7$ Hz, $^3J_{12,11} = 5.3$ Hz, 1 H, 12-H); 7.30 – 7.39 (sh, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 21.7$ (q, C-10); 23.5 (q, C-10'); 24.7 (d, C-9); 38.9 (t, C-8); 53.9 (d, C-7); 67.0 (t, C-5); 75.6 (d, C-11); 116.8 (t, C-13); 128.0 (d, C-3); 128.1 (d, C-1), 128.5 (d, C-2); 136.3 (s, C-4); 138.0 (d, C-12); 157.1 (s, C-6).

(4S)-N-(Benzyloxy(carbonyl))-4-amino-1,2-epoxy-6-methyl-heptan-3-ol (**29**)

100 mg des Allylkohol **27** (361 μ mol, 1.0 Äq.) wurden in 3.6 mL Chloroform gelöst und auf 0 °C gekühlt. Der Lösung wurden langsam 133 mg mCPBA (541 μ mol, 1.5 Äq.) in mehreren Portionen zugefügt und anschließend über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde dem Reaktionsgemisch ges. Na₂SO₃-Lösung zugegeben und 30 min. bei RT gerührt. Die Phasen wurden voneinander getrennt und die organische Phase mit ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nachdem die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet wurde, wurde das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltenen Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (PE:EE 6:4). Es wurden 92.4 mg des Epoxyalkohols **29** (315 μ mol, 87 % d.Th.) als hell gelbes Öl erhalten. Das Diastereomerenverhältnis betrug 40:31:16:13 (A.B:C:D) und wurde aus dem ¹H-NMR bestimmt.

R_f = 0.11 (PE:EE 7:3)



29

Experimenteller Teil

Diastereomer A

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 – 0.97 (sh, 6 H, 10-H, 10'-H); 1.40 (m, 1 H, 8-H_a); 1.56 (m, 1 H, 8-H_b); 1.70 (m, 1 H, 9-H); 2.34 (d, ³J_{OH,11} = 5.1 Hz, 1 H, OH); 2.70 (m, 1 H, 13-H_a); 2.82 (d, ³J_{13cis,13trans} = 4.4 Hz, 1 H, 13-H_b); 3.12 (m, 1 H, 12-H); 3.44 (m, 1 H, 11-H); 3.94 (m, 1 H, 7-H); 4.95 (d, ³J_{NH,7} = 8.7 Hz, 1 H, NH); 5.10 (m, 2 H, 5-H); 7.30 – 7.39 (sh, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 22.1 (q, C-10); 23.1 (q, C-10'); 24.6 (d, C-9); 41.1 (t, C-8); 44.7 (t, C-13); 52.1 (d, C-7); 53.4 (d, C-12); 66.8 (t, C-5); 73.3 (d, C-11); 128.0 (d, C-1); 128.1 (d, C-3); 128.5 (d, C-2); 136.5 (s, C-4); 156.5 (s, C-6).

Diastereomer B (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 – 0.97 (sh, 6 H, 10-H, 10'-H); 1.40 (m, 1 H, 8-H_a); 1.56 (m, 1 H, 8-H_b); 1.70 (m, 1 H, 9-H); 2.16 (br.s, 1 H, OH); 2.55 (m, 1 H, 13-H_a); 2.75 (d, ³J_{13cis,13trans} = 4.5 Hz, 1 H, 13-H_b); 3.07 (m, 1 H, 12-H); 3.84 (m, 1 H, 11-H); 3.94 (m, 1 H, 7-H); 4.87 (d, ³J_{NH,7} = 9.7 Hz, 1 H, NH); 5.10 (m, 2 H, 5-H); 7.30 – 7.39 (sh, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 22.0 (q, C-10); 23.1 (q, C-10'); 24.7 (d, C-9); 41.4 (t, C-8); 43.3 (t, C-13); 52.2 (d, C-7); 52.7 (d, C-12); 66.8 (t, C-5); 70.6 (d, C-11); 128.2 (d, C-3); 128.6 (d, C-2); 136.4 (s, C-4); 156.5 (s, C-6).

Diastereomer C (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 – 0.97 (sh, 6 H, 10-H, 10'-H); 1.40 (m, 1 H, 8-H_a); 1.56 (m, 1 H, 8-H_b); 1.70 (m, 1 H, 9-H); 2.31 (d, ³J_{OH,12} = 8.3 Hz, 1 H, OH); 2.71 – 2.73 (sh, 2 H, 13-H_a, 13-H_b); 3.07 (m, 1 H, 12-H); 3.67 (m, 1 H, 11-H); 3.94 (m, 1 H, 7-H); 4.91 (br.s, 1 H, NH); 5.10 (m, 2 H, 5-H); 7.30 – 7.39 (sh, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.6 (q, C-10); 23.6 (q, C-10'); 43.8 (t, C-13); 50.5 (d, C-7); 53.4 (d, C-12); 66.9 (t, C-5); 72.3 (d, C-11); 128.1 (d, C-3).

Diastereomer D (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 – 0.97 (sh, 6 H, 10-H, 10'-H); 1.40 (m, 1 H, 8-H_a); 1.56 (m, 1 H, 8-H_b); 1.70 (m, 1 H, 9-H); 2.70 (m, 1 H, 13-H_a); 2.78 (m, 1 H, 13-H_b); 3.04 (m, 1 H, 12-H); 3.77 (m, 1 H, 11-H); 3.94 (m, 1 H, 7-H); 4.91 (br.s, 1 H, NH); 5.10 (m, 2 H, 5-H); 7.30 – 7.39 (sh, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.5 (q, C-10); 44.5 (t, C-13); 52.5 (d, C-12).

HRMS: für C₁₆H₂₄NO₄⁺ (M+H)⁺ berechnet: 294.1700 gefunden: 294.1704

Experimenteller Teil

(2S)-(Benzyloxy(carbonyl))-2-amino-1',2'-epoxy-4-methyl-penton (30)

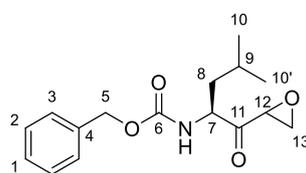
Gemäß AAV 4 wurden 293 mg des Epoxids **29** (1.00 mmol, 1.0 Äq.) in 10 mL abs. DCM gelöst, 636 mg DMP (1.50 mmol, 1.5 Äq.) hinzugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung, erfolgte die Reinigung mittels Säulenchromatographie (PE:EE 9:1). Die beiden Diastereomere konnten hierbei voneinander getrennt werden. Es wurden 99.6 mg des Diastereomeren A (0.34 mmol, 34 % d.Th.) und 146 mg des Diastereomeren B (0.50 mmol, 50 % d.Th.) erhalten, sodass eine Gesamtausbeute von 84 % erzielt werden konnte.

R_f: Diastereomer A = 0.38 (PE:EE 7:3)

Diastereomer B = 0.23 (PE:EE 7:3)

Optische Drehung: Diastereomer A $[\alpha]_D^{20} = +0.6$ (c = 1.0, CHCl₃)

Diastereomer B $[\alpha]_D^{20} = +0.5$ (c = 1.0, CHCl₃)



30

Diastereomer A

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.95 (d, $^3J_{10,9} = 6.6$ Hz, 3 H, 10-H); 0.99 (d, $^3J_{10',9} = 6.5$ Hz, 3 H, 10'-H); 1.30 (ddd, $^2J_{8a,8b} = 13.8$ Hz, $^3J_{8a,9} = 9.9$ Hz, $^3J_{8a,7} = 3.9$ Hz, 1 H, 8-H_a); 1.58 (ddd, $^2J_{8b,8a} = 13.5$ Hz, $^3J_{8b,9} = 9.8$ Hz, $^3J_{8b,7} = 3.5$ Hz, 1 H, 8-H_b); 1.74 (m, 1 H, 9-H); 3.07 (dd, $^2J_{13a,13b} = 5.2$ Hz, $^3J_{13a,12} = 5.2$ Hz, 1 H, 13-H_a); 3.15 (dd, $^2J_{13b,13a} = 5.5$ Hz, $^3J_{13b,12} = 2.2$ Hz, 1 H, 13-H_b); 3.51 (dd, $^3J_{12,13a} = 4.5$ Hz, $^3J_{12,13b} = 2.3$ Hz, 1 H, 12-H); 4.39 (dd, $^3J_{7,NH} = 8.3$ Hz, $^3J_{7,8} = 3.3$ Hz, 1 H, 7-H); 5.08 (m, 2 H, 5-H); 5.15 (d, $^3J_{NH,7} = 8.2$ Hz, 1 H, NH); 7.31 – 7.39 (sh, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.3, q, C-10'); 23.1 (q, C-10); 25.0 (d, C-9); 40.2 (t, C-8); 46.3 (t, C-13); 52.5 (d, C-12); 52.6 (d, C-7); 67.0 (t, C-5); 128.0 (d, C-3); 128.2 (d, C-1); 128.5 (d, C-2); 136.1 (s, C-4); 156.1 (s, C-6); 207.1 (s, C-11).

Diastereomer B

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.97 (d, $^3J_{10,9} = 6.6$ Hz, 3 H, 10-H); 1.01 (d, $^3J_{10',9} = 6.5$ Hz, 3 H, 10'-H); 1.46 (ddd, $^2J_{8a,8b} = 14.2$ Hz, $^3J_{8a,9} = 9.8$ Hz, $^3J_{8a,7} = 4.5$ Hz, 1 H, 8-H_a); 1.66 (ddd, $^3J_{8b,8a} = 13.5$ Hz, $^3J_{8b,9} = 9.5$ Hz, $^3J_{8b,7} = 3.7$ Hz, 1 H, 8-H_b); 1.78 (m, 1 H, 9-H); 2.91 (dd, $^2J_{13b,13a} = 4.5$ Hz, $^3J_{13b,12} = 1.7$ Hz, 1 H, 13-H_b); 3.00 (dd, $^2J_{13a,13b} = 4.5$ Hz, $^3J_{13a,12} = 4.5$ Hz, 1 H, 13-H_a); 3.66 (m, 1 H, 12-H); 4.65 (dd, $^3J_{7,NH} = 8.4$ Hz, $^3J_{7,8} = 3.4$ Hz, 1 H, 7-H); 5.11 (s, 2 H, 5-H); 5.24 (d, $^3J_{NH,7} = 7.7$ Hz, 1 H, NH); 7.30 – 7.40 (sh, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H).

Experimenteller Teil

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.6 (q, C-10'); 23.2 (q, C-10); 24.8 (d, C-9); 40.3 (t, C-8); 47.9 (t, C-13); 50.8 (d, C-12); 56.8 (d, C-7); 67.2 (t, C-5); 128.1 (d, C-3); 128.3 (d, C-1); 128.6 (d, C-2); 136.1 (s, C-4); 156.0 (s, C-6); 205.0 (s, C-11).

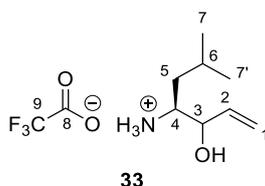
HRMS: für C₂₁H₄₇N₂O₅Si₂⁺ (M+H)⁺

Diastereomer A: berechnet: 292.1543 gefunden: 292.1550

Diastereomer B: berechnet: 292.1543 gefunden: 292.1545

(4S)-4-Amino-6-methyl-1-hepten-3-ol-Trifluoressigsäure-Salz (33)

In einem (5:1)-Gemisch aus 1.40 mL TFA (18.1 mmol, 50.4 Äq.) und 0.28 mL Anisol (2.56 mmol, 7.1 Äq.) wurden 100 mg Allylalkohol **27** (0.36 mmol, 1.0 Äq.) gelöst und 1 h zum Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde in Et₂O verdünnt und mit H₂O gewaschen. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand lyophilisiert. Es wurden 45 mg des Trifluoressigsäure-Salz **32** (175 mmol, 49 % d.Th.) als hellbraunes Harz erhalten.



Diastereomer A (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.85 (d, ³J_{7,6} = 6.5 Hz, 3 H, 7-H); 0.87 (d, ³J_{7',6} = 6.6 Hz, 3 H, 7'-H); 1.36 (dd, ³J_{5,6} = 7.0 Hz, ³J_{5,4} = 7.0 Hz, 2 H, 5-H); 1.74 (m, 1 H, 6-H); 2.96 (m, 1 H, 4-H); 3.98 (dd, ³J_{3,4} = 6.1 Hz, ³J_{3,2} = 6.1 Hz, 1 H, 3-H); 5.24 (dd, ³J_{1cis,2} = 10.4 Hz, ²J_{1cis,1trans} = 1.2 Hz, 1 H, 1-H_{cis}); 5.35 (d, ³J_{1trans,2} = 17.1 Hz, 1 H, 1-H_{trans}); 5.86 (ddd, ³J_{2,1trans} = 17.0 Hz, ³J_{2,1cis} = 10.5 Hz, ³J_{2,3} = 6.4 Hz, 1 H, 2-H); 7.71 (br.s, 3 H, NH₃⁺).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 21.8 (q, C-7); 22.9 (q, C-7'); 23.5 (d, C-6); 38.1 (t, C-5); 53.0 (d, C-4); 71.2 (d, C-3); 117.6 (t, C-1); 137.7 (d, C-2).

Diastereomer B (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.84 – 0.88 (sh, 6 H, 7-H, 7'-H); 1.25 (ddd, ²J_{5a,5b} = 14.2 Hz, ³J_{5a,6} = 9.2 Hz, ³J_{5a,4} = 5.0 Hz, 1 H, 5-H_a); 1.36 (m, 1 H, 5-H_b); 1.72 (m, 1 H, 6-H); 3.16 (m, 1 H, 4-H); 4.25 (m, 1 H, 3-H); 5.24 (d, ³J_{1cis,2} = 10.4 Hz, 1 H, 1-H_{cis}); 5.35 (d, ³J_{1trans,2} = 17.1 Hz, 1 H, 1-H_{trans}); 5.84 (m, 1 H, 2-H); 7.79 (br.s, 3 H, NH₃⁺).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 21.8 (q, C-7); 23.0 (q, C-7'); 23.4 (d, C-6); 52.8 (d, C-4); 70.8 (d, C-3); 117.6 (t, C-1); 137.7 (d, C-2).

Die Signale für C-8 und C-9 konnten im ¹³C-NMR nicht gefunden werden.

Experimenteller Teil

N-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*L*-leucinol (**34**)

Synthese des Hydrochlorid:

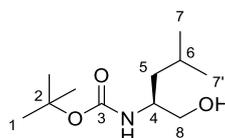
Zu einer Suspension aus 2.00 g *L*-Leucin (15.3 mmol, 1.0 Äq.) und 1.38 g Natriumborhydrid (36.6 mmol, 2.4 Äq.) in 60 mL abs. THF wurden 3.87 g Iod (15.3 mmol, 1.0 Äq.) gelöst in 15.6 mL abs. THF bei 0 °C so langsam hinzugegeben, dass sich die kurzzeitig braune Suspension wieder entfärbte. Nach der Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 18 h zum Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde die Suspension auf 0 °C gekühlt und MeOH zugegeben bis eine klare Lösung resultierte. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 20 % KOH-Lösung gelöst. Nach Rühren bei RT für 4 h wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt.

Boc-Schützung:

Das so erhaltenen Hydrochlorid wurde in 19.1 mL abs. DMF gelöst und 4.25 mL NEt₃ (3.09 g, 30.5 mmol, 2.0 Äq.) sowie 3.54 mL Boc₂O (3.33 g, 15.3 mmol, 1.0 Äq.) bei 0 °C hinzugegeben. Nachdem 16 h bei RT gerührt wurde, wurden dem Reaktionsgemisch H₂O (5 mL) hinzugefügt und 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde mit Et₂O extrahiert, die organische Phase nacheinander mit 5 % Zitronensäure-Lösung, 5% NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt, wobei 2.69 g des primären Alkohols **34** (12.4 mmol, 81 % d. Th. über 2 Stufen) als farbloses Öl erhalten wurde.

$R_f = 0.22$ (PE:EE 7:3)

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -27.7$ ($c = 1.0$, CHCl₃)



34

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.93$ (d, $^3J_{7,6} = 6.5$ Hz, 3 H, 7-H); 0.94 (d, $^3J_{7,6} = 6.7$ Hz, 3 H, 7'-H); 1.32 (m, 2 H, 5-H); 1.45 (s, 9 H, 1-H); 1.67 (m, 1 H, 6-H); 2.45 (br.s, 1 H, OH); 3.50 (dd, $^2J_{8a,8b} = 10.8$ Hz, $^3J_{8a,4} = 5.9$ Hz, 1 H, 8-H_a); 3.66 (dd, $^2J_{8b,8a} = 10.9$ Hz, $^3J_{8b,4} = 3.1$ Hz, 1 H, 8-H_b); 3.72 (m, 1 H, 4-H); 4.59 (br.s, 1 H, NH).

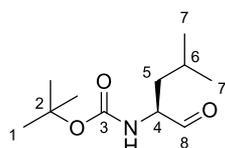
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 22.2$ (q, C-7'); 23.0 (q, C-7); 24.8 (d, C-6); 28.4 (q, C-1); 40.5 (t, C-5); 51.0 (d, C-4); 66.6 (t, C-8); 79.6 (s, C-2); 156.5 (s, C-3).

Experimenteller Teil

***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*L*-leucinal (35)**

1.19 mL Oxalylchlorid (1.73 mg, 13.6 mmol, 1.1 Äq.) wurden in 33.6 mL abs. DCM gelöst und auf $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, wobei die Temperatur der Lösung wurde mittels Innenthermometer kontrolliert wurde. Hierzu wurden 2.19 mL DMSO (2.41 g, 30.9 mmol, 2.5 Äq.) gelöst in 7.9 mL abs. DCM so hinzuge tropft, dass die Temperatur der Lösung in einem Bereich zwischen $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ blieb. Nach Rühren für 10 min. bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, wurden 2.69 g des Alkohols **25** (12.4 mmol, 1.0 Äq.) gelöst in 18.0 mL abs. DCM so hinzuge tropft, dass die Temperatur der Lösung im Bereich zwischen $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ blieb. Im Anschluss wurde die Lösung 15 min. bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Im letzten Schritt wurden zu dem Gemisch 8.61 mL Triethylamin (6.25 g, 61.8 mmol, 5.0 Äq.) hinzuge tropft. Auch hierbei blieb die Temperatur zwischen $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Die Reaktionslösung wurde anschließend über Nacht auf RT erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde zum Reaktionsgemisch H_2O hinzugegeben und die wässrige Phase zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit 1 N HCl und je einmal mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nachdem über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt wurde, wurden 2.61 g des Rohprodukts **35** (12.1 mmol, 98 % d. Th.) als orangenes Harz erhalten, welches ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt verwendet wurde.

$R_f = 0.56$ (PE:EE 7:3)



35

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.96$ (d, $^3J_{7,6} = 6.6$ Hz, 3 H, 7-H); 0.97 (d, $^3J_{7',6} = 6.4$ Hz, 3 H, 7'-H); 1.42 (m, 1 H, 5-H_a); 1.45 (s, 9 H, 1-H); 1.65 (m, 1 H, 5-H_b); 1.77 (m, 1 H, 6-H); 4.24 (m, 1 H, 4-H); 4.94 (br.s, 1 H, NH); 9.58 (1 H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.9$ (q, C-7); 23.1 (q, C-7'); 24.6 (d, C-6); 28.3 (q, C-1); 38.1 (t, C-5); 58.4 (d, C-4); 80.0 (s, C-2); 155.6 (s, C-3); 200.4 (s, C-8).

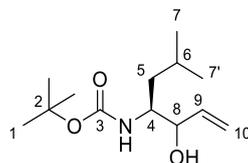
(*S*)-*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-amino-6-methyl-1-hepten-3-ol (36)

36 mL einer 1 M Vinylmagnesiumbromid-Lösung (36.0 mmol, 3.0 Äq.) sowie 2.58 g (12.0 mmol, 1.0 Äq.) des Aldehyds **34** wurden in 109 mL abs. THF in getrennten Schlenkcolben gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Die Aldehyd-Lösung wurde anschließend langsam zur Vinylmagnesiumbromid-Lösung hinzuge tropft und das Reaktionsgemisch über Nacht auf RT erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde mit ges. NH_4Cl -Lösung gequench und die wässrige Phase dreimal mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurden mittels Säulenchromatographie (PE:EE 8:2) aufgereinigt. Es wurden

Experimenteller Teil

2.12 g des Allylkohols **36** (8.70 mmol, 73 % d. Th.) als farbloses Öl mit einem Diastereomerenverhältnis von 63:37 erhalten.

$R_f = 0.43$ (PE:EE 7:3)



36

Diastereomer A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.93$ (d, $^3J_{7,6} = 6.9$ Hz, 3 H, 7-H); 0.93 (d, $^3J_{7',6} = 6.9$ Hz, 3 H, 7'-H); 1.41 (m, 2 H, 5-H); 1.44 (s, 9 H, 1-H); 1.68 (m, 1 H, 6-H); 2.37 (br.s, 1 H, OH); 3.66 (m, 1 H, 4-H); 4.07 (m, 1 H, 8-H); 4.59 (d, $^3J_{\text{NH},4} = 7.2$ Hz, NH); 5.19 (m, 1 H, 11-H_{cis}); 5.30 (ddd, $^3J_{10\text{trans},9} = 17.2$ Hz, $^2J_{10\text{trans},10\text{cis}} = 1.34$ Hz, $^4J_{10\text{trans},8} = 1.34$ Hz, 1 H, 10-H_{trans}); 5.90 (ddd, $^3J_{9,10\text{trans}} = 17.1$ Hz, $^3J_{9,10\text{cis}} = 10.7$ Hz, $^3J_{9,8} = 6.2$ Hz, 1 H, 9-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.3$ (q, C-7'); 23.4 (q, C-7); 24.8 (d, C-6); 28.3 (q, C-1); 40.8 (t, C-5); 52.9 (d, C-4); 75.3 (d, C-8); 79.6 (s, C-2); 116.2 (t, C-10); 136.3 (d, C-9); 156.4 (s, C-3).

Diastereomer B

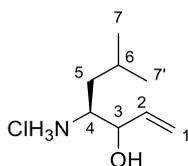
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.92$ (d, $^3J_{7,6} = 6.9$ Hz, 3 H, 7-H); 0.92 (d, $^3J_{7',6} = 6.9$ Hz, 3 H, 7'-H); 1.26 (m, 2 H, 5-H); 1.45 (s, 9 H, 1-H); 1.68 (m, 1 H, 6-H); 2.37 (br.s, 1 H, OH); 3.82 (m, 1 H, 4-H); 4.19 (m, 1 H, 8-H); 4.52 (d, $^3J_{\text{NH},4} = 7.8$ Hz, 1 H, NH); 5.24 (m, 1 H, 10-H_{cis}); 5.33 (ddd, $^3J_{10\text{trans},9} = 17.2$ Hz, $^2J_{10\text{trans},10\text{cis}} = 1.6$ Hz, $^4J_{10\text{trans},8} = 1.6$ Hz, 1 H, 10-H_{trans}); 5.84 (ddd, $^3J_{9,10\text{trans}} = 17.4$ Hz, $^3J_{9,10\text{cis}} = 10.6$ Hz, $^3J_{9,8} = 5.7$ Hz, 1 H, 9-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.8$ (q, C-7'); 22.0 (q, C-7); 24.7 (d, C-6); 28.3 (q, C-1); 39.2 (t, C-5); 53.6 (d, C-4); 76.0 (d, C-8); 79.6 (s, C-2); 116.6 (t, C-10); 136.7 (d, C-9); 156.4 (s, C-3).

(4S)-4-Amino-6-methyl-1-hepten-3-ol-Hydrochlorid (**37**)

Zu 711 mg *Boc*-geschütztem Allylkohol **35** (2.92 mmol, 1.0 Äq.) wurden 7.3 mL HCl in Dioxan (4 M) gegeben und 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt, wodurch 525 mg des Hydrochlorids **37** (2.92 mmol, 100 % d.Th.) als braunes Harz erhalten wurden.

Experimenteller Teil



37

Diastereomer A

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.84 (d, $^3J_{7,6}$ = 6.1 Hz, 3 H, 7-H); 0.87 (d, $^3J_{7,6}$ = 6.6 Hz, 3 H, 7'-H); 1.38 (m, 2 H, 5-H); 1.74 (m, 1 H, 6-H); 3.0 (m, 1 H, 4-H); 4.02 (dd, $^3J_{3,4}$ = 4.8 Hz, $^3J_{3,2}$ = 4.8 Hz, 1 H, 3-H); 5.23 (m, 1 H, 1-H_{cis}); 5.34 (m, 1 H, 1-H_{trans}); 5.77 (br.s, 1 H, OH); 5.87 (ddd, $^3J_{2,1trans}$ = 17.1 Hz, $^3J_{2,1cis}$ = 10.5 Hz, $^3J_{2,3}$ = 6.4 Hz, 1 H, 2-H); 7.85 (br.s, 3 H, NH₃⁺).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 21.8 (q, C-7); 22.9 (q, C-7'); 23.5 (d, C-6); 36.4 (t, C-5); 53.1 (d, C-4); 71.2 (d, C-3); 117.5 (t, C-1); 137.7 (d, C-2).

Diastereomer B

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.83 (d, $^3J_{7,6}$ = 6.0 Hz, 3 H, 7-H); 0.87 (m, 3 H, 7'-H); 1.25 (ddd, $^2J_{5a,5b}$ = 13.6 Hz, $^3J_{5a,6}$ = 9.2 Hz, $^3J_{5a,4}$ = 5.0 Hz, 1 H, 5-H_a); 1.38 (m, 1 H, 5-H_b); 1.74 (m, 1 H, 6-H); 3.14 (m, 1 H, 4-H); 4.29 (m, 1 H, 3-H); 5.23 (m, 1 H, 1-H_{cis}); 5.34 (m, 1 H, 1-H_{trans}); 5.65 (br.s, 1 H, OH); 5.85 (ddd, $^3J_{2,1trans}$ = 16.8 Hz, $^3J_{2,1cis}$ = 11.0 Hz, $^3J_{2,3}$ = 5.3 Hz, 1 H, 2-H); 7.93 (br.s, 3 H, NH₃⁺).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 21.7 (q, C-7); 23.0 (q, C-7'); 23.4 (d, C-6); 36.4 (t, C-5); 52.9 (d, C-4); 70.8 (d, C-3); 116.9 (t, C-1); 136.5 (d, C-2).

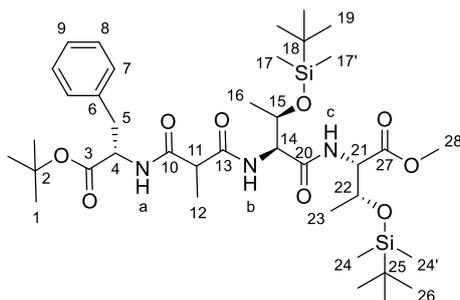
[*N*-(3-(*O*-(*tert*-Butyl)-*L*-phenylalanyl)-2-methyl-1,3-dioxopropyl)-*O*-(dimethyl-*tert*-butylsilyl)]-*L*-threonyl-*O*-(dimethyl-*tert*-butylsilyl)-*L*-threoninmethylester (38)

Gemäß AAV 3 wurden 175 mg des Amins **23** (379 μ mol, 1.0 Äq.) in 3.8 mL abs. DCM gelöst und nacheinander 122 mg Säure **14** (379 μ mol, 1.0 Äq.), 117 mg EDC (606 μ mol, 1.6 Äq.), 96.0 mg HOBt (606 μ mol, 1.6 Äq.) sowie 168 μ L NMM (155 mg, 1.52 μ mol, 4.0 Äq.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt und aufgearbeitet. Nach der Reinigung mittels Säulenchromatographie (PE:EE 6:4) wurden 264 mg des Methylesters **38** (344 μ mol, 91 % d.Th.) als farbloses Harz mit einem Diastereomerenverhältnis von 1:1 erhalten.

R_f = 0.35 (PE:EE 1:1)

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +28.0$ (c = 1.0, CHCl₃)

Experimenteller Teil



38

Diastereomer A

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.00 (s, 3 H, 24-H); 0.04 (s, 3 H, 24'-H); 0.17 (sh, 6 H, 17-H, 17'-H); 0.85 (s, 9 H, 26-H); 0.95 (s, 9 H, 19-H); 1.14 (m, 3 H, 16-H); 1.16 (d, ³J_{23,22} = 6.1 Hz, 3 H, 23-H); 1.40 (s, 9 H, 1-H); 1.46 (d, ³J_{12,11} = 7.2 Hz, 3 H, 12-H); 3.08 (m, 2 H, 5-H); 3.15 (q, ³J_{11,12} = 7.3 Hz, 1 H, 11-H); 3.73 (s, 3 H, 28-H); 4.38 (qd, ³J_{15,16} = 6.3 Hz, ³J_{15,14} = 3.1 Hz, 1 H, 15-H); 4.44 – 4.49 (sh, 2 H, 14-H, 22-H); 4.62 (dd, ³J_{21,NH_c} = 9.2 Hz, ³J_{21,22} = 2.3 Hz, 1 H, 21-H); 4.72 (m, 1 H, 4-H); 7.02 (d, ³J_{NH_a,4} = 8.2 Hz, 1 H, NH_a); 7.16 (m, 2 H, 8-H); 7.20 – 7.29 (sh, 4 H, NH_c, 7-H, 9-H); 7.34 (d, ³J_{NH_b,14} = 6.4 Hz, 1 H, NH_b).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.1 (q, C-24); -4.8 (q, C-17); -4.7 (q, C-17'); -4.5 (q, C-24'); 16.5 (q, C-12); 17.9 (s, C-25); 18.0 (s, C-18); 18.1 (q, C-16); 20.7 (q, C-23); 25.7 (q, C-26); 25.9 (q, C-19); 27.9 (q, C-1); 37.8 (t, C-5); 48.2 (d, C-11); 52.1 (q, C-28); 53.8 (d, C-4); 58.1 (d, C-14); 58.3 (d, C-21); 67.8 (d, C-15); 68.9 (d, C-22); 82.3 (s, C-2); 126.9 (d, C-9); 128.3 (d, C-7); 129.5 (d, C-8); 136.2 (s, C-6); 169.8 (s, C-20); 170.0 (s, C-10); 170.2 (s, C-3); 170.5 (s, C-27); 171.0 (s, C-13).

Diastereomer B

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.00 (s, 3 H, 24-H); 0.04 (s, 3 H, 24'-H); 0.17 (sh, 6 H, 17-H, 17'-H); 0.85 (s, 9 H, 26-H); 0.95 (s, 9 H, 19-H); 1.14 (m, 3 H, 16-H); 1.16 (d, ³J_{23,22} = 6.2 Hz, 3 H, 23-H); 1.39 (s, 9 H, 1-H); 1.47 (d, ³J_{12,11} = 7.2 Hz, 3 H, 12-H); 3.08 (m, 2 H, 5-H); 3.17 (q, ³J_{11,12} = 7.3 Hz, 1 H, 11-H); 3.72 (s, 3 H, 28-H); 4.33 (dq, ³J_{15,16} = 6.3 Hz, ³J_{15,14} = 3.2 Hz, 1 H, 15-H); 4.44 – 4.49 (sh, 2 H, 22-H, 14-H); 4.62 (dd, ³J_{21,NH_c} = 9.2 Hz, ³J_{21,22} = 2.5 Hz, 1 H, 21-H); 4.72 (m, 1 H, 4-H); 7.02 (d, ³J_{NH_a,4} = 8.8 Hz, 1 H, NH_a); 7.16 (m, 2 H, 8-H); 7.20 – 7.29 (sh, 4 H, NH_c, 7-H, 9-H); 7.45 (d, ³J_{NH_b,14} = 6.4 Hz, 1 H, NH_b).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.2 (q, C-24); -4.8 (q, C-17); -4.7 (q, C-17'); -4.5 (q, C-24'); 16.6 (q, C-12); 17.9 (s, C-25); 18.0 (s, C-18); 18.1 (q, C-16); 20.7 (q, C-23); 25.7 (q, C-26); 25.9 (q, C-19); 27.9 (q, C-1); 37.9 (t, C-5); 48.2 (d, C-11); 52.1 (q, C-28); 53.8 (d, C-4); 58.1 (d, C-14); 58.3 (d, C-21); 67.7 (d, C-15); 68.9 (d, C-22); 82.3 (s, C-2); 126.9 (d, C-9); 128.3 (d, C-7); 129.4 (d, C-8); 136.2 (s, C-6); 169.8 (s, C-20); 170.1 (s, C-10); 170.2 (s, C-3); 170.5 (s, C-27); 171.0 (s, C-13).

LCMS: Luna, MeCN:H₂O 1:99, Gradient 99:1, 0.6 ml/min, t_R = 26.4 min ([M+Na]⁺ = 789).

Experimenteller Teil

HRMS: für $C_{38}H_{68}N_3O_9Si_2^+$ (M+H)⁺: berechnet: 766.4489

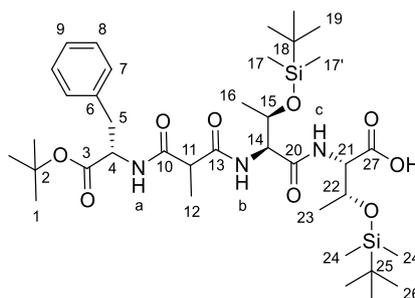
gefunden: 766.4500

[N-(3-(O-(*tert*-Butyl)-L-phenylalanyl)-2-methyl-1,3-dioxopropyl)-O-(dimethyl-*tert*-butylsilyl)]-L-threonyl-O-(dimethyl-*tert*-butylsilyl)-L-threonin (**39**)

Gemäß AVV 2 wurden 518 mg Methylester **38** (675 mmol, 1.0 Äq.) in 6.75 mL eines THF/H₂O-Gemischs (2:1) gelöst und 51 mg LiOH·H₂O (675 mmol, 1.0 Äq.) als 1 M Lösung in THF hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 21 h bei RT gerührt und aufgearbeitet. Nach Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer, wurde der Rückstand mittels UP-Flashchromatographie gereinigt. Es wurden 369 mg der freien Säure **39** (490 mmol, 73 % d.Th.) als farbloses Harz erhalten. Das Diastereomerenverhältnis konnte hierbei aus dem NMR nicht eindeutig bestimmt werden.

R_f = 0.31 (PE:EE 1:1)

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +35.0$ (c = 1.0, CHCl₃)



39

Diastereomer A

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.12 (s, 3 H, 24-H); 0.13 (s, 3 H, 24'-H); 0.15 (sh, 6 H, 17-H, 17'-H); 0.90 (s, 9 H, 26-H); 0.94 (s, 9 H, 19-H); 1.10 (d, ³J_{16,15} = 6.2 Hz, 3 H, 16-H); 1.17 (d, ³J_{23,22} = 6.2 Hz, 3 H, 23-H); 1.39 (s, 9 H, 1-H); 1.46 (d, ³J_{12,11} = 7.3 Hz, 3 H, 12-H); 3.09 (m, 2 H, 5-H); 3.22 (q, ³J_{11,12} = 7.3 Hz, 1 H, 11-H); 4.38 (qd, ³J_{15,16} = 6.3 Hz, ³J_{15,14} = 3.1 Hz, 1 H, 15-H); 4.45 (sh, 2 H, 14-H, 22-H); 4.59 (m, 1 H, 21-H); 4.72 (m, 1 H, 4-H); 7.09 (d, ³J_{NH_a,4} = 7.1 Hz, 1 H, NH_a); 7.17 (m, 2 H, 8-H); 7.20 – 7.29 (sh, 3 H, 7-H, 9-H); 7.41 (d, ³J_{NH_c,21} = 7.5 Hz, 1 H, NH_c); 7.49 (d, ³J_{NH_b,14} = 6.7 Hz, 1 H, NH_b).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.1 (q, C-24); -4.9 (q, C-17); -4.7 (q, C-17'); -3.6 (s, C-24'); 16.5 (q, C-12); 17.9 (s, C-25); 18.0 (s, C-18); 18.6 (q, C-16); 19.3 (q, C-23); 25.7 (q, C-26); 25.8 (q, C-19); 27.9 (q, C-1); 37.8 (t, C-5); 48.0 (d, C-11); 53.9 (d, C-4); 57.7 (d, C-21); 58.2 (d, C-14); 67.8 (d, C-15); 68.3 (d, C-22); 82.5 (s, C-2); 127.0 (d, C-9); 128.4 (d, C-7); 129.5 (d, C-8); 136.1 (s, C-6); 170.1 (s, C-3); 170.4 (s, C-10); 170.4 (s, C-20); 171.2 (s, C-13); 171.7 (s, C-27).

Experimenteller Teil

Diastereomer B

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.10 (s, 3 H, 24-H); 0.10 (s, 3 H, 24'-H); 0.16 (sh, 6 H, 17-H, 17'-H); 0.89 (s, 9 H, 26-H); 0.94 (s, 9 H, 19-H); 1.10 (d, ³J_{16,15} = 6.2 Hz, 3 H, 16-H); 1.17 (d, ³J_{23,22} = 6.2 Hz, 3 H, 23-H); 1.40 (s, 9 H, 1-H); 1.45 (d, ³J_{12,11} = 7.3 Hz, 3 H, 12-H); 3.09 (m, 2 H, 5-H); 3.22 (q, ³J_{11,12} = 7.3 Hz, 1 H, 11-H); 4.33 (qd, ³J_{15,16} = 6.4 Hz, ³J_{15,14} = 3.3 Hz, 1 H, 15-H); 4.45 (sh, 2 H, 14-H, 22-H); 4.59 (m, 1 H, 21-H); 4.72 (m, 1 H, 4-H); 7.09 (d, ³J_{NH_a,4} = 7.1 Hz, 1 H, NH_a); 7.17 (m, 2 H, 8-H); 7.20 – 7.29 (sh, 3 H, 7-H, 9-H); 7.44 (d, ³J_{NH_b,14} = 7.0 Hz, 1 H, NH_b); 7.51 (d, ³J_{NH_c,21} = 7.8 Hz, 1 H, NH_c).

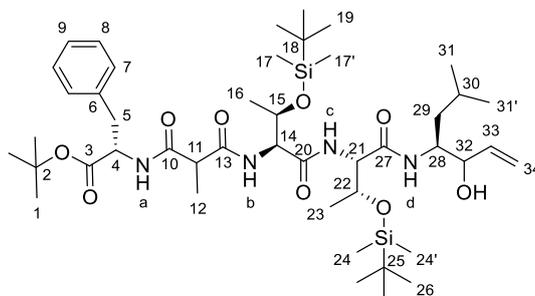
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.1 (q, C-24); -5.0 (q, C-17); -4.7 (q, C-17'); -4.7 (s, C-24'); 16.8 (q, C-12); 17.9 (s, C-25); 18.0 (s, C-18); 19.1 (q, C-16); 19.6 (q, C-23); 25.6 (q, C-26); 25.8 (q, C-19); 27.9 (q, C-1); 37.9 (t, C-5); 47.9 (d, C-11); 54.3 (d, C-4); 57.7 (d, C-21); 58.0 (d, C-14); 67.0 (d, C-15); 67.9 (d, C-22); 82.7 (s, C-2); 127.0 (d, C-9); 128.4 (d, C-7); 129.4 (d, C-8); 136.1 (s, C-6); 170.2 (s, C-3); 170.4 (s, C-10); 170.5 (s, C-20); 171.4 (s, C-13); 171.7 (s, C-27).

HRMS: für C₃₇H₆₆N₃O₉Si₂⁺ (M+H)⁺: berechnet: 752.4332 gefunden: 752.3496

(4S)-[N-(3-(O-(tert-Butyl)-L-phenylalanyl)-2-methyl-1,3-dioxopropyl)-O-(dimethyl-tert-butylsilyl)-L-threonyl-O-(dimethyl-tert-butylsilyl)-L-threonyl]-4-amino-6-methyl-1-hepten-3-ol (40)

Gemäß AAV 3 wurden 53 mg des Hydrochlorids **37** (293 μmol, 1.1 Äq.) in 2.66 mL abs DCM gelöst und nacheinander 200 mg der Säure **39** (266 μmol, 1.0 Äq.), 82.0 mg EDC (425 μmol, 1.6 Äq.), 67.0 mg HOBt (425 μmol, 1.6 Äq.) und 118 μL NMM (109 mg, 1.06 mmol, 4.0 Äq.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 15 h bei RT gerührt und aufgearbeitet. Nach der Reinigung mittels UP-Flashchromatographie wurden 189 mg des Allylkohols **40** (216 μmol, 81 % d.Th.) als farbloses Harz erhalten.

R_f = 0.24 (PE:EE 1:1)



40

Experimenteller Teil

Gemisch aus 4 Diastereomeren

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.05 – 0.18 (sh, 12 H, 17-H, 17'-H, 24-H, 24'-H); 0.87 – 0.94 (sh, 23 H, 19-H, 26-H, 31-H, 31'-H); 1.03 – 1.18 (sh, 6 H, 16-H, 23-H); 1.38 – 1.53 (sh, 5 H, 12-H, 29-H); 1.39 (m, 9 H, 1-H); 1.63 (m, 1 H, 30-H); 3.10 (m, 2 H, 5-H); 3.21 (m, 1 H, 11-H); 3.97 – 4.25 (sh, 2 H, 28-H, 32-H); 4.26 – 4.42 (sh, 3 H, 14-H, 15-H, 21-H); 4.49 (m, 1 H, 22-H); 4.72 (, 1 H, 4-H); 5.09 – 5.40 (sh, 34-H_{cis}, 34-H_{trans}); 5.84 (m, 1 H, 33-H); 6.42 – 7.00 (sh, 2 H, NH_a, NH_d); 7.16 (m, 2 H, 8-H); 7.23 – 7.29 (sh, 3 H, 7-H, 9-H); 7.21 – 7.61 (sh, 3 H, NH_b, NH_c, OH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = – 5.0 (q, C-24); – 5.0 (q, C-17); – 4.6 (q, C-17'); – 3.6 (q, C-24'); 16.3 (q, C-12); 17.9 (s, C-25); 17.9 (s, C-18); 19.6 (q, C-16); 19.7 (q, C-23); 21.9 (q, C-31); 23.2 (q, C-31'); 24.7 (d, C-30); 25.7 (q, C-26); 25.8 (q, C-19); 27.9 (q, C-1); 37.9 (t, C-5); 40.2 (d, C-29); 48.2 (d, C-11); 52.3 (d, C-28); 53.9 (d, C-4); 58.0 (d, C-21); 58.8 (d, C-14); 67.7 (d, C-15); 67.7 (d, C-22); 75.9 (d, C-32); 82.5 (s, C-2); 116.4 (t, C-34); 127.0 (d, C-9); 128.4 (d, C-7); 129.4 (d, C-8); 136.1 (s, C-6); 138.0 (d, C-33); 169.5 (s, C-27); 170.2 (s, C-3); 170.2 (s, C-20); 170.3 (s, C-10); 171.4 (s, C-13).

HRMS: für C₄₅H₈₁N₄O₉Si₂⁺ (M+H)⁺: berechnet: 877.5537 gefunden: 877.6509

(4S)-[N-(3-(O-(tert-Butyl)-L-phenylalanyl)-2-methyl-1,3-dioxopropyl)-O-(dimethyl-tert-butylsilyl)-L-threonyl-O-(dimethyl-tert-butylsilyl)-L-threonyl]-4-amino-1,2-epoxy-6-methylheptan-3-ol (41)

DMDO-Synthese:

20 mL H₂O, 30 mL Aceton und 24 g NaHCO₃ (0.29 mol) wurden in einem 1 L-Rundkolben auf 0 °C gekühlt und 20 min. gerührt. Anschließend wurden 25 g Oxone (40.6 mmol) in einer Portion hinzugegeben und weitere 15 min. bei 0 °C intensiv gerührt. Nachdem die Rührmaus sowie das Eisbad entfernt wurden, wurde der Kolben mit einer *bump trap* an den Rotationsverdampfer angeschlossen und bei einer Wasserbadtemperatur von 20°C und einem leichten Unterdruck von 200 mbar destilliert. Die *bump trap* wurde während der Destillation mit Hilfe eines Aceton/Trockeneis-Bad gekühlt. Nachdem 15 min. bei RT destilliert wurde, wurde innerhalb von 10 min. die Wasserbadtemperatur auf 35 °C erhöht. Nach Erreichen der Temperatur wurde die Destillation beendet, innerhalb kürzester Zeit das Volumen der erhaltenen Lösung gemessen und diese über Na₂SO₄ getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und mit 10 mL Aceton nachgespült. Es wurde eine 81.2 mM DMDO-Lösung in Aceton erhalten, welche bei –20°C gelagert wurde.

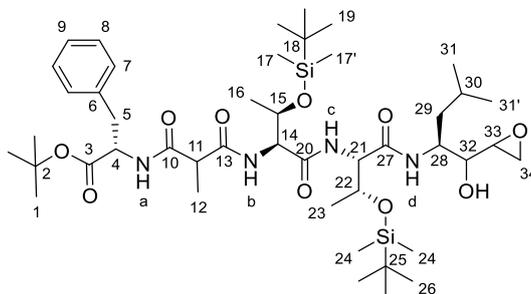
Epoxidierung mit DMDO:

10.0 mg des Allylkohols **40** (11 μ mol, 1.0 Äq.) wurden in 237 μ L einer 81.2 mM DMDO-Lösung (23 μ mol, 2.0 Äq.) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Die Reaktion wurde über Nacht auf RT erwärmt und das Lösungsmittel anschließend am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde mittels UP-Flash-

Experimenteller Teil

chromatographie gereinigt, wobei 8.9 mg des Epoxyalkohols **41** (9.96 μmol , 91 % d.Th.) als farbloses Harz erhalten wurde.

$R_f = 0.24$ (PE:EE 1:1)



41

Gemisch aus 8 Diastereomeren

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.03 - 0.19$ (sh, 12 H, 17-H, 17'-H, 24-H, 24'-H); $0.86 - 0.94$ (sh, 24 H, 19-H, 26-H, 31-H, 31'-H); $1.07 - 1.20$ (sh, 6 H, 16-H, 23-H); $1.40 - 1.52$ (sh, 14 H, 1-H, 12-H, 29-H); $1.58 - 1.67$ (sh, 2 H, 30-H, OH); $2.66 - 2.90$ (sh, 2 H, 34- H_{cis} , 34- H_{trans}); 3.09 (m, 2 H, 5-H); 3.20 (m, 1 H, 11-H); 3.12 (m, 1 H, 33-H); 3.68 (m, 1 H, 32-H); $4.06 - 4.54$ (sh, 5 H, 14-H, 15-H, 21-H, 22-H, 28-H); 4.71 (m, 1 H, 4-H); $6.46 - 7.04$ (sh, 2 H, NH_a , NH_d); 7.17 (m, 2 H, 8-H); $7.21 - 7.33$ (sh, 3 H, 7-H, 9-H); $7.23 - 7.68$ (sh, 2 H, NH_b , NH_c).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.9$ (q, C-24); -4.9 (q, C-17); -4.9 (q, C-17'); -4.7 (q, C-24'); 16.3 (q, C-12); 17.9 (s, C-25); 18.0 (s, C-18); 19.3 (q, C-16); 20.0 (q, C-23); 21.8 (q, C-31); 23.0 (q, C-31'); 24.6 (d, C-30); 25.8 (q, C-26); 25.8 (q, C-19); 27.9 (q, C-1); 37.9 (t, C-5); 40.7 (t, C-29); 44.2 (t, C-34); 48.0 (d, C-11); 51.9 (d, C-28); 53.3 (d, C-33); 53.9 (d, C-4); 59.2 (d, C-21); 59.6 (d, C-14); 67.6 (d, C-15); 67.7 (d, C-22); 72.1 (d, C-32); 82.5 (s, C-2); 127.0 (d, C-9); 128.4 (d, C-7); 129.4 (d, C-8); 136.1 (s, C-6); 169.7 (s, C-27); 170.1 (s, C-3); 170.2 (s, C-10); 170.2 (s, C-20); 171.5 (s, C-13).

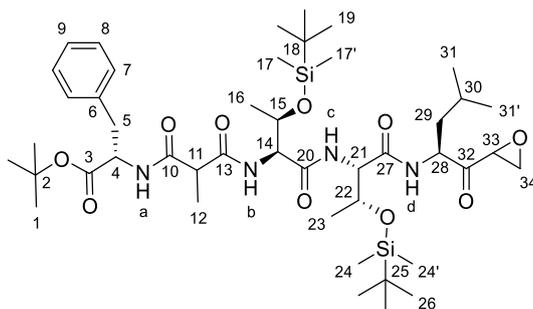
HRMS: für $\text{C}_{45}\text{H}_{81}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{Si}_2^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: berechnet: 893.5486 gefunden: 893.5500

(2S)-[N-(3-(O-(tert-Butyl)-L-phenylalanyl)-2-methyl-1,3-dioxopropyl)-O-(dimethyl-tert-butylsilyl)-L-threonyl-O-(dimethyl-tert-butylsilyl)-L-threonyl]-2-amino-1',2'-epoxy-4-methyl-penton (42)

Gemäß AAV 4 wurden 9.10 mg von Epoxid **41** (10.2 μmol , 1.0 Äq.) in 204 μL abs DCM gelöst und 6.48 mg DMP (15.0 μmol , 1.5 Äq.), welches in 1-2 Tropfen abs. DCM gelöst wurde, hinzugegeben. Nachdem das Reaktionsgemisch über Nacht von 0 °C auf RT erwärmt wurde, erfolgte die Aufarbeitung sowie die Reinigung mittels UP-Flashchromatographie. Es wurden 8.3 mg des Epoxyketons **42** (9.30 μmol , 91 % d.Th.) als farbloses Harz erhalten.

$R_f = 0.35$ (PE:EE 1:1)

Experimenteller Teil



42

Gemisch aus 4 Diastereomeren

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.04 – 0.18 (sh, 12 H, 17-H, 17'-H, 24-H, 24'-H); 0.82 – 0.96 (sh, 24 H, 19-H, 26-H, 31-H, 31'-H); 1.08 – 1.19 (sh, 6 H, 16-H, 23-H); 1.39 – 1.51 (sh, 1-H, 12-H, 29-H_a); 1.55 – 1.67 (sh, 2 H, 29-H_b, 30-H); 2.83 – 3.25 (sh, 2 H, 34-H); 3.10 (m, 2 H, 5-H); 3.22 (m, 1 H, 11-H); 3.60 (m, 1 H, 33-H); 4.17 – 4.61 (sh, 5 H, 14-H, 15-H, 21-H, 22-H, 28-H); 4.72 (m, 1 H, 4-H); 6.57 – 7.11 (sh, 2 H, NH_a, NH_d); 7.16 (m, 2 H, 8-H); 7.23 – 7.32 (sh, 3 H, 7-H, 9-H); 7.23 – 7.61 (sh, 2 H, NH_b, NH_c).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = – 5.0 (q, C-24); – 4,9 (q, C-17); – 4.9 (q, C-17'); – 4.7 (s, C-24'); 16.1 (q, C-12); 17.9 (s, C-25); 18.0 (s, C-18); 18.9 (q, C-16); 19.7 (q, C-23); 21.3 (q, C-31); 23.3 (q, C-31'); 25.0 (d, C-30); 25.8 (q, C-26); 25.8 (q, C-19); 27.9 (q, C-1); 37.9 (t, C-5); 39.8 (t, C-29); 46.5 (t, C-34); 48.0 (d, C-11); 51.3 (d, C-28); 52.3 (d, C-33); 53.8 (d, C-4); 58.7 (d, C-21); 58.8 (d, C-14); 67.6 (d, C-22); 67.7 (d, C-15); 82.4 (s, C-2); 126.9 (d, C-9); 128.3 (d, C-7); 129.4 (d, C-8); 136.1 (s, C-6); 169.5 (s, C-27); 170.1 (s, C-3); 170.2 (s, C-10); 170.2 (s, C-20); 171.3 (s, C-13); 204.4 (s, C-32).

HRMS: für C₄₅H₇₉N₄O₁₀Si₂⁺ (M+H)⁺: berechnet: 891.5329 gefunden: 891.5334

N-((Benzyloxy)carbonyl)-*O*-(dimethyl-*tert*-butylsilyl)-*L*-*allo*-threoninmethylester (**44**)

Synthese des Methylester-Hydrochlorid:

Zu 2.55 mL abs. MeOH wurden 306 µL (499 mg, 4.20 mmol, 1.0 Äq.) Thionylchlorid bei 0 °C hinzugegropft. Das Eisbad wurde entfernt und 500 mg (4.20 mmol, 1.0 Äq.) *L*-Threonin zugegeben. Die Suspension wurde 1 h zum Rückfluss erhitzt und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. 2.55 mL MeOH wurden bei 0 °C mit 306 µL (499 mg, 4.20 mmol, 1.0 Äq.) Thionylchlorid versetzt und diese Lösung zum Rückstand gegeben. Die Suspension wurde 1 h zum Rückfluss erhitzt und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufarbeitung im nächsten Schritt eingesetzt.

Experimenteller Teil

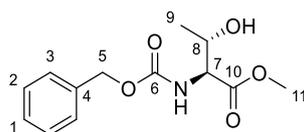
Cbz-Schüttung:

Zu 712 mg des Hydrochlorids (4.20 mmol, 1.0 Äq.) in 30 mL Wasser wurden 776 mg Natriumhydrogencarbonat (9.24 mmol, 2.2 Äq.) gegeben. Nachdem die Suspension auf 0 °C gekühlt wurde, wurden 660 µL Cbz-Cl (788 mg, 4.62 mmol, 1.1 Äq.) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt und anschließend dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt, wodurch 980 mg des Methylesters **44** (3.67 mmol, 87 % d.Th. über 2 Stufen) als weißer Feststoff erhalten wurden.

R_f = 0.24 (PE:EE 7:3)

Schmelzpunkt: 52 °C [Lit.: 55 °C]^[153]

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +18.0$ (c = 1.0, CHCl₃)



44

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.21 (d, ³J_{9,8} = 6.5 Hz, 3 H, 9-H); 2.97 (br.s, 1 H, OH); 3.79 (s, 3 H, 11-H); 4.17 (m, 1 H, 8-H); 4.45 (m, 1 H, 7-H); 5.13 (s, 2 H, 5-H); 5.70 (d, ³J_{NH,7} = 6.4 Hz, 1 H, NH); 7.32 – 7.40 (sh, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.8 (q, C-9); 52.6 (q, C-11); 59.3 (d, C-7); 67.4 (t, C-5); 68.9 (d, C-8); 128.2 (d, C-1); 128.3 (d, C-3); 128.6 (d, C-2); 135.9 (s, C-4); 156.6 (s, C-6); 170.7 (s, C-10).

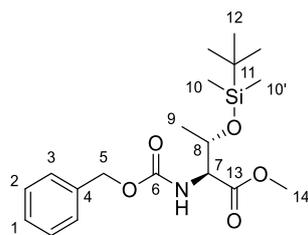
***N*-((Benzyloxy)carbonyl)-*O*-(dimethyl-*tert*-butylsilyl)-*L*-allo-threoninmethylester (**45**)**

Zu einer Lösung aus 948 mg Methylester **44** (3.55 mmol, 1.0 Äq.) und 9.58 mL DMF wurden 531 mg Imidazol (7.80 mmol, 2.2 Äq.) und 802 mg TBS-Cl (5.32 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 22 h bei RT gerührt und anschließend zu einer ges. NaCl-Lösung gegeben. Nachdem dreimal mit Ethylacetat extrahiert wurde, wurden die vereinigten organischen Phasen dreimal mit H₂O gewaschen. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE:EE 9:1) gereinigt. Es wurden 1.22 g Produkt (3.19 mmol, 90 % d.Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.51 (PE/EE 7:3)

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +26.5$ (c = 1.0, CHCl₃)

Experimenteller Teil



45

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.03 (s, 3 H, 10-H); 0.05 (s, 3 H, 10'-H); 0.86 (s, 9 H, 12-H); 1.25 (d, ³J_{9,8} = 6.4 Hz, 3 H, 9-H); 3.75 (s, 3 H, 14-H); 4.10 (qd, ³J_{8,9} = 6.1 Hz, ³J_{8,7} = 4.0 Hz, 1 H, 8-H); 4.32 (dd, ³J_{7,NH} = 8.3 Hz, ³J_{7,8} = 3.6 Hz, 1 H, 7-H); 5.12 (m, 2 H, 5-H); 5.51 (d, ³J_{NH,7} = 8.1 Hz, 1 H, NH); 7.30 – 7.39 (sh, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H).

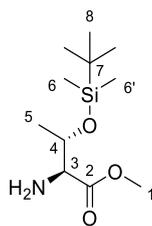
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = - 5.1 (q, C-10); - 4.6 (q, C-10'); 17.9 (s, C-11); 20.4 (q, C-9); 25.6 (q, C-12); 52.1 (q, C-14); 60.0 (d, C-7); 66.9 (d, C-8); 69.9 (t, C-5); 128.1 (d, C-3); 128.1 (d, C-1); 128.5 (d, C-2); 136.3 (s, C-4); 155.7 (s, C-6); 170.4 (s, C-13).

O-(Dimethyl-*tert*-butylsilyl)-L-threoninmethylester (46)

Gemäß *AAV 1* wurden in einem Schlenkolben 298 mg Cbz-geschützter Threoninmethylester **45** (789 μ mol, 1.0 Äq.) in 7.80 mL MeOH gelöst, 29.8 mg Pd/C (10 w%) zugegeben und an einer Wassersäule dreimal mit H₂ gespült. Nach einer Reaktionszeit von 1 h bei RT wurde die Suspension aufgearbeitet und 185 mg des freien Amins **46** (749 μ mol, 96 % d.Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.08 (PE/EE 7:3)

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = + 45.7$ (c = 1.0, CHCl₃)



46

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.07 (s, 3 H, 6-H); 0.08 (s, 3 H, 6'-H); 0.88 (s, 9 H, 8-H); 1.14 (d, ³J_{5,4} = 6.1 Hz, 3 H, 5-H); 1.67 (br.s, 2 H, NH); 3.50 (d, ³J_{3,4} = 4.8 Hz, 1 H, 3-H); 3.73 (s, 3 H, 1-H); 4.04 (dq, ³J_{4,5} = 6.1 Hz, ³J_{4,3} = 5.0 Hz, 1 H, 4-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = - 5.1 (q, C-6); - 4.5 (q, C-6'); 17.9 (s, C-7); 18.8 (q, C-5); 25.7 (q, C-8); 51.8 (q, C-1); 60.9 (d, C-3); 70.4 (d, C-4); 173.8 (s, C-2).

HRMS: für C₁₁H₂₆NO₃⁺ (M+H)⁺: berechnet: 248.1676 gefunden: 248.1680

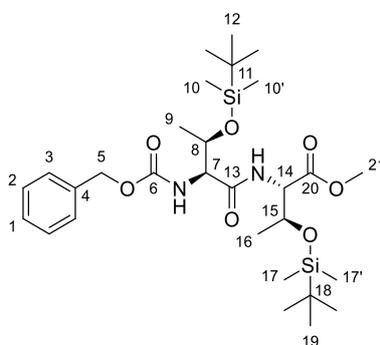
Experimenteller Teil

N-(*N*-((Benzyloxy)carbonyl)-*O*-(dimethyl-*tert*-butylsilyl)-*L*-threonyl)-*O*-(dimethyl-*tert*-butylsilyl)-*L*-threoninmethylester (**47**)

370 mg der Säure **21** (1.00 mmol, 1.0 Äq.), 274 mg des Amin **46** (1.11 mmol, 1.1 Äq.) sowie 589 mg PyBOP (1.11 mmol, 1.1 Äq.) wurden in 5.0 mL DCM gelöst und auf 0 °C gekühlt. Hierzu wurden 211 µL Triethylamin (153 mg, 1.51 mmol, 1.5 Äq.) über einen Zeitraum von 30 min. zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE:EE 6:4), wodurch 567 mg des Dipeptids **47** (949 µmol, 94 % d.Th.) als farbloses Harz erhalten wurden.

$R_f = 0.57$ (PE/EE 7:3)

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +34.3$ ($c = 1.0$, CHCl_3)



47

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.03$ (s, 3 H, 10-H); 0.05 (s, 3 H, 10'-H); 0.16 (s, 3 H, 17-H); 0.19 (s, 3 H, 17'-H); 0.86 (s, 9 H, 13-H); 0.95 (s, 9 H, 19-H); 1.12 (d, $^3J_{9,8} = 6.4$ Hz, 3 H, 9-H); 1.23 (d, $^3J_{16,15} = 6.4$ Hz, 3 H, 16-H); 3.74 (s, 3 H, 21-H); 4.09 (m, 1 H, 15-H); 4.23 (m, 1 H, 7-H); 4.36 (m, 1 H, 8-H); 4.54 (dd, $^3J_{14,15} = 7.6$ Hz, $^3J_{14,\text{NHb}} = 4.6$ Hz, 1 H, 14-H); 5.13 (m, 2 H, 5-H); 5.84 (d, $^3J_{\text{NHa},7} = 5.5$ Hz, 1 H, NH_a); 7.31 – 7.41 (sh, 6 H, 1-H, 2-H, 3-H, NH_b).

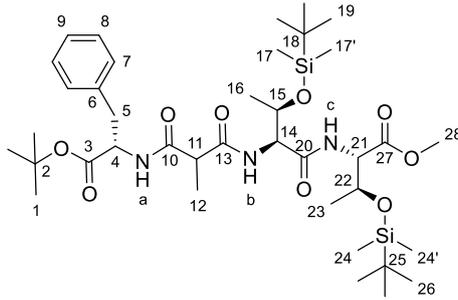
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.0$ (q, C-10, C-17); -4.8 (q, C-17'); -4.6 (q, C-10'); 17.6 (s, C-11); 17.8 (q, C-9); 18.0 (s, C-18); 20.4 (q, C-16); 25.6 (s, C-13); 25.8 (s, C-19); 52.0 (q, C-21); 58.8 (d, C-14); 59.2 (d, C-7); 66.9 (t, C-5); 68.4 (d, C-8); 69.3 (d, C-15); 128.0 (d, C-3); 128.1 (d, C-1); 128.5 (d, C-2); 136.2 (s, C-4); 156.1 (s, C-6); 169.1 (s, C-13); 170.0 (s, C-20).

HRMS: für $\text{C}_{29}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_7\text{Si}_2^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: berechnet: 597.3386 gefunden: 597.3393

N-(*O*-(dimethyl-*tert*-butylsilyl)-*L*-threonyl)-*O*-(dimethyl-*tert*-butylsilyl)-*L*-allo-threoninmethylester (**48**)

Gemäß AVV 1 wurden in einem Schlenk Kolben 207 mg Dipeptid **47** (347 µmol, 1.0 Äq.) in 3.5 mL MeOH gelöst, 21 mg Palladium auf Kohle (10 w%) hinzugegeben und an einer Wassersäule dreimal

Experimenteller Teil



49

Diastereomer A

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.02 (s, 3 H, 17-H); 0.05 (s, 3 H, 17'-H); 0.17 (s, 3 H, 24-H); 0.20 (s, 3 H, 24'-H); 0.85 (s, 9 H, 19-H); 0.96 (s, 9 H, 26-H); 1.06 (d, ³J_{15,14} = 6.2 Hz, 3 H, 15-H); 1.22 (d, ³J_{23,22} = 6.2 Hz, 3 H, 23-H); 1.41 (s, 9 H, 1-H); 1.45 (d, ³J_{12,11} = 7.2 Hz, 3 H, 12-H); 3.07 (m, 2 H, 5-H); 3.16 (q, ³J_{11,12} = 7.7 Hz, 1 H, 11-H); 3.74 (s, 3 H, 28-H); 4.11 (qd, ³J_{22,23} = 6.2 Hz, ³J_{22,21} = 5.0 Hz, 1 H, 22-H); 4.32 (dd, ³J_{15,16} = 6.4 Hz, ³J_{15,14} = 3.4 Hz, 1 H, 15-H); 4.39 (m, 1 H, 14-H); 4.52 (dd, ³J_{21,NHc} = 5.0 Hz, ³J_{21,22} = 2.1 Hz, 1 H, 21-H); 4.73 (m, 1 H, 4-H); 7.02 (d, ³J_{NHa,4} = 7.5 Hz, 1 H, NH_a); 7.14 – 7.29 (sh, 5 H, 7-H, 8-H, 9-H); 7.38 (d, ³J_{NHb,14} = 6.6 Hz, 1 H, NH_b); 7.42 (d, ³J_{NHc,21} = 7.7 Hz, 1 H, NH_c).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.0 (q, C-24'); -5.0 (q, C-17); -4.9 (q, C-24); -4.7 (q, C-17'); 16.2 (q, C-12); 17.7 (s, C-18); 17.8 (q, C-15); 17.8 (s, C-25); 20.4 (q, C-23); 25.6 (q, C-19); 25.8 (q, C-26); 27.9 (q, C-1); 37.8 (t, C-5); 48.2 (d, C-11); 52.0 (q, C-28); 53.8 (d, C-4); 57.9 (d, C-11); 59.0 (d, C-21); 67.5 (d, C-15); 69.2 (d, C-22); 82.3 (s, C-2); 126.9 (d, C-9); 128.3 (d, C-7); 129.4 (d, C-8); 136.2 (t, C-6); 168.9 (s, C-20); 170.0 (s, C-10); 170.1 (s, C-27); 170.2 (s, C-3); 170.9 (s, C-13).

Diastereomer B

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.03 (s, 3 H, 24-H); 0.05 (s, 3 H, 17-H); 0.16 (s, 3 H, 24'-H); 0.19 (s, 3 H, 17'-H); 0.85 (s, 9 H, 19-H); 0.96 (s, 9 H, 26-H); 1.06 (d, ³J_{15,14} = 6.1 Hz, 3 H, 15-H); 1.22 (d, ³J_{23,22} = 6.2 Hz, 3 H, 23-H); 1.40 (s, 9 H, 1-H); 1.45 (d, ³J_{12,11} = 7.2 Hz, 3 H, 12-H); 3.07 (m, 2 H, 5-H); 3.13 (q, ³J_{11,12} = 7.7 Hz, 1 H, 11-H); 3.74 (s, 3 H, 28-H); 4.11 (qd, ³J_{22,23} = 6.2 Hz, ³J_{22,21} = 5.0 Hz, 1 H, 22-H); 4.32 (dd, ³J_{15,16} = 6.4 Hz, ³J_{15,14} = 3.5 Hz, 1 H, 15-H); 4.39 (m, 1 H, 14-H); 4.52 (dd, ³J_{21,NHc} = 5.0 Hz, ³J_{21,22} = 2.2 Hz, 1 H, 21-H); 4.73 (m, 1 H, 4-H); 7.02 (d, ³J_{NHa,4} = 7.5 Hz, 1 H, NH_a); 7.14 – 7.29 (sh, 6 H, 7-H, 8-H, 9-H, NH_b); 7.40 (d, ³J_{NHc,21} = 8.1 Hz, 1 H, NH_c).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.0 (q, C-24); -5.0 (q, C-17); -4.9 (q, C-24'); -4.7 (q, C-17'); 16.5 (q, C-12); 17.7 (s, C-18); 17.8 (q, C-25); 18.0 (s, C-16); 20.4 (q, C-23); 25.6 (q, C-19); 25.8 (q, C-26); 27.9 (q, C-1); 37.9 (t, C-5); 48.1 (d, C-11); 52.0 (q, C-28); 53.8 (d, C-4); 57.9 (d, C-14); 59.0 (d, C-21); 67.6 (d, C-15); 69.3 (d, C-22); 82.3 (s, C-2); 126.9 (d, C-9); 128.3 (d, C-7); 129.5 (d, C-8); 136.2 (t, C-5); 169.0 (s, C-20); 170.1 (s, C-10); 170.1 (s, C-27); 170.2 (s, C-3); 170.9 (s, C-13).

HRMS: für C₃₈H₆₈N₃O₉Si₂⁺ (M+H)⁺: berechnet: 766.4489

gefunden: 766.4449

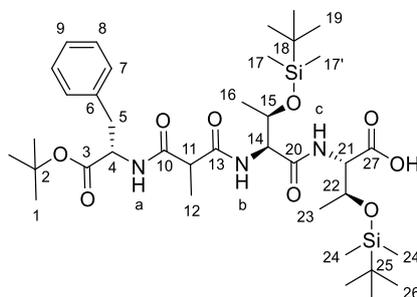
Experimenteller Teil

[*N*-(3-(*O*-(*tert*-Butyl)-*L*-phenylalanyl)-2-methyl-1,3-dioxopropyl)-*O*-(dimethyl-*tert*-butylsilyl)]-*L*-threonyl-*O*-(dimethyl-*tert*-butylsilyl)-*L*-allo-threonin (**50**)

Gemäß der AVV 2 wurden 215 mg Methylester **49** (281 μmol , 1.0 Äq.) in 2.81 mL eines THF/H₂O-Gemischs (2:1) gelöst und 21 mg LiOH·H₂O (281 μmol , 1.0 Äq.) als 1 M Lösung in THF hinzuge tropft. Das Reaktionsgemisch wurde über 18 h von 0 °C auf RT erwärmt und aufgearbeitet. Nach Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer, wurde der Rückstand mittels UP-Flashchromatographie gereinigt. Es wurden 154 mg der freien Säure **50** (205 μmol , 73 % d.Th.) als farbloses Harz erhalten. Das Diastereomerenverhältnis konnte hierbei aus dem NMR nicht eindeutig bestimmt werden.

$R_f = 0.23$ (PE:EE 1:1)

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +25.5$ ($c = 1.0$, CHCl₃)



50

Diastereomer A

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.05$ (s, 3 H, 24-H); 0.07 (s, 3 H, 24'-H); 0.14 (s, 3 H, 17-H); 0.18 (s, 3 H, 17'-H); 0.86 (s, 9 H, 26-H); 0.95 (s, 9 H, 19-H); 1.07 (d, $^3J_{16,15} = 6.2$ Hz, 3 H, 16-H); 1.26 (d, $^3J_{23,22} = 6.2$ Hz, 3 H, 23-H); 1.40 (s, 9 H, 1-H); 1.45 (d, $^3J_{12,11} = 7.2$ Hz, 3 H, 12-H); 3.09 (m, 2 H, 5-H); 3.22 (q, $^3J_{11,12} = 7.2$ Hz, 1 H, 11-H); 4.19 (m, 1 H, 15-H); 4.28 (qd, $^3J_{22,23} = 6.4$ Hz, $^3J_{22,21} = 3.2$ Hz, 1 H, 22-H); 4.40 (m, 1 H, 21-H); 4.53 (m, 1 H, 14-H); 4.71 (m, 1 H, 4-H); 7.14 – 7.21 (sh, 8-H, NH_a); 7.22 – 7.29 (sh, 3 H, 7-H, 9-H); 7.39 (d, $^3J_{\text{NHc},22} = 6.1$ Hz, 1 H, NH_c); 7.45 (d, $^3J_{\text{NHb},14} = 7.6$ Hz, 1 H, NH_b).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.0$ (q, C-24); -5.0 (q, C-17); -4.9 (q, C-17'); -4.7 (q, C-24'); 16.5 (q, C-12); 17.8 (s, C-25); 18.0 (s, C-18); 20.4 (q, C-23); 25.6 (q, C-26); 25.8 (q, C-19); 27.9 (q, C-1); 37.8 (t, C-5); 48.2 (d, C-11); 53.8 (d, C-4); 57.9 (d, C-21); 59.0 (d, C-14); 67.7 (d, C-22); 69.2 (d, C-15); 82.3 (s, C-2); 126.9 (d, C-9); 128.3 (d, C-7); 129.4 (d, C-8); 136.2 (s, C-6); 168.9 (s, C-3); 170.1 (s, C-10); 170.1 (s, C-20); 170.2 (s, C-13); 170.9 (s, C-27).

Diastereomer B

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.04$ (s, 3 H, 24-H); 0.07 (s, 3 H, 24'-H); 0.15 (s, 3 H, 17-H); 0.18 (s, 3 H, 17'-H); 0.86 (s, 9 H, 26-H); 0.94 (s, 9 H, 19-H); 1.07 (d, $^3J_{16,15} = 6.2$ Hz, 3 H, 16-H); 1.26 (d,

Experimenteller Teil

$^3J_{23,22} = 6.1$ Hz, 3 H, 23-H); 1.41 (s, 9 H, 1-H); 1.42 (m, 3 H, 12-H); 3.09 (m, 2 H, 5-H); 3.22 (q, $^3J_{11,12} = 7.2$ Hz, 1 H, 11-H); 4.19 (m, 1 H, 15-H); 4.33 (qd, $^3J_{22,23} = 6.4$ Hz, $^3J_{22,21} = 3.3$ Hz, 1 H, 22-H); 4.40 (m, 1 H, 21-H); 4.53 (m, 1 H, 14-H); 4.71 (m, 1 H, 4-H); 7.14 – 7.21 (sh, 8-H, NH_a); 7.22 – 7.29 (sh, 3 H, 7-H, 9-H); 7.39 (d, $^3J_{\text{NHc},21} = 6.1$ Hz, 1 H, NH_c); 7.48 (d, $^3J_{\text{NHb},14} = 7.3$ Hz, 1 H, NH_b).

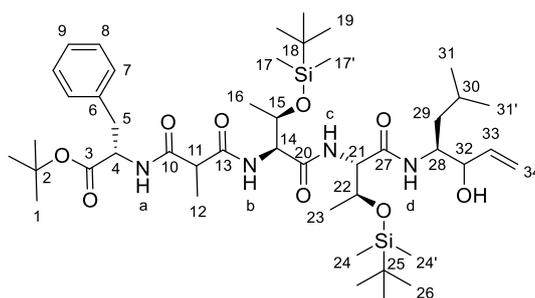
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.0$ (q, C-24); -5.0 (q, C-17); -4.9 (q, C-17'); -4.7 (q, C-24'); 16.2 (q, C-12); 17.7 (s, C-25); 17.8 (s, C-18); 20.4 (q, C-23); 25.6 (q, C-26); 25.8 (q, C-19); 27.9 (q, C-1); 37.9 (t, C-5); 48.1 (d, C-11); 53.8 (d, C-4); 57.9 (d, C-21); 59.0 (d, C-14); 67.6 (d, C-22); 69.3 (d, C-15); 82.3 (s, C-2); 126.9 (d, C-9); 128.3 (d, C-7); 129.5 (d, C-8); 136.2 (s, C-6); 169.0 (s, C-3); 170.0 (s, C-10); 170.1 (s, C-20); 170.2 (s, C-13); 170.9 (s, C-27).

HRMS: für $\text{C}_{37}\text{H}_{66}\text{N}_3\text{O}_9\text{Si}_2^+$ (M+H)⁺: berechnet: 752.4332 gefunden: 752.3496

(4S)-[N-(3-(*O*-(*tert*-Butyl)-*L*-phenylalanyl)-2-methyl-1,3-dioxopropyl)-*O*-(dimethyl-*tert*-butylsilyl)-*L*-threonyl]-*O*-(dimethyl-*tert*-butylsilyl)-*L*-allo-threonyl]-4-amino-6-methyl-1-hepten-3-ol (**51**)

Gemäß AAV 3 wurden 37 mg des Hydrochlorids **37** (205 μmol , 1.0 Äq.) in 2.05 mL abs DCM gelöst und nacheinander 154 mg der Säure **50** (205 μmol , 1.0 Äq.), 63 mg EDC (327 μmol , 1.6 Äq.), 52 mg HOBt (327 μmol , 1.6 Äq.) und 91 μL NMM (84 mg, 818 μmol , 4.0 Äq.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 18 h bei RT gerührt und aufgearbeitet. Nach der Reinigung mittels UP-Flashchromatographie wurden 139 mg des Allylkohols **51** (158 μmol , 77 % d.Th.) als farbloses Harz erhalten.

$R_f = 0.24$ (PE:EE 1:1)



51

Gemisch aus 4 Diastereomeren (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.04 - 0.19$ (sh, 12 H, 17-H, 17'-H, 24-H, 24'-H); 0.86 – 0.96 (sh, 24 H, 19-H, 26-H, 31-H, 31'-H); 1.04 – 1.22 (sh, 6 H, 16-H, 23-H); 1.39 – 1.50 (sh, 14 H, 1-H, 12-H

Experimenteller Teil

29-H); 1.62 (m, 1 H, 30-H); 3.11 (m, 2 H, 5-H); 3.22 (m, 1 H, 11-H); 4.05 (m, 1 H, 28-H); 4.13 (m, 1 H, 33-H); 4.17 – 4.47 (sh, 4 H, 14-H, 15-H, 21-H 22-H); 4.69 (m, 1 H, 4-H); 5.11 – 5.36 (sh, 2 H, 35-H_{cis}, 35-H_{trans}); 5.84 (m, 1 H, 34-H); 6.29 (m, 1 H, NH_d); 6.75 (m, 1 H, NH_a); 6.93 – 7.20 (sh, 3 H, 8-H, NH_c); 7.22 – 7.65 (sh, 4 H, 7- H, 9-H, NH_b).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = - 4.8 (q, C-24); - 4.7 (q, C-17); - 4.6 (q, C-17'); - 3.6 (q, C-24'); 16.3 (q, C-12); 17.9 (s, C-25); 18.0 (s, C-18); 19.7 (q, C-16); 19.9 (q, C-23); 22.0 (q, C-31); 23.2 (q, C-31'); 24.6 (d, C-30); 25.8 (q, C-26); 25.8 (q, C-19); 27.9 (q, C-1); 37.8 (t, C-5); 40.5 (d, C-29); 47.9 (d, C-11); 52.0 (d, C-28); 53.8 (d, C-4); 59.8 (d, C-21); 60.2 (d, C-14); 67.4 (d, C-15); 67.9 (d, C-22); 74.9 (d, C-33); 82.7 (s, C-2); 116.3 (t, C-35); 127.1 (d, C-9); 128.4 (d, C-7); 129.4 (d, C-8); 135.9 (s, C-6); 138.2 (d, C-34); 169.6 (s, C-27); 170.1 (s, C-3); 170.2 (s, C-20); 170.4 (s, C-10); 171.4 (s, C-13).

HRMS: für C₄₅H₈₁N₄O₉Si₂⁺ (M+H)⁺: berechnet: 877.5537 gefunden: 877.5548

(4S)-[N-(3-(O-(tert-Butyl)-L-phenylalanyl)-2-methyl-1,3-dioxopropyl)-O-(dimethyl-tert-butylsilyl)-L-threonyl-O-(dimethyl-tert-butylsilyl)-L-allo-threonyl]-4-amino-1,2-epoxy-6-methylheptan-3-ol (52)

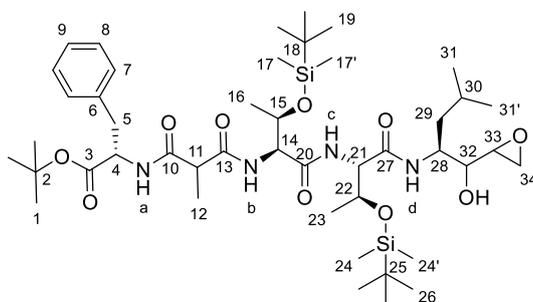
DMDO-Synthese:

Das verwendete DMDO wurde analog der Synthese von Verbindung **41** frisch synthetisiert.

Epoxidierung mit DMDO:

22.1 mg des Allylalkohols **51** (25.2 μmol, 1.0 Äq.) wurden in 872 μL einer 61.0 mM DMDO-Lösung (53.3 μmol, 2.0 Äq.) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Die Reaktion wurde über Nacht auf RT erwärmt und das Lösungsmittel anschließend am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde mittels UP-Flashchromatographie gereinigt, wodurch 12.9 mg des Epoxyalkohols **52** (14.4 μmol, 57 % d.Th.) als farbloses Harz erhalten wurde.

R_f = 0.23 (PE:EE 1:1)



52

Experimenteller Teil

Gemisch aus 8 Diastereomeren

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.00 – 0.19 (sh, 12 H, 17-H, 17'-H, 24-H, 24'-H); 0.84 – 0.94 (sh, 24 H, 19-H, 26-H, 31-H, 31'-H); 1.11 (m, 3 H, 16-H); 1.19 (m, 3 H, 23-H); 1.40 – 1.47 (sh, 13 H, 1-H, 12-H, 29-H_a); 1.52 – 1.73 (sh, 2 H, 29-H_b, 30-H); 1.85 (br.s, 1 H, OH); 2.62 – 3.14 (sh, 2 H, 34-H_{cis}, 34-H_{trans}); 2.95 – 3.14 (sh, 3 H, 5-H, 33-H); 3.21 (m, 1 H, 11-H); 3.54 (m, 1 H, 32-H); 4.07 – 4.51 (sh, 5 H, 14-H, 15-H, 21-H, 22-H, 28-H); 4.69 (m, 1 H, 4-H); 6.35 – 7.01 (sh, 2 H, NH_a, NH_d); 7.01 – 7.71 (sh, 2 H, NH_b, NH_c); 7.15 (m, 2 H, 8-H); 7.20 – 7.32 (sh, 3 H, 7-H, 9-H).

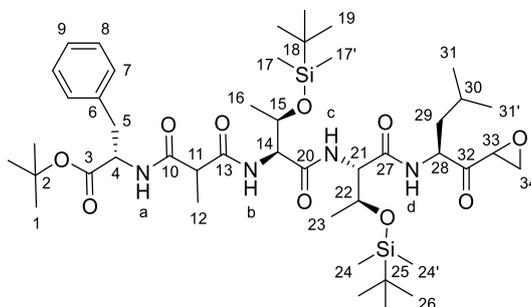
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = – 4.8 (q, C-24); – 4.7 (q, C-17); – 4.7 (q, C-17'); – 4.6 (q, C-24'); 16.0 (q, C-12); 17.9 (s, C-25); 18.0 (s, C-18); 19.9 (q, C-16); 20.0 (q, C-23); 21.8 (q, C-31); 23.2 (q, C-31'); 24.6 (d, C-30); 25.8 (q, C-26); 25.8 (q, C-19); 27.9 (q, C-1); 37.8 (t, C-5); 40.5 (t, C-29); 44.4 (t, C-34); 47.7 (d, C-11); 50.0 (d, C-28); 52.8 (d, C-33); 53.9 (d, C-4); 59.7 (d, C-21); 60.1 (d, C-14); 67.4 (d, C-15); 67.9 (d, C-22); 72.0 (d, C-32); 82.7 (s, C-2); 127.1 (d, C-9); 128.4 (d, C-7); 129.4 (d, C-8); 135.9 (s, C-6); 169.9 (s, C-27); 170.1 (s, C-3); 170.2 (s, C-10); 170.2 (s, C-20); 171.6 (s, C-13).

HRMS: für C₄₅H₈₁N₄O₁₀Si₂⁺ (M+H)⁺: berechnet: 893.5486 gefunden: 893.5496

(2S)-[N-(3-(O-(tert-Butyl)-L-phenylalanyl)-2-methyl-1,3-dioxopropyl)-O-(dimethyl-tert-butylsilyl)-L-threonyl-O-(dimethyl-tert-butylsilyl)-L-allo-threonyl]-2-amino-1',2'-epoxy-4-methylpenton (**53**)

Gemäß AAV 4 wurden 10.0 mg von Epoxid **52** (11.2 μmol, 1.0 Äq.) in 224 μL abs DCM gelöst und 7.34 mg DMP (17.3 mmol, 1.5 Äq.), welches in 1-2 Tropfen abs. DCM gelöst wurde, hinzugegeben. Nachdem das Reaktionsgemisch über Nacht von 0 °C auf RT erwärmt wurde, erfolgte die Aufarbeitung sowie die Reinigung mittels UP-Flashchromatographie. Es wurden 8.3 mg des Epoxyketons **53** (9.30 μmol, 83 % d.Th.) als farbloses Harz erhalten.

R_f = 0.36 (PE:EE 1:1)



53

Experimenteller Teil

Hauptdiastereomer

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.04 – 0.18 (sh, 12 H, 17-H, 17'-H, 24-H, 24'-H); 0.82 – 0.96 (sh, 24 H, 19-H, 26-H, 31-H, 31'-H); 1.08 – 1.19 (sh, 6 H, 16-H, 23-H); 1.39 – 1.51 (sh, 13 H, 1-H, 12-H, 29-H_a); 1.55 – 1.67 (sh, 2 H, 29-H_b, 30-H); 2.87 (m, 1 H, 34-H_a); 2.98 (m, 1 H, 34-H_b); 3.08 (m, 2 H, 5-H); 3.19 (m, 1 H, 11-H); 3.66 (m, 1 H, 33-H); 4.11 – 4.45 (sh, 5 H, 14-H, 15-H, 21-H, 22-H, 28-H); 4.60 – 4.89 (sh, 1 H, 4-H); 6.62 – 6.94 (sh, 2 H, NH_a, NH_d); 7.16 (m, 2 H, 8-H); 7.16 – 7.48 (sh, 2 H, NH_b, NH_c); 7.24 – 7.33 (sh, 3 H, 7-H, 9-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = – 4.8 (q, C-24); – 4,8 (q, C-17); – 4.7 (q, C-17'); – 4.6 (s, C-24'); 15.8 (q, C-12); 17.9 (s, C-24); 17.9 (s, C-18); 20.2 (q, C-16); 20.0 (q, C-23); 21.7 (q, C-31); 23.3 (q, C-31'); 24.6 (d, C-30); 25.8 (q, C-26); 25.8 (q, C-19); 27.9 (q, C-1); 37.7 (t, C-5); 40.0 (t, C-29); 46.5 (t, C-34); 48.0 (d, C-11); 50.8 (d, C-33); 53.9 (d, C-4); 55.1 (d, C-28); 59.1 (d, C-21); 59.6 (d, C-14); 68.6 (d, C-22); 67.4 (d, C-15); 82.5 (s, C-2); 127.0 (d, C-9); 128.4 (d, C-7); 129.4 (d, C-8); 136.1 (s, C-6); 169.6 (s, C-27); 170.1 (s, C-3); 170.2 (s, C-10); 170.2 (s, C-20); 171.1 (s, C-13); 205.9 (s, C-32).

Nebendiastereomere

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.04 – 0.18 (sh, 12 H, 17-H, 17'-H, 24-H, 24'-H); 0.82 – 0.96 (sh, 24 H, 19-H, 26-H, 31-H, 31'-H); 1.08 – 1.19 (sh, 6 H, 16-H, 23-H); 1.39 – 1.51 (sh, 1-H, 12-H, 29-H_a); 1.55 – 1.67 (sh, 2 H, 29-H_b, 30-H); 3.02 – 3.15 (sh, 1 H, 34-H_{cis}, 34-H_{trans}); 3.08 (m, 2 H, 5-H); 3.19 (m, 1 H, 11-H); 3.54 (m, 1 H, 33-H); 4.11 – 4.45 (sh, 5 H, 14-H, 15-H, 21-H, 22-H, 28-H); 4.60 – 4.89 (sh, 1 H, 4-H); 6.62 – 6.94 (sh, 2 H, NH_a, NH_d); 7.16 (m, 2 H, 8-H); 7.16 – 7.48 (sh, 2 H, NH_b, NH_c); 7.24 – 7.33 (sh, 3 H, 7-H, 9-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = – 4.8 (q, C-24); – 4,8 (q, C-17); – 4.7 (q, C-17'); – 4.6 (s, C-24'); 16.1 (q, C-12); 18.0 (s, C-25); 18.0 (s, C-18); 20.1 (q, C-16); 20.2 (q, C-23); 21.4 (q, C-31); 23.3 (q, C-31'); 24.8 (d, C-30); 25.8 (q, C-26); 25.8 (q, C-19); 27.9 (q, C-1); 37.8 (t, C-5); 40.4 (t, C-29); 46.6 (t, C-34); 47.9 (d, C-11); 51.3 (d, C-28); 50.8 (d, C-33); 53.8 (d, C-4); 58.7 (d, C-21); 59.8 (d, C-14); 68.4 (d, C-22); 67.4 (d, C-15); 82.6 (s, C-2); 127.0 (d, C-9); 128.4 (d, C-7); 129.4 (d, C-8); 136.0 (s, C-6); 169.7 (s, C-27); 170.1 (s, C-3); 170.2 (s, C-10); 170.2 (s, C-20); 171.2 (s, C-13); 205.9 (s, C-32).

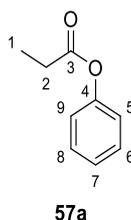
HRMS: für C₄₅H₇₉N₄O₁₀Si₂⁺ (M+H)⁺: berechnet: 891.5329 gefunden: 891.5338

Propansäurephenylester (57a)

Gemäß AAV 5 wurden 965 μ l Phenol (694 mg, 7.37 mmol, 1.0 Äq.) und 1.02 g Propansäurechlorid (11.1 mmol, 1.5 Äq.) 15 min. unter Rückfluss erhitzt. Nachdem das Gemisch abgekühlt war erfolgte die Aufarbeitung und es wurden 1.01 g Produkt **57a** (6.70 mmol, 91 % d. Th.) als farblose Flüssigkeit erhalten.

R_f = 0.54 (PE:EE 7:3)

Experimenteller Teil



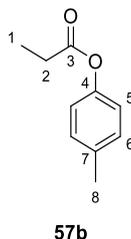
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.28 (t, ³J_{1,2} = 7.5 Hz, 3 H, 1-H); 2.61 (q, ³J_{2,1} = 7.5 Hz, 2 H, 2-H); 7.08 – 7.11 (sh, 2 H, 5-H, 9-H); 7.23 (dddd, ³J_{7,6} = 7.4 Hz, ³J_{7,8} = 7.4 Hz, ⁴J_{7,5} = 1.0 Hz, ⁴J_{7,9} = 1.0 Hz, 1 H, 7-H); 7.38 (ddd, ³J_{6,5} = 8.0 Hz, ³J_{6,7} = 8.0 Hz, ⁴J_{6,8} = 2.1 Hz, 1 H, 6-H); 7.40 (ddd, ³J_{8,9} = 8.0 Hz, ³J_{8,7} = 8.0 Hz, ⁴J_{8,6} = 2.0 Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 9.1 (q, C-1); 27.7 (t, C-2); 121.5 (d, C-5, C-9); 125.7 (d, C-7); 129.4 (d, C-6, C-8); 150.8 (s, C-4); 172.9 (s, C-3).

Propansäure-(p-methylphenyl)ester (**57b**)

Gemäß AAV 5 wurden 4.85 ml p-Cresol (5.00 g, 46.2 mmol, 1.0 Äq.) und 6.06 Propansäurechlorid (6.42 g, 69.4 mmol, 1.5 Äq.) 15 min. unter Rückfluss erhitzt. Nachdem das Gemisch abgekühlt war erfolgte die Aufarbeitung und es wurden 7.47 g Produkt **57b** (45.5 mmol, 98 % d. Th.) als rosa Flüssigkeit erhalten.

R_f = 0.54 (PE:EE 7:3)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.28 (t, ³J_{1,2} = 7.5 Hz, 3 H, 1-H); 2.35 (s, 3 H, 8-H); 2.59 (q, ³J_{2,1} = 7.5 Hz, 2 H, 2-H); 6.97 (d, ³J_{5,6} = 8.5 Hz, 2 H, 5-H); 7.18 (d, ³J_{6,5} = 8.3 Hz, 2 H, 6-H).

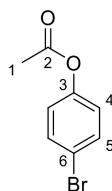
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 9.1 (q, C-1); 20.8 (q, C-8); 27.7 (t, C-2); 121.2 (d, C-5); 129.9 (d, C-6); 135.3 (s, C-7); 148.6 (s, C-4); 173.1 (s, C-3).

Ethansäure-p-Bromphenylester (**57c**)

Gemäß AAV 5 wurden 4.83 g p-Bromphenol (27.9 mmol, 1.0 Äq.) und 3.58 ml Acetylchlorid (3.94 mg, 50.2 mmol, 1.5 Äq.) 15 min. unter Rückfluss erhitzt. Nachdem das Gemisch abgekühlt war erfolgte die Aufarbeitung und es wurden 5.56 g Produkt **57c** (25.9 mmol, 93 % d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

Experimenteller Teil

$R_f = 0.40$ (PE:EE 7:3)



57c

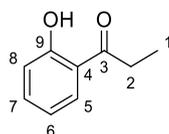
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.30$ (s, 3 H, 1-H); 6.99 (d, $^3J_{4,5} = 8.93$ Hz, 2 H, 4-H); 7.50 (d, $^3J_{5,4} = 8.93$ Hz, 2 H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.1$ (q, C-1); 118.9 (s, C-6); 123.4 (d, C-4); 132.5 (d, C-5); 149.7 (s, C-3); 169.1 (s, C-2).

***o*-Hydroxyphenylethylketon (58a)**

Gemäß AAV 6 wurde zu 5.7 g Propansäurephenylester (38.0 mmol, 1.0 Äq.) 7.59 g Aluminiumchlorid (56.9 mmol, 1.5 Äq.) gegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei 110 °C gerührt. Nach dem Abkühlen der glasig, braunen Masse erfolgte die Aufarbeitung, sodass 2.10 g Produkt **58a** (14.0 mmol, 37 % d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurden.

$R_f = 0.49$ (PE:EE 8:2)



58a

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.26$ (t, $^3J_{1,2} = 7.3$ Hz, 3 H, 1-H); 3.05 (q, $^3J_{2,1} = 7.3$ Hz, 2 H, 2-H); 6.90 (ddd, $^3J_{6,5} = 7.8$ Hz, $^3J_{6,7} = 7.5$ Hz, $^4J_{6,8} = 1.0$ Hz, 1 H, 6-H); 6.99 (dd, $^3J_{8,7} = 8.3$ Hz, $^4J_{8,6} = 0.8$ Hz, 1 H, 8-H); 7.47 (ddd, $^3J_{7,8} = 7.8$ Hz, $^3J_{7,6} = 7.8$ Hz, $^4J_{7,5} = 1.0$ Hz, 1 H, 7-H); 7.78 (dd, $^3J_{5,6} = 8.0$ Hz, $^4J_{5,7} = 1.5$ Hz, 1 H, 5-H); 12.36 (s, 1 H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.2$ (q, C-1); 31.5 (t, C-2); 118.5 (d, C-8); 118.8 (d, C-6); 119.2 (s, C-4); 129.8 (d, C-5); 136.1 (d, C-7); 162.4 (s, C-9); 207.1 (s, C-3).

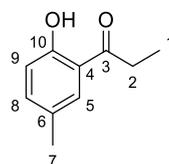
Ethyl-(*o*-hydroxy-*m*-methylphenyl)keton (58b)

Gemäß AAV 6 wurde zu 3.65 g Propansäurephenylester (22.2 mmol, 1.0 Äq.) 4.45 g Aluminiumchlorid (33.3 mmol, 1.5 Äq.) gegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei 110 °C gerührt. Nach dem Abkühlen

Experimenteller Teil

der glasig, braunen Masse erfolgte die Aufarbeitung, sodass 2,92 g Produkt **58b** (17.8 mmol, 80 % d. Th.) als gelbes Öl erhalten wurden.

$R_f = 0.49$ (PE:EE 8:2)



58b

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.25$ (t, $^3J_{1,2} = 7.3$ Hz, 3 H, 1-H); 2.32 (s, 3 H, 7-H); 3.04 (q, $^3J_{2,1} = 7.3$ Hz, 2 H, 2-H); 6.90 (d, $^3J_{9,8} = 8.5$ Hz, 1 H, 9-H); 7.29 (dd, $^3J_{8,9} = 8.3$ Hz, $^4J_{8,5} = 2.0$ Hz, 1 H, 8-H); 7.75 (d, $^4J_{5,8} = 1.5$ Hz, 5-H); 12.19 (s, 1 H, OH).

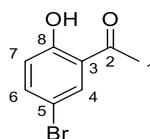
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.2$ (q, C-1); 20.5 (q, C-7); 31.5 (t, C-2); 118.2 (d, C-9); 118.9 (s, C-4); 127.9 (s, C-6); 129.5 (d, C-5); 137.2 (d, C-8); 160.2 (s, C-10); 207.0 (s, C-3).

(*o*-Hydroxy-*m*-bromphenyl)methylketon (**58c**)

Gemäß AAV 6 wurde zu 5.56 g Ethansäurephenylester (25.9 mmol, 1.0 Äq.) 6.20 g Aluminiumchlorid (46.5 mmol, 1.5 Äq.) gegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei 110 °C gerührt. Nach dem Abkühlen der glasig, braunen Masse erfolgte die Aufarbeitung, sodass 4.77 g Produkt **58c** (22.2 mmol, 86 % d. Th.) als gelber Feststoff erhalten wurden.

$R_f = 0.49$ (PE:EE 8:2)

Schmelzpunkt: 52 °C [Lit.: 56 °C]^[154]



58c

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.64$ (s, 3 H, 1-H); 6.90 (d, $^3J_{7,6} = 8.93$ Hz, 1 H, 7-H); 7.56 (dd, $^3J_{6,7} = 8.87$ Hz, $^4J_{6,4} = 2.39$ Hz, 1 H, 4-H); 7.84 (d, $^4J_{4,6} = 2.45$ Hz, 1 H, 4-H); 12.17 (s, 1 H, OH).

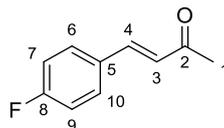
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 26.7$ (q, C-1); 110.4 (s, C-5); 120.5 (d, C-7); 120.9 (s, C-3); 132.9 (d, C-4); 139.1 (d, C-6); 161.3 (s, C-8); 203.5 (s, C-2).

Experimenteller Teil

(*E*)-*p*-Fluorphenylallylmethylketon (**60a**)

Zu 691 μ l 4-Fluorobenzaldehyd (800 mg, 6.45 mmol, 1.0 Äq.) in 12.9 ml abs. Toluol wurden 2.64 g des Phosphor-Yliden **1** (7.73 mmol, 1.2 Äq.) gegeben und das Reaktionsgemisch 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (PE:EE 9:1, 8:2), sodass 1.02 g des Ketons **60a** (6.20 mmol, 96 % d. Th.) als gelbes Öl erhalten wurden.

R_f = 0.36 (PE:EE 7:3)



60a

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.38 (s, 3 H, 1-H); 6.66 (d, $^3J_{3,4}$ = 16.3 Hz, 1 H, 3-H); 7.09 (d, $^3J_{7,6}$ = 8.6 Hz, 1 H, 7-H); 7.11 (d, $^3J_{9,10}$ = 8.7 Hz, 1 H, 9-H); 7.49 (d, $^3J_{4,3}$ = 16.3 Hz, 1 H, 4-H); 7.54 (d, $^3J_{6,7}$ = 8.6 Hz, 1 H, 6-H); 7.55 (d, $^3J_{10,9}$ = 8.7 Hz, 1 H, 10-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 27.6 (q, C-1); 116.0 (d, C-7); 116.3 (d, C-9); 126.8 (d, C-3); 130.1 (d, C-6); 130.2 (d, C-10); 130.6 (s, C-5); 142.0 (d, C-4); 165.3 (s, C-8); 198.1 (s, C-2).

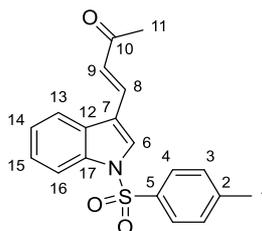
$^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CFCl_3): δ = -109.4 (8-F).

(*E*)-Methyl-(*N*-Tosyl-indolylallyl)keton (**60b**)

Zu 343 mg *N*-Tosylindol-3-aldehyd (1.15 mmol, 1.0 Äq.) in 2.29 ml abs. Toluol wurden 437 mg des Phosphor-Yliden **1** (1.37 mmol, 1.2 Äq.) gegeben und das Reaktionsgemisch 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (PE:EE 8:2, 7:3), sodass 390 mg des Ketons **60b** (1.15 mmol, 100 % d. Th.) als gelber Feststoff erhalten wurden.

R_f = 0.30 (PE:EE 7:3)

Schmelzpunkt: 87 °C [Lit.: 117 °C]^[155]



60b

Experimenteller Teil

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.36 (s, 3 H, 11-H); 2.39 (s, 3 H, 1-H); 6.83 (d, ³J_{9,8} = 16.4 Hz, 1 H, 9-H); 7.26 (d, ³J_{3,4} = 8.0 Hz, 2 H, 3-H); 7.34 (ddd, ³J_{14,13} = 7.6 Hz, ³J_{14,15} = 7.6 Hz, ⁴J_{14,16} = 1.0 Hz, 1 H, 14-H); 7.40 (ddd, ³J_{15,16} = 7.8 Hz, ³J_{15,14} = 7.8 Hz, ⁴J_{15,13} = 1.1 Hz, 1 H, 15-H); 7.64 (d, ³J_{8,9} = 16.4 Hz, 1 H, 8-H); 7.81 (d, ³J_{4,3} = 8.4 Hz, 2 H, 4-H); 7.82 (d, ³J_{16,15} = 6.7 Hz, 1 H, 16-H); 7.89 (s, 1 H, 8-H); 8.01 (d, ³J_{13,14} = 8.3 Hz, 1 H, 13-H).

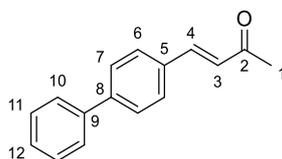
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.6 (q, C-11); 27.6 (q, C-1); 113.8 (d, C-13); 118.1 (d, C-7); 120.7 (s, C-16); 124.1 (d, C-14); 125.6 (d, C-15); 127.0 (d, C-4); 127.2 (d, C-9); 128.0 (d, C-12); 128.7 (d, C-6); 130.1 (d, C-3); 134.4 (d, C-8); 134.7 (s, C-5); 135.6 (s, C-17); 145.6 (s, C-2); 198.1 (s, C-10).

(*E*)-Methyl-([1,1']-bi-phenylallyl)keton (**60c**)

Zu 1.00 g [1,1']-Bi-phenyl-4-carbaldehyd (5.49 mmol, 1.0 Äq.) in 11.0 ml abs. Toluol wurden 2.10 g des Phosphor-Yliden **1** (6.59 mmol, 1.2 Äq.) gegeben und das Reaktionsgemisch 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (PE:EE 8:2, 7:3), sodass 1.20 g des Ketons **60c** (5.39 mmol, 98 % d. Th.) als weiße Kristalle erhalten wurden.

R_f = 0.30 (PE:EE 7:3)

Schmelzpunkt: 133 °C [Lit.: 134 °C]^[156]



60c

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.42 (s, 3 H, 1-H); 6.77 (d, ³J_{3,4} = 16.3 Hz, 1 H, 3-H); 7.39 (dd, ³J_{12,11} = 7.3 Hz, 1 H, 12-H); 7.45 – 7.49 (m, 2 H, 11-H); 7.62 – 7.67 (sh, 6 H, 6-H, 7-H, 10-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 27.6 (q, C-1); 127.0 (d, C-3); 127.0 (d, C-6); 127.6 (d, C-7); 127.9 (d, C-12); 128.8 (d, C-10); 128.9 (d, C-11); 133.4 (s, C-5); 140.0 (s, C-8); 142.9 (d, C-4); 143.3 (s, C-9); 198.3 (s, C-2).

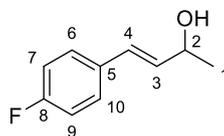
(*E*)-4-(*p*-Fluorphenyl)but-3-en-2-ol (**61a**)

1.15 g *p*-Fluorphenylallylmethylketon **60a** (7.03 mmol, 1.0 Äq.) wurden in 11.7 ml DCM gelöst und auf 0 °C gekühlt. Der Lösung wurden 2.88 g Cer(III)chlorid-Heptahydrat (7.73 mmol, 1.1 Äq.) gelöst in 15.3 ml Methanol und 293 mg Natriumborhydrid (7.73 mmol, 1.1 Äq.) langsam hinzugegeben. Das Eisbad wurde entfernt, das Reaktionsgemisch 10 min. bei RT gerührt und anschließend mit Wasser

Experimenteller Teil

gequencht. Die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Es wurden 1.17 g Alkohol **61a** (7.03 mmol, 100 % d. Th.) als gelbes Öl erhalten.

$R_f = 0.25$ (PE:EE 7:3)



61a

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.38$ (d, $^3J_{1,2} = 6.4$ Hz, 3 H, 1-H); 1.58 (br.s, 1 H, OH); 4.49 (ddq, $^3J_{2,1} = 6.4$ Hz, $^3J_{2,3} = 6.3$ Hz, $^4J_{2,4} = 0.7$ Hz, 1 H, 2-H); 6.19 (dd, $^3J_{3,4} = 15.9$ Hz, $^3J_{3,2} = 6.4$ Hz, 1 H, 3-H); 6.54 (d, $^3J_{4,3} = 15.9$ Hz, 1 H, 4-H); 7.00 (d, $^3J_{7,6} = 8.7$ Hz, 1 H, 7-H); 7.03 (d, $^3J_{9,10} = 8.7$ Hz, 1 H, 9-H); 7.35 (d, $^3J_{6,7} = 8.6$ Hz, 1 H, 6-H); 7.36 (d, $^3J_{10,9} = 8.6$ Hz, 1 H, 10-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.5$ (q, C-1); 68.9 (d, C-2); 115.4 (d, C-7); 115.6 (d, C-9); 125.6 (d, C-3); 127.9 (d, C-4); 128.0 (d, C-6); 128.3 (d, C-10); 133.3 (s, C-7); 163.6 (s, C-8).

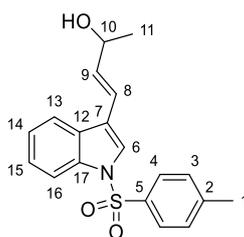
$^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CFCl_3): $\delta = -114.8$ (8-F).

(E)-4-(N-Tosylindolyl)but-3-en-2-ol (**61b**)

430 mg Methyl-(N-Tosyl-indolyl)keton **60b** (1.27 mmol, 1.0 Äq.) wurden in einem Gemisch aus 1.4 ml DCM und 2.5 ml MeOH gelöst und auf 0 °C gekühlt. Der Lösung wurden 519 mg Cer(III)chlorid-Heptahydrat (1.39 mmol, 1.1 Äq.) gelöst in 1.87 ml Methanol und 53 mg Natriumborhydrid (1.39 mmol, 1.1 Äq.) langsam hinzugegeben. Das Eisbad wurde entfernt, das Reaktionsgemisch 10 min. bei RT gerührt und anschließend mit Wasser gequencht. Die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Es wurden 436 mg Alkohol **61b** (1.27 mmol, 100 % d. Th.) als gelber Feststoff erhalten.

$R_f = 0.27$ (PE:EE 7:3)

Schmelzpunkt: 155 °C



61b

Experimenteller Teil

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.41 (d, ³J_{11,10} = 6.4 Hz, 3 H, 11-H); 1.63 (br.s., 1 H, OH); 2.34 (s, 3 H, 1-H); 4.51 (dq, ³J_{10,9} = 6.2 Hz, ³J_{10,11} = 6.1 Hz, 1 H, 10-H); 6.34 (dd, ³J_{9,8} = 16.1 Hz, ³J_{9,10} = 6.3 Hz, 1 H, 9-H); 6.65 (d, ³J_{8,9} = 16.0 Hz, 1 H, 8-H); 7.21 (d, ³J_{3,4} = 8.1 Hz, 2 H, 3-H); 7.28 (ddd, ³J_{15,16} = 7.5 Hz, ³J_{15,14} = 7.5 Hz, ²J_{15,13} = 1.0 Hz, 1 H, 15-H); 7.34 (ddd, ³J_{14,13} = 7.8 Hz, ³J_{14,15} = 7.8 Hz, ²J_{14,16} = 1.1 Hz, 1 H, 14-H); 7.59 (s, 1 H, 6-H); 7.23 (d, ³J_{16,15} = 7.8 Hz, 1 H, 16-H); 7.76 (d, ³J_{4,3} = 8.3 Hz, 2 H, 4-H); 8.00 (d, ³J_{13,14} = 8.2 Hz, 1 H, 13-H).

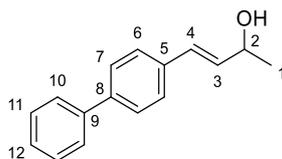
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.6 (q, C-1); 23.5 (q, C-11); 69.2 (d, C-10); 113.8 (d, C-13); 119.9 (s, C-7); 120.0 (d, C-8); 120.3 (d, C-16); 123.5 (d, C-15); 124.0 (d, C-6); 124.9 (d, C-14); 126.8 (d, C-4); 129.0 (s, C-12); 129.9 (d, C-3); 134.8 (d, C-9); 135.1 (s, C-5); 135.5 (s, C-17); 145.0 (s, C-2).

(*E*)-4-([1,1']-bi-phenyl)but-3-en-2-ol (**61c**)

1.18 g Methyl-([1,1']-bi-phenylallyl)keton **60c** (5.30 mmol, 1.0 Äq.) wurden in 8.84 ml DCM gelöst und auf 0 °C gekühlt. Der Lösung wurden 2.20 g Cer(III)chlorid-Heptahydrat (5.83 mmol, 1.1 Äq.) gelöst in 11.5 ml Methanol und 225 mg Natriumborhydrid (5.83 mmol, 1.1 Äq.) langsam hinzugegeben. Das Eisbad wurde entfernt, das Reaktionsgemisch 10 min. bei RT gerührt und anschließend mit Wasser gequenchet. Die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Es wurden 1.19 g Alkohol **61c** (5.30 mmol, 100 % d. Th.) als weißer Feststoff erhalten.

R_f = 0.21 (PE:EE 7:3)

Schmelzpunkt: 119 °C [Lit.: 145 °C]^[157]



61c

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.41 (d, ³J_{1,2} = 6.5 Hz, 3 H, 1-H); 1.64 (br.s., 1 H, OH); 4.53 (dq, ³J_{2,3} = 6.3 Hz, ³J_{2,1} = 6.3 Hz, 1 H, 2-H); 6.33 (dd, ³J_{3,4} = 16.0 Hz, ³J_{3,2} = 6.3 Hz, 1 H, 3-H); 6.63 (d, ³J_{4,3} = 15.9 Hz, 1 H, 4-H); 7.36 (dd, ³J_{12,11} = 7.3 Hz, 1 H, 12-H); 7.43 – 7.48 (sh, 4 H, 6-H, 11-H); 7.57 – 7.62 (sh, 4 H, 7-H, 10-H).

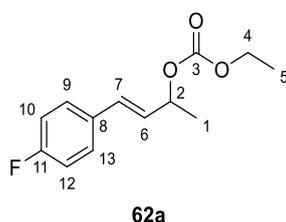
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 23.5 (q, C-1); 69.0 (d, C-2); 126.8 (d, C-6); 126.9 (d, C-10); 127.2 (d, C-7); 127.3 (d, C-12); 128.8 (d, C-11); 128.9 (d, C-4); 133.7 (d, C-3); 135.7 (s, C-5); 140.4 (s, C-8); 140.7 (s, C-9).

Experimenteller Teil

(*E*)-1-*p*-Fluorphenyl-1-buten-3-ylethylcarbonat (**62a**)

1.02 g 4-(*p*-Fluorphenyl)but-3-en-2-ol **61a** (6.14 mmol, 1.0 Äq.) sowie 1.24 ml Pyridin (1.22 g, 15.4 mmol, 2.5 Äq.) wurden in 24.6 ml abs. DCM gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu dem Gemisch wurden langsam 649 µl Chlorameisensäureethylester (733 mg, 6.76 mmol, 1.1 Äq.) getropft, das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch 16 h bei RT gerührt. Anschließend wurde mit 1 M KHSO₄ gequench und die wässrige Phase dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EE 9:1) gereinigt, sodass 1.36 g des Produktes **62a** (5.69 mmol, 93 % d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f = 0.55 (PE:EE 7:3)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.32 (t, ³J_{5,4} = 7.2 Hz, 3 H, 5-H); 1.48 (d, ³J_{1,2} = 6.5 Hz, 3 H, 1-H); 4.21 (q, ³J_{4,5} = 7.2 Hz, 2 H, 4-H); 5.36 (dq, ³J_{2,1} = 6.5 Hz, ³J_{2,6} = 6.5 Hz, 1 H, 2-H); 6.13 (dd, ³J_{6,7} = 16.0 Hz, ³J_{6,2} = 7.0 Hz, 1 H, 6-H); 6.62 (d, ³J_{7,6} = 15.9 Hz, 1 H, 7-H); 7.00 (d, ³J_{10,9} = 8.7 Hz, 1 H, 10-H); 7.03 (d, ³J_{13,14} = 8.7 Hz, 13-H); 7.35 (d, ³J_{9,10} = 8.6 Hz, 1 H, 9-H); 7.37 (d, ³J_{14,13} = 8.7 Hz, 1 H, 14-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.3 (q, C-5); 20.5 (q, C-1); 63.9 (t, C-4); 74.9 (d, C-2); 115.4 (d, C-10); 115.6 (d, C-13); 127.9 (d, C-6); 128.2 (d, C-9); 128.3 (d, C-14); 131.1 (d, C-7); 134.5 (s, C-8); 154.5 (s, C-3); 163.8 (s, C-11).

¹⁹F-NMR (376 MHz, CFC₃): δ = -114.0 (11-F).

HRMS: für C₁₃H₁₆O₃F⁺ (M+H)⁺: berechnet: 239.1039 gefunden: 239.1036

(*E*)-1-*N*-Tosylindolyl-1-buten-3-ylethylcarbonat (**62b**)

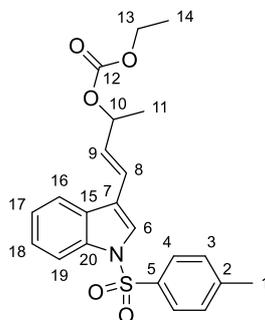
433 mg 4-(*N*-Tosylindolyl)but-3-en-2-ol **61b** (1.27 mmol, 1.0 Äq.) sowie 256 µl Pyridin (251 mg, 3.17 mmol, 2.5 Äq.) wurden in 5.1 ml abs. DCM gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu dem Gemisch wurden langsam 134 µl Chlorameisensäureethylester (151 mg, 1.49 mmol, 1.1 Äq.) getropft, das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch 16 h bei RT gerührt. Anschließend wurde mit 1 M KHSO₄ gequench und die wässrige Phase dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde

Experimenteller Teil

säulenchromatographisch (PE:EE 8:2, 7:3) gereinigt, sodass 459 mg des Produktes **62b** (1.11 mmol, 87 % d. Th.) als gelber Feststoff erhalten wurde.

$R_f = 0.41$ (PE:EE 7:3)

Schmelzpunkt: 115 °C



62b

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.33$ (t, $^3J_{14,13} = 7.2$ Hz, 3 H, 14-H); 1.50 (d, $^3J_{11,10} = 6.5$ Hz, 3 H, 11-H); 2.35 (s, 3 H, 1-H); 4.21 (q, $^3J_{13,14} = 7.2$ Hz, 2 H, 13-H); 5.38 (dq, $^3J_{10,11} = 6.6$ Hz, $^3J_{10,9} = 6.6$ Hz, 1 H, 10-H); 6.28 (dd, $^3J_{9,8} = 16.1$ Hz, $^3J_{9,10} = 7.1$ Hz, 1 H, 9-H); 6.73 (d, $^3J_{8,9} = 16.1$ Hz, 1 H, 8-H); 7.23 (d, $^3J_{3,4} = 8.3$ Hz, 2 H, 3-H); 7.28 (m, 1 H, 18-H); 7.35 (dd, $^3J_{17,16} = 7.7$ Hz, $^3J_{17,18} = 7.7$ Hz, 1 H, 17-H); 7.61 (s, 1 H, 6-H); 7.73 (d, $^3J_{19,18} = 7.6$ Hz, 1 H, 19-H); 7.77 (d, $^3J_{4,3} = 8.4$ Hz, 2 H, 4-H); 8.00 (d, $^3J_{16,17} = 8.3$ Hz, 1 H, 16-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 15.4$ (q, C-14); 21.6 (q, C-1); 21.7 (q, C-11); 63.7 (t, C-13); 76.6 (d, C-10); 113.7 (d, C-16); 119.9 (s, C-17); 120.4 (d, C-19); 121.3 (d, C-8); 123.5 (d, C-18); 123.9 (d, C-6); 124.9 (d, C-17); 126.8 (d, C-4); 129.0 (s, C-15); 129.9 (d, C-3); 133.5 (d, C-9); 135.1 (s, C-5); 135.5 (s, C-20); 145.0 (s, C-2).

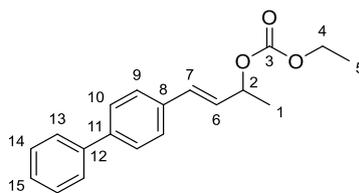
(E)-1-([1,1']-Bi-phenyl)-1-buten-3-ylethylcarbonat (62c)

1.18 g 4-([1,1']-bi-phenyl)but-3-en-2-ol **61c** (5.24 mmol, 1.0 Äq.) sowie 1.06 ml Pyridin (1.04 mg, 13.1 mmol, 2.5 Äq.) wurden in 21 ml abs. DCM gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu dem Gemisch wurden langsam 553 μ l Chlorameisensäureethylester (625 mg, 5.76 mmol, 1.1 Äq.) getropft, das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch 16 h bei RT gerührt. Anschließend wurde mit 1 M KHSO₄ gequench und die wässrige Phase dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EE 8:2) gereinigt, sodass 1.46 g des Produktes **62c** (4.93 mmol, 94 % d. Th.) als weißer Feststoff erhalten wurde.

$R_f = 0.55$ (PE:EE 7:3)

Schmelzpunkt: 88 °C

Experimenteller Teil



62c

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.34 (t, $^3J_{5,4}$ = 7.2 Hz, 3 H, 5-H); 1.50 (d, $^3J_{1,2}$ = 6.6 Hz, 3 H, 1-H); 4.22 (q, $^3J_{4,5}$ = 7.2 Hz, 2 H, 4-H); 5.41 (dq, $^3J_{2,6}$ = 6.6 Hz, $^3J_{2,1}$ = 6.6 Hz, 1 H, 2-H); 6.26 (dd, $^3J_{6,7}$ = 16.0 Hz, $^3J_{6,2}$ = 7.0 Hz, 1 H, 6-H); 6.70 (d, $^3J_{7,6}$ = 16.0 Hz, 1 H, 7-H); 7.36 (dd, $^3J_{15,14}$ = 7.3 Hz, 1 H, 15-H); 7.43 – 7.48 (sh, 4 H, 9-H, 14-H); 7.57 – 7.62 (sh, 4 H, 10-H, 13-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.3 (q, C-5); 20.5 (q, C-1); 63.8 (t, C-4); 75.0 (d, C-2); 126.9 (d, C-9); 127.1 (d, C-10); 127.2 (d, C-13); 127.4 (d, C-15); 128.2 (d, C-6); 128.8 (d, C-14); 131.7 (d, C-7); 135.2 (s, C-8); 140.6 (s, C-11); 140.8 (s, C-12); 154.5 (s, C-3).

HRMS: für C₁₉H₂₁O₃⁺ (M+H)⁺: berechnet: 297.1485 gefunden: 297.1476

(E)-1,2'-Chinolinyl-2-propen-3-ylethylcarbonat (66a)

Synthese des α,β -ungesättigten Methylesters:

Zu 323 mg Natriumhydrid (8.08 mmol, 1.1 Äq.) in 40.4 ml abs. THF wurden bei 0 °C langsam 1.19 ml Dimethoxyphosphorylessigsäuremethylester (1.50 g, 8.08 mmol, 1.1 Äq.) zugetropft und 15 min. bei 0 °C gerührt. Anschließend wurden 1.0 g p-Methoxybenzaldehyd (7.34 mmol, 1.0 Äq.) gelöst in 7.4 ml abs. THF zugetropft und die Suspension über 16 h von 0 °C auf RT erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde mit ges. NH₄Cl-Lösung gequenchet und die wässrige Phase zweimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Synthese des primären Alkohols:

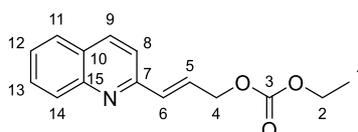
658 mg 3,2'-Chinolinyl-2-propensäuremethylester **64a** (3.09 mmol, 1.0 Äq.) wurden in 15.4 ml abs. DCM gelöst und auf -78 °C gekühlt. Zu der Lösung wurden 6.48 ml DIBAL-H in Hexan (6.48 mmol, 2.1 Äq., 1 M) getropft und das Reaktionsgemisch anschließend über 16 h von -78 °C auf RT erwärmt. Zu der Reaktionslösung wurde ges. Kalium-Natrium-Tartrat-Lösung gegeben und 1 h bei RT gerührt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Experimenteller Teil

Synthese des Carbonates:

Zu 572 mg 3,2'-Chinolinylnyl-2-propen-1-ol **65a** (3.09 mmol, 1.0 Äq.) gelöst in 7.7 ml abs DCM wurden bei 0 °C 275 µl Pyridin (269 mg, 3.40 mmol, 1.1 Äq.) und anschließend 326 µl Chlorameisensäureethylester (369 mg, 3.40 mmol, 1.1 Äq.) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei RT gerührt und anschließend mit ges. NH₄Cl-Lösung sowie ges. NaCl-Lösung gewaschen. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 307 mg Allylcarbonat **66a** (1.20 mmol, 38 % d. Th.) als braunes Harz erhalten.

$R_f = 0.32$ (PE:EE 7:3)



66a

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.35 (t, ³J_{1,2} = 7.15 Hz, 3 H, 1-H); 4.26 (q, ³J_{2,1} = 7.09 Hz, 2 H, 2-H); 4.92 (d, ³J_{4,5} = 5.38 Hz, 2 H, 4-H); 6.90 (dt, ³J_{5,4} = 5.5 Hz, ³J_{5,6} = 15.59 Hz, 1 H, 5-H); 6.99 (d, ³J_{6,5} = 16.1 Hz, 1 H, 6-H); 7.49 – 7.55 (sh, 2 H, 9-H, 12-H); 7.71 (dd, ³J_{13,12} = 7.64 Hz, ³J_{13,14} = 7.64 Hz, 1 H, 13-H); 7.79 (d, ³J_{11,12} = 8.07 Hz, 1 H, 11-H); 8.06 (d, ³J_{14,13} = 8.44 Hz, 1 H, 14-H); 8.12 (d, ³J_{9,8} = 8.44 Hz, 1 H, 9-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.3 (q, C-1); 64.2 (t, C-2); 67.4 (t, C-4); 119.2 (d, C-8); 126.42 (d, C-12); 127.5 (d, C-9); 128.9 (d, C-5); 129.3 (d, C-11); 129.8 (d, C-13); 133.9 (d, C-6); 136.5 (d, C-14); 148.1 (s, C-15); 154.8 (s, C-3); 155.0 (s, C-7).

Das Signal für C-10 konnte im ¹³C-NMR nicht gefunden werden.

HRMS: für C₁₅H₁₆O₃N⁺ (M+H)⁺: berechnet: 258.1125 gefunden: 258.1140

(E)-9-Anthracenyl-2-propen-3-ylethylcarbonat (**66a**)

Synthese des α,β-ungesättigten Methylesters:

Zu 213 mg Natriumhydrid (5.33 mmol, 1.1 Äq.) in 26.7 ml abs. THF wurden bei 0 °C langsam 787 µl Dimethoxyphosphorylessigsäuremethylester (991 mg, 5.33 mmol, 1.1 Äq.) zugetropft und 15 min. bei 0 °C gerührt. Anschließend wurden 1.0 g 9-Anthraldehyd (4.85 mmol, 1.0 Äq.) gelöst in 4.9 ml abs. THF zugetropft und die Suspension von 0 °C auf RT über 16 h erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde mit ges. NH₄Cl-Lösung gequenchet und die wässrige Phase zweimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Experimenteller Teil

Synthese des primären Alkohols:

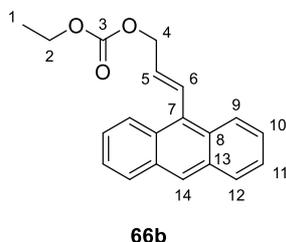
1.27 g 9-Anthracenyl-2-propensäuremethylester **64a** (4.85 mmol, 1.0 Äq.) wurden in 24.25 ml abs. DCM gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Zu der Lösung wurden 10.2 ml 1 M DIBAL-H in Hexan (10.2 mmol, 2.1 Äq.) getropft und das Reaktionsgemisch anschließend über 16 h von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf RT erwärmt. Zu der Reaktionslösung wurde ges. Kalium-Natrium-Tartrat-Lösung gegeben und 1 h bei RT gerührt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Synthese des Carbonates:

Zu 1.05 g 9-Anthracenyl-2-propen-1-ol **65a** (4.46 mmol, 1.0 Äq.) gelöst in 7.7 ml abs DCM wurden bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 397 μl Pyridin (388 mg, 4.91 mmol, 1.1 Äq.) und anschließend 472 μl Chlorameisensäureethylester (533 mg, 4.91 mmol, 1.1 Äq.) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei RT gerührt und anschließend mit ges. NH_4Cl -Lösung sowie ges. NaCl-Lösung gewaschen. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 1.33 g Allylcarbonat **66a** (4.33 mmol, 89 % d. Th.) als gelber Feststoff erhalten.

$R_f = 0.60$ (PE:EE 7:3)

Schmelzpunkt: $62\text{ }^{\circ}\text{C}$



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.39$ (t, $^3J_{1,2} = 7.15$ Hz, 3 H, 1-H); 4.31 (q, $^3J_{2,1} = 7.13$ Hz, 2 H, 2-H); 5.08 (dd, $^3J_{4,5} = 6.05$ Hz, $^4J_{4,6} = 1.28$ Hz, 2 H, 4-H); 6.18 (dt, $^3J_{5,6} = 16.22$ Hz, $^3J_{5,4} = 6.05$ Hz, 1 H, 5-H); 7.47 – 7.51 (sh, 5 H, 6-H, 10-H, 11-H); 8.01 (m, 2 H, 12-H); 8.27 (m, 2 H, 9-H); 8.41 (s, 1 H, 14-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.3$ (q, C-1); 64.2 (t, C-2); 68.2 (t, C-4); 125.2 (d, C-9); 125.6 (d, C-11); 125.7 (d, C-10); 126.7 (d, C-14); 128.6 (d, C-12); 129.4 (s, C-8); 130.6 (d, C-6); 131.3 (s, C-13); 131.4 (d, C-5); 155.1 (s, C-3).

Das Signal für C-7 konnte nicht gefunden werden.

HRMS: für $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (M):

berechnet: 306.1256

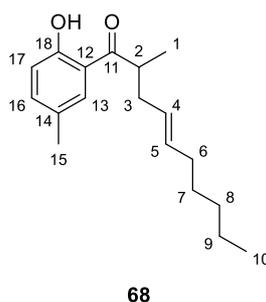
gefunden: 306.1261

Experimenteller Teil

(*E*)-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-(4-decen-2-yl)keton (**68**)

Gemäß AAV 7 wurden 1.75 ml LHMDs (1.75 mmol, 2.5 Äq., 1 M) in 1.5 ml abs. THF gelöst, auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und eine Lösung aus 115 mg Keton **58a** (700 μmol , 1.0 Äq.) in 2 ml abs. THF zugetropft. Nachdem das Gemisch 30 min. bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und 10 min bei RT gerührt wurde, wurden diesem eine Lösung aus 114 mg Zinkchlorid (84 μmol , 1.2 Äq.) in 2 ml abs. THF hinzugetropft. Die Zink-Enolat-Lösung wurde erneut 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und 10 min bei RT gerührt. Unterdessen wurden 5.1 mg Allylpalladiumchlorid-Dimer (14 μmol , 2 mol%) sowie 16.0 mg Triphenylphosphin (62 μmol , 8.8 mol %) in 2 ml abs THF gelöst und 10 min bei RT gerührt. Im nächsten Schritt wurden zur Katalysator/Ligand-Lösung 140 mg (*E*)-Ethyl-(2-octen-1-yl)carbonat **67** (700 μmol , 1.0 Äq.) in 1 ml abs. THF zugetropft und 1 min. gerührt. Die Allyl-Palladium-Komplex-Lösung wurde zur Zink-Enolat-Lösung bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugetropft und das Reaktionsgemisch über 16 h auf RT erwärmt. Nach der Aufreinigung wurden 142 mg des allylierten Produktes **68** (518 μmol , 74 % d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.53$ (PE:EE 8:2)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.87$ (t, $^3J_{10,9} = 7.0$ Hz, 3 H, 10-H); 1.22 (d, $^3J_{1,2} = 7.0$ Hz, 3 H, 1-H); 1.20 – 1.35 (sh, 6 H, 7-H, 8-H, 9-H); 1.96 (dt, $^3J_{6,7} = 6.8$ Hz, $^3J_{6,5} = 6.8$ Hz, 2 H, 6-H); 2.17 (ddd, $^2J_{3a,3b} = 14.2$ Hz, $^3J_{3a,4} = 7.2$ Hz, $^3J_{3a,2} = 7.2$ Hz, 1 H, 3-H_a); 2.32 (s, 3 H, 15-H); 2.49 (ddd, $^2J_{3b,3a} = 13.7$ Hz, $^3J_{3b,4} = 6.7$ Hz, $^3J_{3b,2} = 6.7$ Hz, 1 H, 3-H_b); 3.54 (ddq, $^3J_{2,1} = 6.9$ Hz, $^3J_{2,3a} = 6.9$ Hz, $^3J_{2,3b} = 6.9$ Hz, 1 H, 2-H); 5.37 (ddd, $^3J_{4,5} = 15.4$ Hz, $^3J_{4,3b} = 7.5$ Hz, $^3J_{4,3a} = 6.8$ Hz, 1 H, 4-H); 5.48 (dt, $^3J_{5,4} = 15.0$ Hz, $^3J_{5,6} = 6.9$ Hz, 1 H, 5-H); 6.91 (d, $^3J_{17,16} = 8.3$ Hz, 1 H, 17-H); 7.29 (d, $^3J_{16,17} = 8.5$ Hz, 1 H, 16-H); 7.56 (s, 1 H, 13-H); 12.38 (s, 1 H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.0$ (q, C-10); 17.2 (q, C-1); 20.6 (q, C-15); 22.5 (t, C-9); 29.1 (t, C-8); 31.3 (t, C-7); 32.5 (t, C-6); 36.8 (t, C-3); 40.3 (d, C-2); 118.3 (s, C-12); 118.4 (d, C-17); 126.5 (d, C-4); 127.8 (s, C-14); 129.6 (s, C-13); 133.5 (d, C-5); 137.3 (d, C-16); 161.0 (s, C-18); 210.1 (s, C-11).

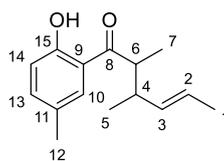
HRMS: für $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_2^+$ (M+H)⁺: berechnet: 275.2006 gefunden: 275.1999

Experimenteller Teil

(*E*)-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-(4-methyl-3-hexen-5-yl)keton (**70**)

Gemäß AAV 7 wurden 1.25 ml 176 μ l DIPA (126 mg, 1.25 mmol, 2.5 Äq.) in 0.75 ml abs. THF gelöst, auf -78 °C gekühlt und 781 μ l n-BuLi in Hexane (1.25 mmol, 2.5 Äq., 1.6 M) zugetropft. Die Basenlösung wurde 20 min bei -78 °C gerührt und eine Lösung aus 82 mg Keton **58a** (500 μ mol, 1.0 Äq.) in 1 ml abs. THF zugetropft. Nachdem das Gemisch 30 min. bei -78 °C und 10 min bei RT gerührt wurde, wurden diesem eine Lösung aus 82 mg Zinkchlorid (60 μ mol, 1.2 Äq.) in 1 ml abs. THF hinzugetropft. Die Zink-Enolat-Lösung wurde erneut 30 min bei -78 °C und 10 min bei RT gerührt. Unterdessen wurden 3.7 mg Allylpalladiumchlorid-Dimer (10 μ mol, 2 mol%) sowie 12.0 mg Triphenylphosphin (44 μ mol, 8.8 mol %) in 1 ml abs THF gelöst und 10 min bei RT gerührt. Im nächsten Schritt wurden zur Katalysator/Ligand-Lösung 79 mg (*E*)-Ethyl-2-penten-4-ylcarbonat **69** (500 μ mol, 1.0 Äq.) in 0.5 ml abs. THF zugetropft und 1 min. gerührt. Die Allyl-Palladium-Komplex-Lösung wurde zur Zink-Enolat-Lösung bei -78 °C zugetropft und das Reaktionsgemisch über 16 h auf RT erwärmt. Nach der Aufreinigung wurden 37 mg des allylierten Produktes **70** (159 μ mol, 32 % d. Th.) als farbloses Öl mit einem Diastereomerenverhältnis von 80:20 erhalten.

$R_f = 0.54$ (PE:EE 8:2)



70

Diastereomer A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.98$ (d, $^3J_{5,4} = 6.8$ Hz, 3 H, 5-H); 1.15 (d, $^3J_{7,6} = 7.0$ Hz, 3 H, 7-H); 1.69 (d, $^3J_{1,2} = 6.3$ Hz, 3 H, 1-H); 2.33 (s, 3 H, 12-H); 2.58 (m, 1 H, 4-H); 3.33 (dq, $^3J_{6,7} = 7.4$ Hz, $^3J_{6,4} = 7.2$ Hz, 1 H, 6-H); 5.29 (dd, $^3J_{3,2} = 15.3$ Hz, $^3J_{3,4} = 8.5$ Hz, 1 H, 3-H); 5.48 (dq, $^3J_{2,3} = 15.4$ Hz, $^3J_{2,1} = 6.2$ Hz, 1 H, 2-H); 6.91 (d, $^3J_{14,13} = 8.5$ Hz, 1 H, 14-H); 7.30 (dd, $^3J_{13,14} = 8.4$ Hz, $^4J_{13,10} = 2.1$ Hz, 1 H, 13-H); 7.56 (s, 1 H, 10-H); 12.47 (s, 1 H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.0$ (q, C-7); 17.9 (q, C-1); 19.6 (q, C-5); 20.6 (q, C-12); 40.3 (d, C-4); 45.3 (d, C-6); 118.4 (d, C-14); 119.0 (s, C-9); 125.9 (d, C-2); 127.8 (s, C-11); 129.6 (d, C-10); 133.6 (d, C-3); 137.3 (d, C-13); 161.0 (s, C-15); 210.8 (s, C-8).

Diastereomer B

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.00$ (d, $^3J_{5,4} = 7.0$ Hz, 3 H, 5-H); 1.16 (d, $^3J_{7,6} = 6.8$ Hz, 3 H, 7-H); 1.59 (d, $^3J_{1,2} = 5.5$ Hz, 3 H, 1-H); 2.33 (s, 3 H, 12-H); 2.58 (m, 1 H, 4-H); 3.46 (dq, $^3J_{6,4} = 6.9$ Hz, $^3J_{6,7} = 6.9$ Hz, 1 H, 6-H); 5.36 (m, 1 H, 3-H); 5.43 (m, 1 H, 2-H); 6.90 (d, $^3J_{14,13} = 8.5$ Hz, 1 H, 14-H); 7.28 (m, 1 H, 13-H); 7.55 (s, 1 H, 10-H); 12.42 (s, 1 H, OH).

Experimenteller Teil

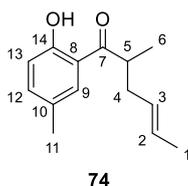
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.5 (q, C-7); 16.3 (q, C-5); 17.9 (q, C-1); 20.6 (q, C-12); 40.3 (d, C-4); 45.0 (d, C-6); 118.4 (d, C-14); 119.0 (s, C-9); 124.9 (d, C-2); 127.8 (s, C-11); 129.6 (d, C-10); 134.5 (d, C-3); 137.2 (d, C-13); 161.0 (s, C-15); 210.8 (s, C-8).

HRMS: für C₁₅H₂₁O₂⁺ (M+H)⁺: berechnet: 233.1536 gefunden: 233.1544

(E)-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-(2-hexen-5-yl)keton (74) und (2-Hydroxy-5-methylphenyl)-(3-methyl-1-penten-4-yl)keton (75)

Gemäß AAV 7 wurden 1.25 ml LHMDS (1.25 mmol, 2.5 Äq., 1 M) in 0.75 ml abs. THF gelöst, auf -78 °C gekühlt und eine Lösung aus 82 mg Keton **58b** (500 µmol, 1.0 Äq.) in 1 ml abs. THF zugetropft. Nachdem das Gemisch 30 min. bei -78 °C und 10 min bei RT gerührt wurde, wurden diesem eine Lösung aus 82 mg Zinkchlorid (60 µmol, 1.2 Äq.) in 1 ml abs. THF hinzugetropft. Die Zink-Enolat-Lösung wurde erneut 30 min bei -78 °C und 10 min bei RT gerührt. Unterdessen wurden 9.2 mg Pd₂dba₃ (10 µmol, 2 mol%) sowie 12.0 mg Triphenylphosphin (44 µmol, 8.8 mol %) in 1 ml abs THF gelöst und 10 min bei RT gerührt. Im nächsten Schritt wurden zur Katalysator/Ligand-Lösung 104 mg (*E*)-Diethyl-2-buten-1-ylphosphat **73** (500 µmol, 1.0 Äq.) in 0.5 ml abs. THF zugetropft und 1 min. gerührt. Die Allyl-Palladium-Komplex-Lösung wurde zur Zink-Enolat-Lösung bei -78 °C zugetropft und das Reaktionsgemisch über 16 h auf RT erwärmt. Nach der Aufreinigung wurden 44 mg des allylierten Produktes **74/75** (201 µmol, 40 % d. Th.) als farbloses Öl erhalten. Das Verhältnis zwischen linearem und verzweigtem Produkt betrug 79:21. Das Diastereomerenverhältnis des verzweigtem Produkt betrug 74:26.

R_f = 0.56 (nPentan:Et₂O 8:2)

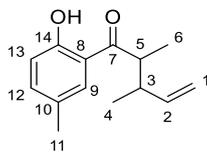


Lineares Produkt

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.22 (d, ³J_{6,5} = 6.8 Hz, 3 H, 6-H); 1.64 (dd, ³J_{1,2} = 6.2 Hz, ³J_{1,3} = 1.1 Hz, 3 H, 1-H); 2.16 (ddd, ²J_{4a,4b} = 14.1 Hz, ³J_{4a,3} = 7.1 Hz, ³J_{4a,5} = 7.1 Hz, 1 H, 4-H_a); 2.33 (s, 3 H, 11-H); 2.49 (ddd, ²J_{4b,4a} = 13.7 Hz, ³J_{4b,3} = 6.7 Hz, ³J_{4b,5} = 6.7 Hz, 1 H, 4-H_b); 3.53 (ddq, ³J_{5,4a} = 6.9 Hz, ³J_{5,4b} = 6.9 Hz, ³J_{5,6} = 6.9 Hz, 1 H, 5-H); 5.40 (ddd, ³J_{3,2} = 14.7 Hz, ³J_{3,4a} = 7.2 Hz, ³J_{3,4b} = 7.2 Hz, 1 H, 3-H); 5.50 (dq, ³J_{2,3} = 15.3 Hz, ³J_{2,1} = 6.2 Hz, 1 H, 2-H); 6.91 (d, ³J_{13,12} = 8.6 Hz, 1 H, 13-H); 7.29 (dd, ³J_{12,13} = 8.5 Hz, ⁴J_{12,9} = 2.1 Hz, 1 H, 12-H); 7.56 (d, ³J_{9,12} = 2.1 Hz, 1 H, 9-H); 12.38 (s, 1 H, OH).

Experimenteller Teil

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.2 (q, C-1); 17.9 (q, C-6); 20.6 (q, C-11); 36.6 (t, C-4); 40.3 (d, C-5); 118.4 (q, C-13); 118.2 (s, C-8); 127.7 (d, C-2); 127.7 (s, C-2); 127.8 (d, C-10); 127.9 (t, C-3); 129.5 (d, C-9); 137.3 (d, C-12); 161.0 (s, C-14); 210.0 (s, C-7).



75

Verzweigtes Produkt

Diastereomer A (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.02 (d, ³J_{4,3} = 6.8 Hz, 3 H, 4-H); 1.17 (d, ³J_{6,5} = 6.8 Hz, 3 H, 6-H); 2.34 (s, 3 H, 11-H); 2.65 (m, 1 H, 3-H); 3.37 (dq, ³J_{5,6} = 7.4 Hz, ³J_{5,3} = 7.2 Hz, 1 H, 5-H); 5.06 (sh, 2 H, 1-H_a, 1-H_b); 5.72 (m, 1 H, 2-H); 6.92 (d, ³J_{13,12} = 8.5 Hz, 1 H, 13-H); 7.31 (m, 1 H, 12-H); 7.56 (m, 1 H, 9-H); 12.45 (s, 1 H, OH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.9 (q, C-6); 19.1 (q, C-4); 20.6 (q, C-11); 41.2 (d, C-3); 44.8 (d, C-5); 115.4 (t, C-1); 118.5 (d, C-13); 126.3 (s, C-10); 129.5 (d, C-9); 140.9 (d, C-2); 161.0 (s, C-14); 210.4 (s, C-7).

Diastereomer B (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.05 (d, ³J_{4,3} = 7.0 Hz, 3 H, 4-H); 1.19 (m, 3 H, 6-H); 2.34 (s, 3 H, 11-H); 2.65 (m, 1 H, 3-H); 3.49 (m, 1 H, 5-H); 4.98 (sh, 2 H, 1-H_a, 1-H_b); 5.80 (ddd, ³J_{2,1a} = 17.3 Hz, ³J_{2,1b} = 10.3 Hz, ³J_{2,3} = 7.2 Hz, 1 H, 2-H); 6.92 (m, 1 H, 13-H); 7.31 (m, 1 H, 12-H); 7.56 (m, 1 H, 9-H); 12.41 (s, 1 H, OH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.8 (q, C-4); 20.6 (q, C-11); 40.1 (d, C-5); 41.2 (d, C-3); 114.3 (t, C-1); 118.9 (d, C-13); 209.2 (s, C-7).

HRMS: für C₁₄H₁₉O₂⁺ (M+H)⁺: berechnet: 219.1380 gefunden: 219.1370

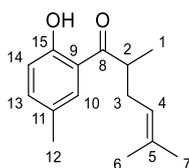
(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-(2-methyl-2-hexen-5-yl)keton (78) und (2-Hydroxy-5-methylphenyl)-(3,3-dimethyl-1-penten-4-yl)keton (79)

Gemäß AAV 8 wurden 176 µl DIPA (126 mg, 1.25 mmol, 2.5 Äq.) in 0.75 ml abs. THF gelöst, auf -16 °C gekühlt und 781 µl n-BuLi in Hexane (1.25 mmol, 2.5 Äq., 1.6 M) zugetropft. Die Basenlösung wurde 20 min bei -16 °C gerührt und anschließend eine Lösung von 82 mg Keton **58b** (500 µmol, 1.0 Äq.) in 1 ml abs. THF zugetropft. Nachdem das Gemisch 30 min. bei -16 °C gerührt wurde, wurden diesem eine Lösung aus 82 mg Zinkchlorid (60 µmol, 1.2 Äq.) in 1 ml abs. THF hinzugegetropft. Die Zink-Enolat-Lösung wurde erneut 30 min bei -16 °C gerührt. Unterdessen wurden

Experimenteller Teil

9.2 mg Pd₂dba₃ (10.0 μmol, 2 mol%) sowie 12.0 mg Triphenylphosphin (44 μmol, 8.8 mol %) in 1 ml abs THF gelöst und 10 min bei RT gerührt. Im nächsten Schritt wurden zur Katalysator/Ligand-Lösung 79 mg Ethyl-(3-methyl-2-buten-1-yl)carbonat **77** (500 μmol, 1.0 Äq.) in 0.5 ml abs. THF zugetropft und 1 min. gerührt. Die Allyl-Palladium-Komplex-Lösung wurde zur Zink-Enolat-Lösung bei 0 °C zugetropft und das Reaktionsgemisch über 16 h bei 0 °C gerührt. Nach der Aufreinigung wurden 7 mg des allylierten Produktes **78/79** (28 μmol, 6 % d. Th.) als gelbes Öl erhalten. Die Regioselektivität betrug 87:13.

R_f = 0.52 (nPentan:Et₂O 8:2)

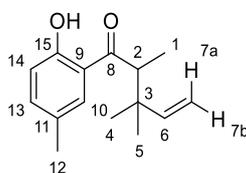


78

Regioisomer A (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.23 (d, ³J_{1,2} = 6.7 Hz, 3 H, 1-H); 1.62 (s, 3 H, 6-H); 1.69 (s, 3 H, 7-H); 2.20 (ddd, ³J_{3a,3b} = 14.7 Hz, ³J_{3a,2} = 7.5 Hz, ³J_{3a,4} = 7.5 Hz, 1 H, 3-H_a); 2.32 (s, 3 H, 12-H); 2.46 (ddd, ²J_{3b,3a} = 13.9 Hz, ³J_{3b,2} = 6.9 Hz, ³J_{3b,4} = 6.9 Hz, 1 H, 3-H_b); 3.51 (ddq, ³J_{2,1} = 6.8 Hz, ³J_{2,3a} = 6.8 Hz, ³J_{2,3b} = 6.8 Hz, 1 H, 2-H); 5.12 (dd, ³J_{4,3a} = 7.3 Hz, ³J_{4,3b} = 7.3 Hz, 1 H, 4-H); 6.91 (d, ³J_{14,13} = 8.4 Hz, 1 H, 14-H); 7.28 (m, 1 H, 13-H); 7.55 (s, 1 H, 10-H); 12.39 (s, 1 H, OH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.1 (q, C-1); 17.8 (q, C-6); 20.6 (q, C-12); 25.8 (q, C-7); 32.2 (t, C-3); 40.6 (d, C-2); 118.4 (d, C-14); 121.2 (d, C-4); 127.8 (s, C-11); 129.6 (d, C-10); 133.9 (s, C-5); 137.2 (d, C-13); 161.0 (s, C-15); 210.3 (s, C-8).



79

Regioisomer B (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.10 (s, 3 H, 4-H); 1.13 (s, 3 H, 5-H); 1.17 (d, ³J_{1,2} = 7.0 Hz, 3 H, 1-H); 3.51 (m, 1 H, 2-H); 2.32 (s, 3 H, 12-H); 4.98 – 5.02 (sh, 2 H, 7-H_a, 7-H_b); 5.96 (dd, ³J_{6,7a} = 17.7 Hz, ³J_{6,7b} = 10.4 Hz, 1 H, 6-H); 6.91 (m, 1 H, 14-H); 7.29 (m, 1 H, 13-H); 7.59 (s, 1 H, 10-H); 12.55 (s, 1 H, OH).

Experimenteller Teil

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.7$ (q, C-1); 20.6 (q, C-12); 24.2 (q, C-4); 25.4 (s, C-5); 39.7 (s, C-3); 46.7 (d, C-2); 112.0 (t, C-7); 118.5 (d, C-14); 127.6 (s, C-11); 130.0 (d, C-10); 137.3 (d, C-13); 145.9 (d, C-6).

GC (Supreme-5ms, 50 °C, 4 min, 50 °C \rightarrow 220 °C, 10 °C/min, 6 min):

Regioisomer A: $t_{\text{R}} = 19.56$ min;

Regioisomer B: $t_{\text{R}} = 18.85$ min

HRMS: für $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_2^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$:

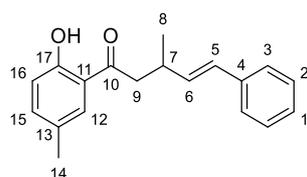
berechnet: 233.1536

gefunden: 233.1536

(*E*)-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-(3-methyl-1-phenyl-1-buten-4-yl)keton (81a)

Gemäß AAV 8 wurden 176 μl DIPA (126 mg, 1.25 mmol, 2.5 Äq.) in 0.75 ml abs. THF gelöst, auf -16 °C gekühlt und 781 μl n-BuLi in Hexane (1.25 mmol, 2.5 Äq., 1.6 M) zugetropft. Die Basen-Lösung wurde 20 min bei -16 °C gerührt und anschließend eine Lösung von 75 mg Keton **58a** (500 μmol , 1.0 Äq.) in 1 ml abs. THF zugetropft. Nachdem das Gemisch 30 min. bei -16 °C gerührt wurde, wurden diesem eine Lösung aus 82 mg Zinkchlorid (600 μmol , 1.2 Äq.) in 1 ml abs. THF hinzugegeben. Die Zink-Enolat-Lösung wurde erneut 30 min bei -16 °C gerührt. Unterdessen wurden 9.2 mg Pd_2dba_3 (10.0 μmol , 2 mol%) sowie 12.0 mg Triphenylphosphin (44 μmol , 8.8 mol %) in 1 ml abs THF gelöst und 10 min bei RT gerührt. Im nächsten Schritt wurden zur Katalysator/Ligand-Lösung 110 mg (*E*)-Ethyl-(1-phenyl-1-buten-3-yl)carbonat **80a** (500 μmol , 1.0 Äq.) in 0.5 ml abs. THF zugetropft und 1 min. gerührt. Die Allyl-Palladium-Komplex-Lösung wurde zur Zink-Enolat-Lösung bei 0 °C zugetropft und das Reaktionsgemisch über 16 h bei 0 °C gerührt. Nach der Aufreinigung wurden 111 mg des allylierten Produktes **81a** (396 μmol , 79 % d. Th.) als farbloses Harz erhalten.

$R_{\text{f}} = 0.60$ (PE:EE 7:3)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.23$ (d, $^3J_{8,7} = 6.5$ Hz, 3 H, 8-H); 2.33 (s, 3 H, 14-H); 3.02 (dd, $^2J_{9a,9b} = 14.2$ Hz, $^3J_{9a,7} = 6.0$ Hz, 1 H, 9-H_a); 3.10 (ddd, $^3J_{7,8} = 5.6$ Hz, $^3J_{7,9a} = 5.6$ Hz, $^3J_{7,9b} = 5.6$ Hz, 1 H, 7-H); 3.15 (dd, $^2J_{9b,9a} = 13.9$ Hz, $^3J_{9b,7} = 6.0$ Hz, 1 H, 9-H_b); 6.26 (dd, $^3J_{6,5} = 15.9$ Hz, $^3J_{6,7} = 6.9$ Hz, 1 H, 6-H); 6.45 (d, $^3J_{5,6} = 15.9$ Hz, 1 H, 5-H); 6.90 (d, $^3J_{16,15} = 8.4$ Hz, 1 H, 16-H); 7.22 (d, $^3J_{1,2} = 7.1$ Hz, 1 H, 1-H); 7.27 – 7.38 (sh, 5 H, 2-H, 3-H, 15-H); 12.23 (s, 1 H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.3$ (q, C-8); 20.6 (q, C-14); 33.2 (d, C-7); 45.1 (t, C-9); 118.3 (d, C-16); 119.3 (s, C-11); 126.1 (d, C-3); 127.2 (d, C-1); 127.9 (s, C-13); 128.5 (d, C-2); 128.8 (d, C-5); 129.8 (d, C-12); 134.5 (d, C-6); 137.3 (s, C-4); 137.4 (d, C-15); 160.5 (s, C-17); 205.3 (s, C-10).

Experimenteller Teil

HRMS: für $C_{19}H_{21}O_2^+$ (M+H)⁺:

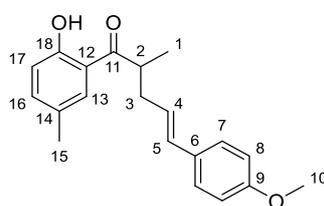
berechnet: 281.1536

gefunden: 281.1535

(E)-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-(1-(4-methoxyphenyl)-1-penten-4-yl)keton (81b)

Gemäß AAV 8 wurden 176 μ l DIPA (126 mg, 1.25 mmol, 2.5 Äq.) in 0.75 ml abs. THF gelöst, auf -16 °C gekühlt und 781 μ l n-BuLi in Hexane (1.25 mmol, 2.5 Äq., 1.6 M) zugetropft. Die Basen-Lösung wurde 20 min bei -16 °C gerührt und anschließend eine Lösung von 82 mg Keton **58b** (500 μ mol, 1.0 Äq.) in 1 ml abs. THF zugetropft. Nachdem das Gemisch 30 min. bei -16 °C gerührt wurde, wurden diesem eine Lösung aus 82 mg Zinkchlorid (600 μ mol, 1.2 Äq.) in 1 ml abs. THF hinzugegeben. Die Zink-Enolat-Lösung wurde erneut 30 min bei -16 °C gerührt. Unterdessen wurden 9.2 mg Pd_2dba_3 (10.0 μ mol, 2 mol%) sowie 12.0 mg Triphenylphosphin (44 μ mol, 8.8 mol %) in 1 ml abs THF gelöst und 10 min bei RT gerührt. Im nächsten Schritt wurden zur Katalysator/Ligand-Lösung 118 mg (*E*)-Ethyl-(1-(4-methoxyphenyl)-1-propen-3-yl)carbonat **80b** (500 μ mol, 1.0 Äq.) in 0.5 ml abs. THF zugetropft und 1 min. gerührt. Die Allyl-Palladium-Komplex-Lösung wurde zur Zink-Enolat-Lösung bei 0 °C zugetropft und das Reaktionsgemisch über 16 h bei 0 °C gerührt. Nach der Aufreinigung wurden 106 mg des allylierten Produktes **81b** (342 μ mol, 68 % d. Th.) als grünes Harz erhalten.

$R_f = 0.42$ (PE:EE 7:3)



¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.31$ (d, $^3J_{1,2} = 6.9$ Hz, 3 H, 1-H); 2.32 (s, 3 H, 15-H); 2.38 (m, 1 H, 3-H_a); 2.70 (dddd, $^2J_{3b,3a} = 13.7$ Hz, $^3J_{3b,2} = 6.8$ Hz, $^3J_{3b,4} = 6.8$ Hz, $^4J_{3b,5} = 1.0$ Hz, 1 H, 3-H_b); 3.64 (ddq, m, 1 H, 2-H); 3.72 (s, 3 H, 10-H); 6.04 (ddd, $^3J_{4,5} = 15.4$ Hz, $^3J_{4,3a} = 7.6$ Hz, $^3J_{4,3b} = 7.6$ Hz, 1 H, 4-H); 6.40 (d, $^3J_{5,4} = 15.8$ Hz, 1 H, 5-H); 6.84 (d, $^3J_{8,7} = 8.7$ Hz, 2 H, 8-H); 6.92 (d, $^3J_{17,16} = 8.4$ Hz, 1 H, 17-H); 7.26 (d, $^3J_{7,8} = 8.4$ Hz, 2 H, 7-H); 7.30 (dd, $^3J_{16,17} = 8.5$ Hz, $^4J_{16,13} = 1.8$ Hz, 1 H, 16-H); 7.58 (br.s., 1 H, 13-H); 12.37 (1 H, OH).

¹³C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 17.5$ (q, C-1); 20.6 (q, C-15); 36.9 (t, C-3); 40.5 (d, C-2); 55.3 (q, C-10); 113.9 (d, C-8); 118.1 (s, C-12); 118.5 (d, C-17); 125.0 (d, C-4); 127.2 (d, C-7); 127.9 (s, C-6); 129.5 (d, C-13); 130.1 (s, C-14); 131.7 (d, C-5); 137.4 (d, C-16); 158.9 (s, C-9); 161.1 (s, C-18); 209.8 (s, C-11).

HRMS: für $C_{20}H_{22}O_3^+$ (M)⁺:

berechnet: 310.1569

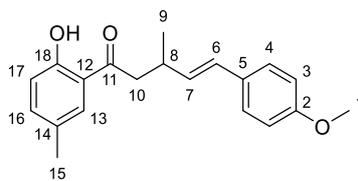
gefunden: 310.1547

Experimenteller Teil

(E)-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-(1-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1-buten-4-yl)keton (81c) und (E)-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-(4-(4-methoxyphenyl)-2-penten-4-yl)keton (82c)

Gemäß AAV 8 wurden 176 μl DIPA (126 mg, 1.25 mmol, 2.5 Äq.) in 0.75 ml abs. THF gelöst, auf $-16\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und 781 μl n-BuLi in Hexane (1.25 mmol, 2.5 Äq., 1.6 M) zugetropft. Die Basenlösung wurde 20 min bei $-16\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschließend eine Lösung von 75 mg Keton **58a** (500 μmol , 1.0 Äq.) gelöst in 1 ml abs. THF zugetropft. Nachdem das Gemisch 30 min. bei $-16\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt wurde, wurden diesem eine Lösung aus 82 mg Zinkchlorid (600 μmol , 1.2 Äq.) in 1 ml abs. THF hinzugegeben. Die Zink-Enolat-Lösung wurde erneut 30 min bei $-16\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Unterdessen wurden 9.2 mg Pd_2dba_3 (10.0 μmol , 2 mol%) sowie 12.0 mg Triphenylphosphin (44 μmol , 8.8 mol %) in 1 ml abs THF gelöst und 10 min bei RT gerührt. Im nächsten Schritt wurden zur Katalysator/Ligand-Lösung 118 mg (*E*)-Ethyl-(1-(4-methoxyphenyl)-1-buten-3-yl)carbonat **80c** (500 μmol , 1.0 Äq.) in 0.5 ml abs. THF zugetropft und 1 min. gerührt. Die Allyl-Palladium-Komplex-Lösung wurde zur Zink-Enolat-Lösung bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugetropft und das Reaktionsgemisch über 16 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach der Aufreinigung wurden 117 mg des allylierten Produktes **81c/82c** (380 μmol , 76 % d. Th.) als gelbes Harz erhalten.

$R_f = 0.56$ (PE:EE 7:3)



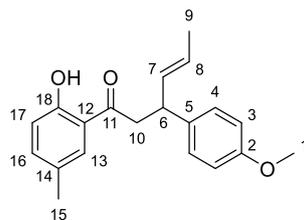
81c

Regioisomer A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.21$ (d, $^3J_{9,8} = 6.4$ Hz, 3 H, 9-H); 2.32 (s, 3 H, C-15); 2.99 (dd, $^3J_{10a,10b} = 14.1$ Hz, $^3J_{10a,8} = 6.4$ Hz, 1 H, 10-H_a); 3.06 (m, 1 H, 8-H); 3.13 (dd, $^3J_{10b,10a} = 14.3$ Hz, $^3J_{10b,8} = 5.4$ Hz, 1 H, 10-H_b); 3.81 (s, 3 H, C-1); 6.08 (dd, $^3J_{7,6} = 15.9$ Hz, $^3J_{7,8} = 6.9$ Hz, 1 H, 7-H); 6.38 (d, $^3J_{6,7} = 15.9$ Hz, 1 H, 6-H); 6.84 (d, $^3J_{3,4} = 8.8$ Hz, 2 H, 3-H); 6.90 (d, $^3J_{17,16} = 8.6$ Hz, 1 H, 17-H); 7.27 – 7.30 (sh, 3 H, 4-H, 16-H); 7.56 (s, 1 H, 13-H); 12.23 (s, 1 H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.4$ (q, C-9); 20.6 (q, C-15); 33.3 (d, C-8); 45.3 (t, C-10); 65.3 (q, C-1); 113.9 (d, C-3); 118.3 (d, C-17); 119.3 (s, C-12); 127.9 (d, C-4); 127.9 (s, C-5); 128.2 (d, C-6); 129.8 (d, C-13); 130.1 (s, C-14); 132.4 (d, C-7); 137.3 (d, C-16); 158.9 (s, C-2); 160.5 (s, C-18); 205.4 (s, C-11).

Experimenteller Teil



82c

Regioisomer B

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.21 (d, ³J_{9,8} = 6.4 Hz, 3 H, 9-H); 2.32 (s, 3 H, C-15); 2.99 (dd, ³J_{10a,10b} = 14.1 Hz, ³J_{10a,8} = 6.4 Hz, 1 H, 10-H_a); 3.06 (m, 1 H, 8-H); 3.13 (dd, ³J_{10b,10a} = 14.3 Hz, ³J_{10b,8} = 5.4 Hz, 1 H, 10-H_b); 3.81 (s, 3 H, 1-H); 6.08 (dd, ³J_{7,6} = 15.9 Hz, ³J_{7,8} = 6.9 Hz, 1 H, 7-H); 6.38 (d, ³J_{6,7} = 15.9 Hz, 1 H, 6-H); 6.84 (d, ³J_{3,4} = 8.8 Hz, 2 H, 3-H); 6.90 (d, ³J_{17,16} = 8.6 Hz, 1 H, 17-H); 7.27 – 7.30 (sh, 3 H, 4-H, 16-H); 7.56 (s, 1 H, 13-H); 12.23 (s, 1 H, OH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 20.4 (q, C-9); 20.6 (q, C-15); 33.3 (d, C-8); 45.3 (t, C-10); 65.3 (q, C-1); 113.9 (d, C-3); 118.3 (d, C-17); 119.3 (s, C-12); 127.9 (d, C-4); 127.9 (s, C-5); 128.2 (d, C-6); 129.8 (d, C-13); 130.1 (s, C-14); 132.4 (d, C-7); 137.3 (d, C-16); 158.9 (s, C-2); 160.5 (s, C-18); 205.4 (s, C-11).

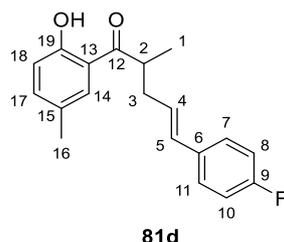
Eine HRMS-Messung war aufgrund der Instabilität des Produktes nicht möglich.

(E)-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-(1-(4-fluorphenyl)-1-penten-4-yl)keton (**81d**)

Gemäß AAV 8 wurden 176 µl DIPA (126 mg, 1.25 mmol, 2.5 Äq.) in 0.75 ml abs. THF gelöst, auf –16 °C gekühlt und 781 µl n-BuLi in Hexane (1.25 mmol, 2.5 Äq., 1.6 M) zugetropft. Die Basen-Lösung wurde 20 min bei –16 °C gerührt und anschließend eine Lösung von 82 mg Keton **58b** (500 µmol, 1.0 Äq.) in 1 ml abs. THF zugetropft. Nachdem das Gemisch 30 min. bei –16 °C gerührt wurde, wurden diesem eine Lösung aus 82 mg Zinkchlorid (600 µmol, 1.2 Äq.) in 1 ml abs. THF hinzugetropft. Die Zink-Enolat-Lösung wurde erneut 30 min bei –16 °C gerührt. Unterdessen wurden 9.2 mg Pd₂dba₃ (10.0 µmol, 2 mol%) sowie 12.0 mg Triphenylphosphin (44 µmol, 8.8 mol %) in 1 ml abs THF gelöst und 10 min bei RT gerührt. Im nächsten Schritt wurden zur Katalysator/Ligand-Lösung 112 mg (E)-Ethyl-(1-(4-fluorphenyl)-1-propen-3-yl)carbonat **80d** (500 µmol, 1.0 Äq.) in 0.5 ml abs. THF zugetropft und kurze Zeit gerührt. Die Allyl-Palladium-Komplex-Lösung wurde zur Zink-Enolat-Lösung bei 0 °C zugetropft und das Reaktionsgemisch über 16 h bei 0 °C gerührt. Nach der Aufreinigung wurden 109 mg des allylierten Produktes **81d** (367 µmol, 73 % d. Th.) als gelbes Harz erhalten.

R_f = 0.58 (PE:EE 7:3)

Experimenteller Teil



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.29 (d, ³J_{1,2} = 7.0 Hz, 3 H, 1-H); 2.31 (s, 3 H, 17-H); 2.38 (ddd, ³J_{3a,3b} = 14.2 Hz, ³J_{3a,4} = 7.2 Hz, ³J_{3a,2} = 7.2 Hz, 1 H, 3-H_a); 2.71 (ddd, ³J_{3b,3a} = 13.9 Hz, ³J_{3b,4} = 6.9 Hz, ³J_{3b,2} = 6.9 Hz, 1 H, 3-H_b); 3.65 (ddq, ³J_{2,3a} = 6.8 Hz, ³J_{2,3b} = 6.8 Hz, ³J_{2,1} = 6.8 Hz, 1 H, 2-H); 6.08 (ddd, ³J_{4,5} = 15.4 Hz, ³J_{4,3a} = 7.6 Hz, ³J_{4,3b} = 7.6 Hz, 1 H, 4-H); 6.40 (d, ³J_{5,4} = 15.8 Hz, 1 H, 5-H); 6.91 (d, ³J_{18,17} = 8.4 Hz, 1 H, 18-H); 6.96 (d, ³J_{8,7} = 8.7 Hz, 1 H, 8-H); 6.98 (d, ³J_{10,11} = 8.7 Hz, 1 H, 10-H); 7.25 – 7.31 (sh, 3 H, 7-H, 11-H, 17-H); 7.57 (s, 1 H, 14-H); 12.34 (s, OH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.6 (q, C-1); 20.6 (q, C-17); 36.8 (t, C-3); 40.3 (d, C-2); 115.2 (d, C-8); 115.4 (d, C-11); 118.1 (s, C-12); 118.5 (d, C-19); 126.9 (d, C-4); 127.5 (d, C-7); 127.5 (s, C-14); 127.9 (s, C-16); 129.5 (d, C-15); 131.1 (d, C-5); 133.4 (s, C-6); 137.5 (d, C-18); 161.1 (s, C-20); 163.3 (s, C-9); 209.5 (s, C-13).

¹⁹F-NMR (376 MHz, CFC₃): δ = –115.4 (9-F).

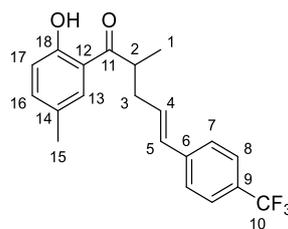
HRMS: für C₁₉H₂₀O₂F⁺ (M+H)⁺: berechnet: 299.1442 gefunden: 299.1448

(E)-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-(1-(4-trifluormethylphenyl)-1-penten-4-yl)keton (81e)

Gemäß AAV 8 wurden 176 µl DIPA (126 mg, 1.25 mmol, 2.5 Äq.) in 0.75 ml abs. THF gelöst, auf –16 °C gekühlt und 781 µl n-BuLi in Hexane (1.25 mmol, 2.5 Äq., 1.6 M) zugetropft. Die Basen-Lösung wurde 20 min bei –16 °C gerührt und anschließend eine Lösung von 82 mg Keton **58b** (500 µmol, 1.0 Äq.) gelöst in 1 ml abs. THF zugetropft. Nachdem das Gemisch 30 min. bei –16 °C gerührt wurde, wurden diesem eine Lösung aus 82 mg Zinkchlorid (600 µmol, 1.2 Äq.) in 1 ml abs. THF hinzugetropft. Die Zink-Enolat-Lösung wurde erneut 30 min bei –16 °C gerührt. Unterdessen wurden 9.2 mg Pd₂dba₃ (10.0 µmol, 2 mol%) sowie 12.0 mg Triphenylphosphin (44 µmol, 8.8 mol %) in 1 ml abs THF gelöst und 10 min bei RT gerührt. Im nächsten Schritt wurden zur Katalysator/Ligand-Lösung 119 mg (E)-Ethyl-(1-(4-trifluormethylphenyl)-1-propen-3-yl)carbonat **80e** (500 µmol, 1.0 Äq.) in 0.5 ml abs. THF zugetropft und 1 min. gerührt. Die Allyl-Palladium-Komplex-Lösung wurde zur Zink-Enolat-Lösung bei 0 °C zugetropft und das Reaktionsgemisch über 16 h bei 0 °C gerührt. Nach der Aufreinigung wurden 104 mg des allylierten Produktes **81e** (298 µmol, 60 % d. Th.) als gelbes Harz erhalten.

R_f = 0.56 (PE:EE 7:3)

Experimenteller Teil



81e

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.31 (d, ³*J*_{1,2} = 7.0 Hz, 3 H, 1-H); 2.33 (s, 3 H, 15-H); 2.43 (ddd, ²*J*_{3a,3b} = 14.3 Hz, ³*J*_{3a,2} = 7.2 Hz, ³*J*_{3a,4} = 7.2 Hz, 1 H, 3-H_a); 2.76 (ddd, ²*J*_{3b,3a} = 14.3 Hz, ³*J*_{3b,2} = 6.9 Hz, ³*J*_{3b,4} = 6.9 Hz, 1 H, 3-H_b); 3.68 (ddq, ³*J*_{3,2} = 6.9 Hz, ³*J*_{2,1} = 6.9 Hz, ³*J*_{2,3a} = 6.9 Hz, ³*J*_{2,3b} = 6.9 Hz, 1 H, 2-H); 6.29 (ddd, ³*J*_{4,5} = 15.4 Hz, ³*J*_{4,3a} = 7.6 Hz, ³*J*_{4,3b} = 7.6 Hz, 1 H, 4-H); 6.48 (d, ³*J*_{5,4} = 15.9 Hz, 1 H, 5-H); 6.92 (d, ³*J*_{17,16} = 8.4 Hz, 1 H, 17-H); 7.31 (dd, ³*J*_{16,17} = 8.6 Hz, ⁴*J*_{16,13} = 2.0 Hz, 1 H, 16-H); 7.40 (d, ³*J*_{7,8} = 8.2 Hz, 2 H, 7-H); 7.53 (d, ³*J*_{8,7} = 8.2 Hz, 2 H, 8-H); 7.57 (br.s, 1 H, 13-H); 12.32 (s, 1 H, OH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.8 (q, C-1); 20.6 (q, C-15); 36.7 (t, C-3); 40.2 (d, C-2); 118.0 (s, C-12); 118.6 (d, C-17); 125.4 (d, C-8); 125.5 (s, C-10); 126.2 (d, C-7); 128.0 (s, C-9); 129.4 (d, C-13); 129.5 (s, C-14); 130.1 (d, C-4); 131.1 (d, C-5); 137.6 (d, C-16); 140.7 (s, C-6); 161.1 (s, C-15); 209.3 (s, C-11).

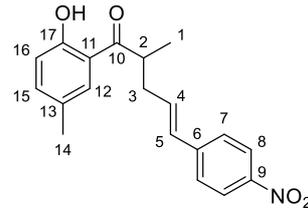
HRMS: für C₂₀H₂₀O₂F₃⁺ (M+H)⁺: berechnet: 349.1410 gefunden: 349.1412

(*E*)-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-(1-(4-Nitrophenyl)-1-penten-4-yl)keton (81f)

Gemäß AAV 8 wurden 176 μ l DIPA (126 mg, 1.25 mmol, 2.5 Äq.) in 0.75 ml abs. THF gelöst, auf -16 °C gekühlt und 781 μ l n-BuLi in Hexane (1.25 mmol, 2.5 Äq., 1.6 M) zugetropft. Die Basen-Lösung wurde 20 min bei -16 °C gerührt und anschließend eine Lösung von 82 mg Keton **58b** (500 μ mol, 1.0 Äq.) in 1 ml abs. THF zugetropft. Nachdem das Gemisch 30 min. bei -16 °C gerührt wurde, wurden diesem eine Lösung aus 82 mg Zinkchlorid (600 μ mol, 1.2 Äq.) in 1 ml abs. THF hinzugegeben. Die Zink-Enolat-Lösung wurde erneut 30 min bei -16 °C gerührt. Unterdessen wurden 9.2 mg Pd₂dba₃ (10.0 μ mol, 2 mol%) sowie 12.0 mg Triphenylphosphin (44 μ mol, 8.8 mol %) in 1 ml abs THF gelöst und 10 min bei RT gerührt. Im nächsten Schritt wurden zur Katalysator/Ligand-Lösung 119 mg (*E*)-Ethyl-(1-(4-nitrophenyl)-1-propen-3-yl)carbonat **80f** (500 μ mol, 1.0 Äq.) in 0.5 ml abs. THF zugetropft und kurze Zeit gerührt. Die Allyl-Palladium-Komplex-Lösung wurde zur Zink-Enolat-Lösung bei 0 °C zugetropft und das Reaktionsgemisch über 16 h bei 0 °C gerührt. Nach der Aufreinigung wurden 77 mg des allylierten Produktes **81f** (235 μ mol, 47 % d. Th.) als braunes Harz erhalten.

R_f = 0.47 (PE:EE 7:3)

Experimenteller Teil



81f

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.32 (d, $^3J_{1,2}$ = 7.0 Hz, 3 H, 1-H); 2.32 (s, 3 H, 14-H); 2.46 (ddd, $^2J_{3a,3b}$ = 14.2 Hz, $^3J_{3a,2}$ = 7.1 Hz, $^3J_{3a,4}$ = 7.1 Hz, 1 H, 3-H_a); 2.79 (ddd, $^2J_{3b,3a}$ = 14.1 Hz, $^3J_{3b,2}$ = 7.0 Hz, $^3J_{3b,4}$ = 7.0 Hz, 1 H, 3-H_b); 3.70 (ddq, $^3J_{2,1}$ = 6.9 Hz, $^3J_{2,3a}$ = 6.9 Hz, $^3J_{2,3b}$ = 6.9 Hz, 1 H, 2-H); 6.38 (ddd, $^3J_{4,5}$ = 15.7 Hz, $^3J_{4,3a}$ = 7.2 Hz, $^3J_{4,3b}$ = 7.2 Hz, 1 H, 4-H); 6.52 (d, $^3J_{5,4}$ = 15.9 Hz, 1 H, 5-H); 6.92 (d, $^3J_{16,15}$ = 8.4 Hz, 1 H, 16-H); 7.31 (dd, $^3J_{15,16}$ = 8.5 Hz, $^4J_{15,12}$ = 2.0 Hz, 1 H, 15-H); 7.14 (d, $^3J_{7,8}$ = 8.8 Hz, 2 H, 7-H); 7.43 (d, $^3J_{8,7}$ = 8.8 Hz, 2 H, 8-H); 7.57 (br.s, 1 H, 12-H); 12.29 (s, 1 H, OH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.0 (q, C-1); 20.6 (q, C-14); 36.7 (t, C-3); 40.0 (d, C-2); 118.0 (s, C-11); 118.6 (d, C-16); 123.9 (d, C-7); 125.6 (d, C-8); 128.0 (s, C-13); 129.3 (d, C-12); 130.5 (d, C-5); 132.6 (d, C-4); 137.6 (d, C-15); 143.7 (s, C-6); 146.7 (s, C-9); 161.1 (s, C-17); 209.1 (s, C-10).

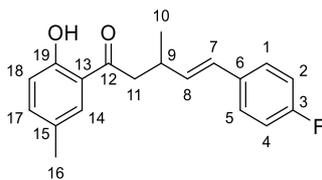
HRMS: für C₁₉H₂₀O₄N⁺ (M+H)⁺: berechnet: 326.1387 gefunden: 326.1392

(E)-2-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-(1-(4-fluorphenyl)-3-methyl-1-buten-4-yl)keton (81g)

Gemäß AAV 8 wurden 176 μ l DIPA (126 mg, 1.25 mmol, 2.5 Äq.) in 0.75 ml abs. THF gelöst, auf -16 °C gekühlt und 781 μ l n-BuLi in Hexane (1.25 mmol, 2.5 Äq., 1.6 M) zugetropft. Die Basen-Lösung wurde 20 min bei -16 °C gerührt und anschließend eine Lösung von 75 mg Keton **58a** (500 μ mol, 1.0 Äq.) in 1 ml abs. THF zugetropft. Nachdem das Gemisch 30 min. bei -16 °C gerührt wurde, wurden diesem eine Lösung aus 82 mg Zinkchlorid (600 μ mol, 1.2 Äq.) in 1 ml abs. THF hinzugegeben. Die Zink-Enolat-Lösung wurde erneut 30 min bei -16 °C gerührt. Unterdessen wurden 9.2 mg Pd₂dba₃ (10.0 μ mol, 2 mol%) sowie 12.0 mg Triphenylphosphin (44 μ mol, 8.8 mol %) in 1 ml abs THF gelöst und 10 min bei RT gerührt. Im nächsten Schritt wurden zur Katalysator/Ligand-Lösung 119 mg (E)-Ethyl-(1-(4-fluorphenyl)-1-buten-3-yl)carbonat **62a** (500 μ mol, 1.0 Äq.) in 0.5 ml abs. THF zugetropft und 1 min. gerührt. Die Allyl-Palladium-Komplex-Lösung wurde zur Zink-Enolat-Lösung bei 0 °C zugetropft und das Reaktionsgemisch über 16 h bei 0 °C gerührt. Nach der Aufreinigung wurden 117 mg des allylierten Produktes **81g** (392 μ mol, 78 % d. Th.) als gelbes Harz erhalten.

R_f = 0.63 (PE:EE 7:3)

Experimenteller Teil



81g

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.22 (d, ³J_{10,9} = 6.4 Hz, 3 H, 10-H); 2.32 (s, 3 H, 16-H); 2.99 – 3.15 (sh, 3 H, 9-H, 11-H); 6.14 (dd, ³J_{8,7} = 15.9 Hz, ³J_{8,9} = 6.7 Hz, 1 H, 8-H); 6.40 (d, ³J_{7,8} = 15.9 Hz, 1 H, 7-H); 6.90 (d, ³J_{18,17} = 8.6 Hz, 1 H, 18-H); 6.97 (d, ³J_{2,1} = 8.7 Hz, 1 H, 2-H); 7.00 (d, ³J_{4,5} = 8.8 Hz, 1 H, 4-H); 7.28 – 7.31 (sh, 3 H, 1-H, 5-H, 17-H); 7.55 (s, 1 H, 14-H); 12.2 (s, 1 H, OH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 20.3 (q, C-10); 20.6 (q, C-16); 33.2 (d, C-9); 45.1 (t, C-11); 115.2 (d, C-2); 115.5 (d, C-4); 118.3 (d, C-18); 119.2 (s, C-13); 127.5 (d, C-1); 127.6 (d, C-5); 127.7 (d, C-7); 127.9 (d, C-14); 129.7 (d, C-8); 137.3 (d, C-17); 160.5 (s, C-19); 163.3 (s, C-3); 205.2 (s, C-12).

¹⁹F-NMR (376 MHz, CFCl₃): δ = –115.5 (9-F).

HRMS: für C₁₉H₂₀O₂F⁺ (M+H)⁺: berechnet: 299.1442 gefunden: 299.1440

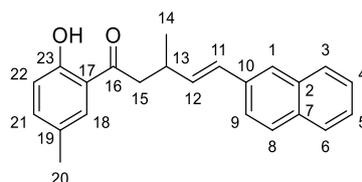
(E)-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-(3-Methyl-1-naphthyl-1-buten-4-yl)keton (84a)

Gemäß AAV 8 wurden 176 µl DIPA (126 mg, 1.25 mmol, 2.5 Äq.) in 0.75 ml abs. THF gelöst, auf –16 °C gekühlt und 781 µl n-BuLi in Hexane (1.25 mmol, 2.5 Äq., 1.6 M) zugetropft. Die Basenlösung wurde 20 min bei –16 °C gerührt und anschließend eine Lösung von 75 mg Keton **58a** (500 µmol, 1.0 Äq.) gelöst in 1 ml abs. THF zugetropft. Nachdem das Gemisch 30 min. bei –16 °C gerührt wurde, wurden diesem eine Lösung aus 82 mg Zinkchlorid (600 µmol, 1.2 Äq.) in 1 ml abs. THF hinzugetropft. Die Zink-Enolat-Lösung wurde erneut 30 min bei –16 °C gerührt. Unterdessen wurden 9.2 mg Pd₂dba₃ (10.0 µmol, 2 mol%) sowie 12.0 mg Triphenylphosphin (44 µmol, 8.8 mol %) in 1 ml abs THF gelöst und 10 min bei RT gerührt. Im nächsten Schritt wurden zur Katalysator/Ligand-Lösung 135 mg (*E*)-Ethyl-(1-Naphthyl-1-buten-3-yl)carbonat **83a** (500 µmol, 1.0 Äq.) in 0.5 ml abs. THF zugetropft und 1 min. gerührt. Die Allyl-Palladium-Komplex-Lösung wurde zur Zink-Enolat-Lösung bei 0 °C zugetropft und das Reaktionsgemisch über 16 h bei 0 °C gerührt. Nach der Aufreinigung wurden 129 mg des allylierten Produktes **84a** (390 µmol, 78 % d. Th.) als gelber Feststoff erhalten.

R_f = 0.43 (PE:EE 7:3)

Schmelzpunkt: 84 °C

Experimenteller Teil



84a

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.28 (d, $^3J_{14,13}$ = 6.6 Hz, 3 H, 14-H); 2.33 (s, 3 H, 20-H); 3.04 – 3.21 (sh, 3 H, 13-H, 15-H); 6.37 (dd, $^3J_{12,13}$ = 15.9 Hz, $^3J_{12,11}$ = 7.0 Hz, 1 H, 12-H); 6.61 (d, $^3J_{11,12}$ = 15.9 Hz, 1 H, 11-H); 6.91 (d, $^3J_{22,21}$ = 8.6 Hz, 1 H, 22-H); 7.30 (dd, $^3J_{21,22}$ = 8.4 Hz, $^4J_{21,18}$ = 2.0 Hz, 1 H, 21-H); 7.41 – 7.48 (sh, 2 H, 4-H, 5-H); 7.57 (dd, $^3J_{9,8}$ = 8.6 Hz, $^4J_{9,1}$ = 1.5 Hz, 1 H, 9-H); 7.59 (d, $^4J_{18,21}$ = 1.5 Hz, 1 H, 18-H); 7.69 (s, 1 H, 1-H); 7.76 – 7.80 (sh, 3 H, 3-H, 6-H, 8-H); 12.24 (s, 1 H, OH).

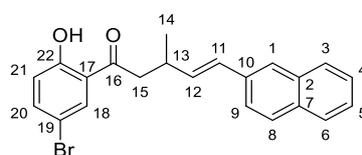
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 20.3 (q, C-14); 20.6 (q, C-20); 33.3 (d, C-13); 45.2 (t, C-15); 118.3 (d, C-22); 119.3 (s, C-17); 123.5 (d, C-9); 125.5 (d, C-1); 125.6 (d, C-5); 125.8 (d, C-4); 126.2 (d, C-6); 127.6 (d, C-3); 127.9 (s, C-19); 128.1 (d, C-8); 128.9 (d, C-11); 129.8 (d, C-18); 132.8 (s, C-7); 133.6 (s, C-10); 134.8 (s, C-2); 135.0 (d, C-12); 137.4 (d, C-21); 160.5 (s, C-23); 205.3 (s, C-16).

HRMS: für C₂₃H₂₃O₂⁺ (M)⁺: berechnet: 330.1620 gefunden: 330.1624

(E)-(2-Hydroxy-5-bromophenyl)-(3-Methyl-1-naphthyl-1-buten-4-yl)keton (84b)

Gemäß AAV 8 wurden 176 μ l DIPA (126 mg, 1.25 mmol, 2.5 Äq.) in 0.75 ml abs. THF gelöst, auf –16 °C gekühlt und 781 μ l n-BuLi in Hexane (1.25 mmol, 2.5 Äq., 1.6 M) zugetropft. Die Basen-Lösung wurde 20 min bei –16 °C gerührt und anschließend eine Lösung von 108 mg Keton **58c** (500 μ mol, 1.0 Äq.) gelöst in 1 ml abs. THF zugetropft. Nachdem das Gemisch 30 min. bei –16 °C gerührt wurde, wurden diesem eine Lösung aus 82 mg Zinkchlorid (600 μ mol, 1.2 Äq.) in 1 ml abs. THF hinzugetropft. Die Zink-Enolat-Lösung wurde erneut 30 min bei –16 °C gerührt. Unterdessen wurden 9.2 mg Pd₂dba₃ (10.0 μ mol, 2 mol%) sowie 12.0 mg Triphenylphosphin (44 μ mol, 8.8 mol %) in 1 ml abs THF gelöst und 10 min bei RT gerührt. Im nächsten Schritt wurden zur Katalysator/Ligand-Lösung 135 mg (E)-Ethyl-(1-Naphthyl-1-buten-3-yl)carbonat **83b** (500 μ mol, 1.0 Äq.) in 0.5 ml abs. THF zugetropft und 1 min. gerührt. Die Allyl-Palladium-Komplex-Lösung wurde zur Zink-Enolat-Lösung bei 0 °C zugetropft und das Reaktionsgemisch über 16 h bei 0 °C gerührt. Nach der Aufreinigung wurden 140 mg des allylierten Produktes **84b** (355 μ mol, 71 % d. Th.) als gelbes Harz erhalten.

R_f = 0.54 (PE:EE 7:3)



84b

Experimenteller Teil

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.28 (d, ³J_{14,13} = 6.4 Hz, 3 H, 14-H); 3.00 – 3.19 (sh, 3 H, 13-H, 15-H); 6.34 (dd, ³J_{12,11} = 15.8 Hz, ³J_{12,13} = 7.1 Hz, 1 H, 12-H); 6.61 (d, ³J_{11,12} = 15.9 Hz, 1 H, 11-H); 6.91 (d, ³J_{21,20} = 8.9 Hz, 1 H, 21-H); 7.41 – 7.48 (sh, 2 H, 4-H, 5-H); 7.53 – 7.58 (sh, 2 H, 9-H, 20-H); 7.70 (s, 1 H, 1-H); 7.77 – 7.81 (sh, 3 H, 3-H, 6-H, 8-H); 7.91 (d, ³J_{18,20} = 2.5 Hz, 1 H, 18-H); 12.30 (s, 1 H, OH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 20.4 (q, C-14); 33.3 (d, C-13); 45.2 (t, C-15); 110.5 (s, C-19); 120.7 (d, C-21); 120.8 (s, C-17); 123.5 (d, C-9); 125.7 (d, C-4); 125.8 (d, C-5); 126.2 (d, C-1); 127.6 (d, C-6); 127.9 (d, C-3); 128.1 (d, C-8); 129.3 (d, C-11); 132.3 (d, C-18); 132.8 (s, C-7); 133.6 (s, C-10); 134.5 (d, C-12); 134.6 (s, C-2); 139.0 (d, C-20); 161.5 (s, C-22); 204.5 (s, C-16).

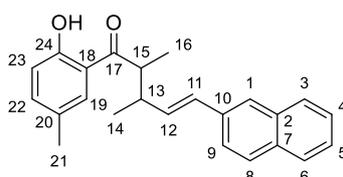
HRMS: für C₂₂H₁₉O₂Br⁺ (M)⁺: berechnet: 394.0568 gefunden: 394.0572

(*E*)-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-(3-Methyl-1-naphtyl-1-penten-4-yl)keton (**84c**)

Gemäß AAV 8 wurden 176 µl DIPA (126 mg, 1.25 mmol, 2.5 Äq.) in 0.75 ml abs. THF gelöst, auf –16 °C gekühlt und 781 µl n-BuLi in Hexane (1.25 mmol, 2.5 Äq., 1.6 M) zugetropft. Die Basenlösung wurde 20 min bei –16 °C gerührt und anschließend eine Lösung von 82 mg Keton **58b** (500 µmol, 1.0 Äq.) in 1 ml abs. THF zugetropft. Nachdem das Gemisch 30 min. bei –16 °C gerührt wurde, wurden diesem eine Lösung aus 82 mg Zinkchlorid (600 µmol, 1.2 Äq.) in 1 ml abs. THF hinzugetropft. Die Zink-Enolat-Lösung wurde erneut 30 min bei –16 °C gerührt. Unterdessen wurden 9.2 mg Pd₂dba₃ (10.0 µmol, 2 mol%) sowie 12.0 mg Triphenylphosphin (44 µmol, 8.8 mol %) in 1 ml abs THF gelöst und 10 min bei RT gerührt. Im nächsten Schritt wurden zur Katalysator/Ligand-Lösung 135 mg (*E*)-Ethyl-(1-naphtyl-1-buten-3-yl)carbonat **83c** (500 µmol, 1.0 Äq.) in 0.5 ml abs. THF zugetropft und 1 min. gerührt. Die Allyl-Palladium-Komplex-Lösung wurde zur Zink-Enolat-Lösung bei 0 °C zugetropft und das Reaktionsgemisch über 16 h bei 0 °C gerührt. Nach der Aufreinigung wurden 100 mg des allylierten Produktes **84c** (290 µmol, 58 % d. Th.) als gelber Feststoff mit einem Diastereomerenverhältnis von 81:19 erhalten.

R_f = 0.54 (PE:EE 7:3)

Schmelzpunkt: 88 °C



84c

Diastereomer A

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.15 (d, ³J_{16,15} = 6.6 Hz, 3 H, 16-H); 1.26 (d, ³J_{14,13} = 6.7 Hz, 3 H, 14-H); 2.34 (s, 3 H, 21-H); 2.88 (m, 1 H, 15-H); 3.53 (dq, ³J_{13,14} = 7.3 Hz, ³J_{13,15} = 7.4 Hz, 1 H, 13-H);

Experimenteller Teil

6.25 (dd, $^3J_{12,11} = 15.8$ Hz, $^3J_{12,13} = 8.9$ Hz, 1 H, 12-H); 6.62 (d, $^3J_{11,12} = 15.8$ Hz, 1 H, 11-H); 6.95 (d, $^3J_{23,22} = 8.4$ Hz, 1 H, 23-H); 7.33 (dd, $^3J_{22,23} = 8.4$ Hz, $^3J_{22,19} = 1.8$ Hz, 1 H, 22-H); 7.41 – 7.51 (sh, 2 H, 4-H, 5-H); 7.59 – 7.63 (sh, 2 H, 9-H, 19-H); 7.72 (s, 1 H, 1-H); 7.75 – 7.82 (sh, 3 H, 3-H, 6-H, 8-H); 12.49 (s, 1 H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.5$ (q, C-14); 19.4 (q, C-16); 20.6 (q, C-21); 40.8 (d, C-15); 45.3 (d, C-13); 118.6 (d, C-23); 119.0 (s, C-18); 123.5 (d, C-9); 125.7 (d, C-1); 125.8 (d, C-5); 126.2 (d, C-4); 127.6 (d, C-6); 127.9 (d, C-3); 127.9 (s, C-20); 128.1 (d, C-8); 129.6 (d, C-19); 130.7 (d, C-11); 132.8 (s, C-7); 133.4 (d, C-12); 133.6 (s, C-10); 134.8 (s, C-2); 137.5 (d, C-22); 161.1 (s, C-24); 210.3 (s, C-17).

Diastereomer B

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.20$ (d, $^3J_{16,15} = 6.9$ Hz, 3 H, 16-H); 1.28 (d, $^3J_{14,13} = 6.1$ Hz, 3 H, 14-H); 2.34 (s, 3 H, 21-H); 2.88 (m, 1 H, 15-H); 3.64 (dq, $^3J_{13,14} = 6.8$ Hz, $^3J_{13,15} = 6.8$ Hz, 1 H, 13-H); 6.31 (dd, $^3J_{12,11} = 15.9$ Hz, $^3J_{12,13} = 7.8$ Hz, 1 H, 12-H); 6.57 (d, $^3J_{11,12} = 16.0$ Hz, 1 H, 11-H); 6.89 (d, $^3J_{23,22} = 8.4$ Hz, 1 H, 23-H); 7.31 (m, 1 H, 22-H); 7.41 – 7.51 (sh, 2 H, 4-H, 5-H); 7.59 – 7.63 (sh, 2 H, 9-H, 19-H); 7.72 (s, 1 H, 1-H); 7.75 – 7.82 (sh, 3 H, 3-H, 6-H, 8-H); 12.43 (s, 1 H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.9$ (q, C-14); 16.4 (q, C-16); 20.7 (q, C-21); 49.9 (d, C-15); 45.0 (d, C-13); 118.6 (d, C-23); 119.0 (s, C-18); 123.6 (d, C-9); 125.6 (d, C-1); 125.7 (d, C-5); 126.1 (d, C-4); 127.6 (d, C-6); 127.8 (d, C-3); 127.9 (s, C-20); 128.0 (d, C-8); 129.5 (d, C-11); 129.8 (d, C-19); 132.8 (s, C-7); 133.6 (s, C-10); 134.0 (d, C-10); 134.8 (s, C-2); 137.3 (d, C-22); 161.1 (s, C-24); 209.8 (s, C-17).

HRMS: für $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_2^+$ (M) $^+$: berechnet: 344.1776 gefunden: 344.1764

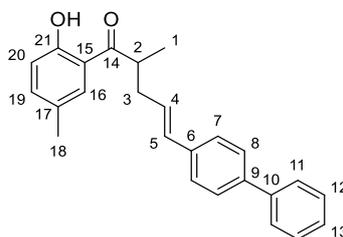
(E)-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-([1,1']-biphenyl-1-penten-4-yl)keton (84d)

Gemäß AAV 8 wurden 176 μl DIPA (126 mg, 1.25 mmol, 2.5 Äq.) in 0.75 ml abs. THF gelöst, auf -16 °C gekühlt und 781 μl n-BuLi in Hexane (1.25 mmol, 2.5 Äq., 1.6 M) zugetropft. Die Basen-Lösung wurde 20 min bei -16 °C gerührt und anschließend eine Lösung von 82 mg Keton **58b** (500 μmol , 1.0 Äq.) in 1 ml abs. THF zugetropft. Nachdem das Gemisch 30 min. bei -16 °C gerührt wurde, wurden diesem eine Lösung aus 82 mg Zinkchlorid (600 μmol , 1.2 Äq.) in 1 ml abs. THF hinzugegeben. Die Zink-Enolat-Lösung wurde erneut 30 min bei -16 °C gerührt. Unterdessen wurden 9.2 mg Pd_2dba_3 (10.0 μmol , 2 mol%) sowie 12.0 mg Triphenylphosphin (44 μmol , 8.8 mol %) in 1 ml abs THF gelöst und 10 min bei RT gerührt. Im nächsten Schritt wurden zur Katalysator/Ligand-Lösung 141 mg (E)-Ethyl-([1,1']-biphenyl-1-propen-3-yl)carbonat **83d** (500 μmol , 1.0 Äq.) in 0.5 ml abs. THF zugetropft und 1 min. gerührt. Die Allyl-Palladium-Komplex-Lösung wurde zur Zink-Enolat-Lösung bei 0 °C zugetropft und das Reaktionsgemisch über 16 h bei 0 °C gerührt. Nach der Aufreinigung wurden 129 mg des allylierten Produktes **84d** (361 μmol , 72 % d. Th.) als gelber Feststoff erhalten.

Experimenteller Teil

$R_f = 0.39$ (PE:EE 8:2)

Schmelzpunkt: 79 °C



84d

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.32$ (d, $^3J_{1,2} = 6.9$ Hz, 3 H, 1-H); 2.33 (s, 3 H, 18-H); 2.42 (ddd, $^2J_{3a,3b} = 14.2$ Hz, $^3J_{3a,2} = 7.2$ Hz, $^3J_{3a,4} = 7.2$ Hz, 1 H, 3-H_a); 2.76 (dddd, $^2J_{3b,3a} = 13.7$ Hz, $^3J_{3b,2} = 6.7$ Hz, $^3J_{3b,4} = 6.7$ Hz, $^4J_{3b,5} = 0.9$ Hz, 1 H, 3-H_b); 3.68 (m, 1 H, 2-H); 6.24 (ddd, $^3J_{4,5} = 15.41$ Hz, $^3J_{4,3a} = 7.6$ Hz, $^3J_{4,3b} = 7.6$ Hz, 1 H, 4-H); 6.50 (d, $^3J_{5,4} = 15.8$ Hz, 1 H, 5-H); 6.93 (d, $^3J_{20,19} = 8.6$ Hz, 1 H, 20-H); 7.30 – 7.36 (sh, 2 H, 13-H, 19-H); 7.39 – 7.46 (sh, 4 H, 7-H, 11-H); 7.52 – 7.60 (sh, 5 H, 8-H, 12-H, 16-H); 12.37 (s, 1 H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.6$ (q, C-1); 20.6 (q, C-18); 36.9 (t, C-3); 40.4 (d, C-2); 118.1 (s, C-15); 118.6 (d, C-20); 126.5 (d, C-7); 126.9 (d, C-8); 127.2 (d, C-12); 127.2 (d, C-13); 127.4 (d, C-4); 127.9 (s, C-17); 128.8 (d, C-11); 129.5 (d, C-16); 131.9 (d, C-5); 136.3 (s, C-6); 137.5 (d, C-19); 140.0 (s, C-9); 140.7 (s, C-10); 161.1 (s, C-21); 209.6 (s, C-14).

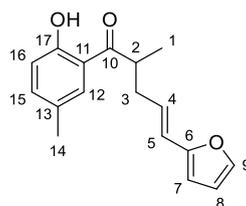
HRMS: für $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_2^+$ (M)⁺: berechnet: 356.1776 gefunden: 356.1775

(E)-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-([1,2']-furfuryl-1-penten-4-yl)keton (84e)

Gemäß AAV 8 wurden 176 μl DIPA (126 mg, 1.25 mmol, 2.5 Äq.) in 0.75 ml abs. THF gelöst, auf -16 °C gekühlt und 781 μl n-BuLi in Hexane (1.25 mmol, 2.5 Äq., 1.6 M) zugetropft. Die Basen-Lösung wurde 20 min bei -16 °C gerührt und anschließend eine Lösung von 82 mg Keton **58b** (500 μmol , 1.0 Äq.) gelöst in 1 ml abs. THF zugetropft. Nachdem das Gemisch 30 min. bei -16 °C gerührt wurde, wurden diesem eine Lösung aus 82 mg Zinkchlorid (600 μmol , 1.2 Äq.) in 1 ml abs. THF hinzugegeben. Die Zink-Enolat-Lösung wurde erneut 30 min bei -16 °C gerührt. Unterdessen wurden 9.2 mg Pd_2dba_3 (10.0 μmol , 2 mol%) sowie 12.0 mg Triphenylphosphin (44 μmol , 8.8 mol %) in 1 ml abs THF gelöst und 10 min bei RT gerührt. Im nächsten Schritt wurden zur Katalysator/Ligand-Lösung 98 mg (E)-Ethyl-([1,2']-furfuryl-1-propen-3-yl)carbonat **83e** (500 μmol , 1.0 Äq.) in 0.5 ml abs. THF zugetropft und 1 min. gerührt. Die Allyl-Palladium-Komplex-Lösung wurde zur Zink-Enolat-Lösung bei 0 °C zugetropft und das Reaktionsgemisch über 16 h bei 0 °C gerührt. Nach der Aufreinigung wurden 71 mg des allylierten Produktes **84e** (264 μmol , 53 % d. Th.) als braunes Harz erhalten.

$R_f = 0.49$ (PE:EE 8:2)

Experimenteller Teil



84e

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.29 (d, ³J_{1,2} = 7.0 Hz, 3 H, 1-H); 2.32 (s, 3 H, 14-H); 2.35 (m, 1 H, 3-H_a); 2.71 (dddd, ²J_{3b,3a} = 13.8 Hz, ³J_{3b,2} = 6.8 Hz, ³J_{3b,4} = 6.8 Hz, ⁴J_{3b,5} = 0.9 Hz, 1 H, 3-H_b); 3.63 (m, 1 H, 2-H); 6.08 – 6.16 (sh, 2 H, 4-H, 7-H); 6.27 (d, ³J_{5,4} = 15.8 Hz, 1 H, 5-H); 6.35 (dd, ³J_{8,7} = 3.2 Hz, ³J_{8,9} = 1.8 Hz, 1 H, 8-H); 6.92 (d, ³J_{16,15} = 8.4 Hz, 1 H, 16-H); 7.27 – 7.31 (sh, 2 H, 9-H, 15-H); 7.57 (br.s., 1 h, 12-H); 12.33 (s, 1 H, OH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.6 (q, C-1); 20.6 (q, C-14); 36.6 (t, C-3); 40.3 (d, C-2); 106.8 (d, C-7); 111.1 (d, C-8); 118.0 (s, C-11); 118.5 (d, C-16); 120.8 (d, C-5); 126.1 (d, C-4); 129.5 (d, C-12); 129.5 (s, C-13); 137.5 (d, C-15); 141.5 (d, C-9); 152.7 (s, C-6); 161.1 (s, C-17); 209.5 (s, C-10).

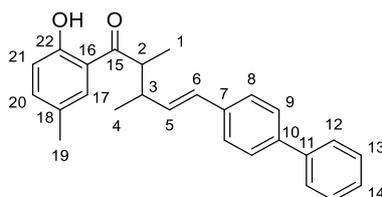
HRMS: für C₁₇H₁₈O₃⁺ (M)⁺: berechnet: 270.1256 gefunden: 270.1242

(E)-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-(3-methyl-[1,1']-biphenyl-1-penten-4-yl)keton (84f)

Gemäß AAV 8 wurden 176 µl DIPA (126 mg, 1.25 mmol, 2.5 Äq.) in 0.75 ml abs. THF gelöst, auf –16 °C gekühlt und 781 µl n-BuLi in Hexane (1.25 mmol, 2.5 Äq., 1.6 M) zugetropft. Die Basen-Lösung wurde 20 min bei –16 °C gerührt und anschließend eine Lösung von 82 mg Keton **58b** (500 µmol, 1.0 Äq.) gelöst in 1 ml abs. THF zugetropft. Nachdem das Gemisch 30 min. bei –16 °C gerührt wurde, wurden diesem eine Lösung aus 82 mg Zinkchlorid (600 µmol, 1.2 Äq.) in 1 ml abs. THF hinzugegeben. Die Zink-Enolat-Lösung wurde erneut 30 min bei –16 °C gerührt. Unterdessen wurden 9.2 mg Pd₂dba₃ (10.0 µmol, 2 mol%) sowie 12.0 mg Triphenylphosphin (44 µmol, 8.8 mol %) in 1 ml abs THF gelöst und 10 min bei RT gerührt. Im nächsten Schritt wurden zur Katalysator/Ligand-Lösung 148 mg (E)-Ethyl-(3-methyl-[1,1']-biphenyl-1-propen-3-yl)carbonat **62c** (500 µmol, 1.0 Äq.) in 0.5 ml abs. THF zugetropft und 1 min gerührt. Die Allyl-Palladium-Komplex-Lösung wurde zur Zink-Enolat-Lösung bei 0 °C zugetropft und das Reaktionsgemisch über 16 h bei 0 °C gerührt. Nach der Aufreinigung wurden 137 mg des allylierten Produktes **84f** (368 µmol, 74 % d. Th.) als gelbes Harz erhalten.

R_f = 0.39 (PE:EE 8:2)

Experimenteller Teil



84f

Diaszereomer A

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.13 (d, ³J_{1,2} = 6.7 Hz, 3 H, 1-H); 1.24 (d, ³J_{4,3} = 7.0 Hz, 3 H, 4-H); 2.35 (s, 3 H, 19-H); 2.84 (m, 1 H, 2-H); 3.50 (ddd, ³J_{3,4} = 7.2 Hz, ³J_{3,2} = 7.1 Hz, ³J_{3,5} = 7.1 Hz, 1 H, 3-H); 6.17 (dd, ³J_{5,6} = 15.8 Hz, ³J_{5,3} = 8.8 Hz, 1 H, 5-H); 6.50 (d, ³J_{6,5} = 15.9 Hz, 1 H, 6-H); 6.95 (d, ³J_{21,20} = 8.4 Hz, 1 H, 21-H); 7.33 (dd, ³J_{20,21} = 8.9 Hz, ³J_{20,17} = 2.0 Hz, 1 H, 20-H); 7.36 (d, ³J_{14,13} = 7.2 Hz, 1 H, 14 H); 7.42 – 7.47 (sh, 4 H, 8-H, 13-H); 7.57 (d, ³J_{9,8} = 8.2 Hz, 2 H, 9-H); 7.60 – 7.63 (sh, 3 H, 12-H, 17-H); 12.48 (s, 1 H, OH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.5 (q, C-4); 19.4 (q, C-1); 20.6 (q, C-19); 40.8 (d, C-2); 45.3 (d, C-3); 118.2 (s, C-16); 118.6 (d, C-21); 126.6 (d, C-8); 126.9 (d, C-12); 126.9 (d, C-14); 127.2 (d, C-9); 127.9 (s, C-18); 128.8 (d, C-13); 129.6 (d, C-17); 130.2 (d, C-6); 133.1 (d, C-5); 136.4 (s, C-7); 137.5 (d, C-20); 140.0 (s, C-10); 140.8 (s, C-11); 161.1 (s, C-22); 210.3 (s, C-15).

Diastereomer B

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.17 (d, ³J_{1,2} = 6.9 Hz, 3 H, 1-H); 1.26 (d, ³J_{4,3} = 7.1 Hz, 3 H, 4-H); 2.33 (s, 3 H, 19-H); 2.84 (m, 1 H, 2-H); 3.62 (ddd, ³J_{3,4} = 6.9 Hz, ³J_{3,2} = 6.9 Hz, ³J_{3,5} = 6.9 Hz, 1 H, 3-H); 6.24 (dd, ³J_{5,6} = 15.8 Hz, ³J_{5,3} = 7.8 Hz, 1 H, 5-H); 6.50 (m, 1 H, 6-H); 6.90 (d, ³J_{21,20} = 8.6 Hz, 1 H, 21-H); 7.29 (dd, ³J_{20,21} = 9.1 Hz, ³J_{20,17} = 1.7 Hz, 1 H, 20-H); 7.36 (d, ³J_{14,13} = 7.2 Hz, 1 H, 14-H); 7.42 – 7.47 (sh, 4 H, 8-H, 13-H); 7.57 (d, ³J_{9,8} = 8.2 Hz, 2 H, 9-H); 7.60 – 7.63 (sh, 3 H, 12-H, 17-H); 12.42 (s, 1 H, OH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.0 (q, C-4); 16.4 (q, C-1); 20.7 (q, C-19); 39.8 (d, C-2); 45.0 (d, C-3); 118.2 (s, C-16); 119.0 (d, C-21); 126.5 (d, C-8); 126.9 (d, C-12); 126.9 (d, C-14); 127.2 (d, C-9); 127.8 (s, C-18); 128.7 (d, C-13); 129.2 (d, C-6); 129.5 (d, C-17); 133.8 (d, C-5); 136.4 (s, C-7); 137.4 (d, C-20); 139.9 (s, C-10); 140.9 (s, C-11); 161.1 (s, C-22); 209.8 (s, C-15).

HRMS: für C₂₆H₂₆O₂⁺ (M)⁺: berechnet: 370.1933 gefunden: 370.1938

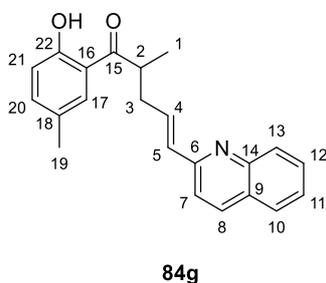
(E)-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-([1,2']-chinolinyl-1-penten-4-yl)keton (84g)

Gemäß AAV 8 wurden 176 µl DIPA (126 mg, 1.25 mmol, 2.5 Äq.) in 0.75 ml abs. THF gelöst, auf –16 °C gekühlt und 781 µl n-BuLi in Hexane (1.25 mmol, 2.5 Äq., 1.6 M) zugetropft. Die Basen-Lösung wurde 20 min bei –16 °C gerührt und anschließend eine Lösung von 82 mg Keton **58b**

Experimenteller Teil

(500 μmol , 1.0 Äq.) gelöst in 1 ml abs. THF zugetropft. Nachdem das Gemisch 30 min. bei $-16\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt wurde, wurden diesem eine Lösung aus 82 mg Zinkchlorid (600 μmol , 1.2 Äq.) in 1 ml abs. THF hinzugegeben. Die Zink-Enolat-Lösung wurde erneut 30 min bei $-16\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Unterdessen wurden 9.2 mg Pd_2dba_3 (10.0 μmol , 2 mol%) sowie 12.0 mg Triphenylphosphin (44 μmol , 8.8 mol %) in 1 ml abs THF gelöst und 10 min bei RT gerührt. Im nächsten Schritt wurden zur Katalysator/Ligand-Lösung 129 mg (*E*)-Ethyl-([1,2']-chinolinyl-1-propen-3-yl)carbonat **66a** (500 μmol , 1.0 Äq.) in 0.5 ml abs. THF zugetropft und kurze Zeit gerührt. Die Allyl-Palladium-Komplex-Lösung wurde zur Zink-Enolat-Lösung bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ zugetropft und das Reaktionsgemisch über 16 h bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Nach der Aufreinigung wurden 111 mg des allylierten Produktes **84g** (336 μmol , 67 % d. Th.) als braunes Harz erhalten.

$R_f = 0.22$ (PE:EE 7:3)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.35$ (d, $^3J_{1,2} = 6.9$ Hz, 3 H, 1-H); 2.32 (s, 3 H, 19-H); 2.51 (m, 1 H, 3- H_a); 2.86 (m, 1 H, 3- H_b); 3.75 (m, 1 H, 2-H); 6.80 (sh, 2 H, 4-H, 5-H); 6.92 (d, $^3J_{21,20} = 8.6$ Hz, 1 H, 21-H); 7.30 (dd, $^3J_{20,21} = 8.4$ Hz, $^4J_{20,17} = 1.7$ Hz, 1 H, 20-H); 7.48 (m, 1 H, 11-H); 7.49 (d, $^3J_{7,8} = 8.4$ Hz, 1 H, 7-H); 7.60 (br.s., 1 H, 17-H); 7.69 (ddd, $^3J_{12,11} = 7.0$ Hz, $^3J_{12,13} = 7.0$ Hz, $^4J_{12,10} = 1.3$ Hz, 1 H, 12-H); 7.77 (d, $^3J_{10,11} = 7.8$ Hz, 1 H, 10-H); 8.03 (d, $^3J_{13,12} = 8.4$ Hz, 1 H, 13-H); 8.08 (d, $^3J_{8,7} = 8.7$ Hz, 1 H, 8-H); 12.34 (s, 1 H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.8$ (q, C-1); 20.6 (q, C-19); 36.6 (t, C-3); 40.1 (d, C-2); 118.0 (s, C-16); 118.6 (d, C-21); 118.9 (d, C-7); 126.1 (d, C-11); 127.2 (s, C-9); 127.4 (d, C-10); 128.0 (s, C-18); 129.1 (d, C-13); 129.5 (d, C-17); 129.6 (d, C-12); 133.3 (d, C-4); 134.0 (d, C-5); 137.5 (d, C-20); 136.2 (d, C-8); 148.0 (s, C-14); 155.8 (s, C-6); 161.1 (s, C-22); 209.3 (s, C-15).

HRMS: für $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}^+$ (M+H) $^+$: berechnet: 332.1645 gefunden: 332.1641

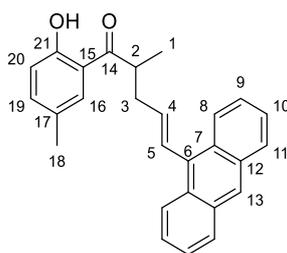
(*E*)-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-(1-anthracenyl-1-penten-4-yl)keton (**84h**)

Gemäß AAV 8 wurden 176 μl DIPA (126 mg, 1.25 mmol, 2.5 Äq.) in 0.75 ml abs. THF gelöst, auf $-16\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und 781 μl n-BuLi in Hexane (1.25 mmol, 2.5 Äq., 1.6 M) zugetropft. Die Basen-Lösung wurde 20 min bei $-16\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und anschließend eine Lösung von 82 mg Keton **58b** (500 μmol , 1.0 Äq.) gelöst in 1 ml abs. THF zugetropft. Nachdem das Gemisch 30 min. bei $-16\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt wurde, wurden diesem eine Lösung aus 82 mg Zinkchlorid (600 μmol , 1.2 Äq.) in 1 ml abs.

Experimenteller Teil

THF hinzuge tropft. Die Zink-Enolat-Lösung wurde erneut 30 min bei $-16\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Unterdessen wurden 9.2 mg Pd_2dba_3 (10.0 μmol , 2 mol%) sowie 12.0 mg Triphenylphosphin (44 μmol , 8.8 mol %) in 1 ml abs THF gelöst und 10 min bei RT gerührt. Im nächsten Schritt wurden zur Katalysator/Ligand-Lösung 153 mg (*E*)-Ethyl-(1-anthracenyl-1-propen-3-yl)carbonat **66b** (500 μmol , 1.0 Äq.) in 0.5 ml abs. THF zugetropft und 1 min. gerührt. Die Allyl-Palladium-Komplex-Lösung wurde zur Zink-Enolat-Lösung bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugetropft und das Reaktionsgemisch über 16 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach der Aufreinigung wurden 118 mg des allylierten Produktes **84h** (309 μmol , 62 % d. Th.) als orangenes Harz erhalten.

$R_f = 0.57$ (PE:EE 7:3)



84h

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.45$ (d, $^3J_{1,2} = 7.0$ Hz, 3 H, 1-H); 2.32 (s, 3 H, 18-H); 2.72 (ddd, $^2J_{3a,3b} = 14.0$ Hz, $^3J_{3a,2} = 6.9$ Hz, $^3J_{3a,4} = 6.9$ Hz, 1 H, 3-H_a); 3.05 (ddd, $^2J_{3b,3a} = 14.0$ Hz, $^3J_{3b,2} = 7.0$ Hz, $^3J_{3b,4} = 7.0$ Hz, 1 H, 3-H_b); 3.88 (ddq, $^3J_{2,1} = 6.8$ Hz, $^3J_{2,3a} = 6.8$ Hz, $^3J_{2,3b} = 6.8$ Hz, 1 H, 2-H); 5.99 (ddd, $^3J_{4,5} = 16.0$ Hz, $^3J_{4,3a} = 7.2$ Hz, $^3J_{4,3b} = 7.2$ Hz, 1 H, 4-H); 6.96 (d, $^3J_{20,19} = 8.6$ Hz, 1 H, 20-H); 7.18 (d, $^3J_{5,4} = 16.0$ Hz, 1 H, 5-H); 7.32 (dd, $^3J_{19,20} = 8.5$ Hz, $^4J_{19,16} = 1.9$ Hz, 1 H, 19-H); 7.38 – 7.47 (sh, 4 H, 9-H, 10-H); 7.67 (s, 1 H, 16-H); 7.98 (d, $^3J_{11,10} = 8.1$ Hz, 2 H, 11-H); 8.18 (d, $^3J_{8,9} = 8.8$ Hz, 2 H, 8-H); 8.35 (s, 1 H, 13-H); 12.48 (s, 1 H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.0$ (q, C-1); 20.6 (q, C-18); 37.8 (t, C-3); 40.1 (d, C-2); 118.3 (s, C-15); 118.6 (d, C-20); 125.0 (d, C-10); 125.2 (d, C-9); 125.9 (d, C-8); 126.1 (d, C-13); 128.0 (s, C-7); 128.3 (d, C-5); 128.5 (d, C-11); 129.4 (d, C-16); 129.5 (s, C-17); 131.4 (s, C-12); 132.8 (s, C-6); 135.5 (d, C-4); 137.6 (d, C-19); 161.2 (s, C-21); 209.8 (s, C-14).

HRMS: für $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{O}_2^+$ (M)⁺: berechnet: 380.1776 gefunden: 380.1763

(*E*)-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-([1,1']-biphenyl-1-buten-4-yl)keton (86a)

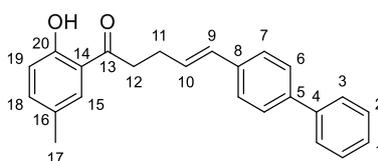
Gemäß AAV 8 wurden 176 μl DIPA (126 mg, 1.25 mmol, 2.5 Äq.) in 0.75 ml abs. THF gelöst, auf $-16\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und 781 μl n-BuLi in Hexane (1.25 mmol, 2.5 Äq., 1.6 M) zugetropft. Die Basen-Lösung wurde 20 min bei $-16\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschließend eine Lösung von 75 mg Keton **58a** (500 μmol , 1.0 Äq.) gelöst in 1 ml abs. THF zugetropft. Nachdem das Gemisch 30 min. bei $-16\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt wurde, wurden diesem eine Lösung aus 82 mg Zinkchlorid (600 μmol , 1.2 Äq.) in 1 ml abs. THF hinzuge tropft. Die Zink-Enolat-Lösung wurde erneut 30 min bei $-16\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Unterdessen

Experimenteller Teil

wurden 9.2 mg Pd₂dba₃ (10.0 μmol, 2 mol%) sowie 12.0 mg Triphenylphosphin (44 μmol, 8.8 mol %) in 1 ml abs THF gelöst und 10 min bei RT gerührt. Im nächsten Schritt wurden zur Katalysator/Ligand-Lösung 141 mg (*E*)-Ethyl-([1,1']-biphenyl-1-propen-3-yl)carbonat **83d** (500 μmol, 1.0 Äq.) in 0.5 ml abs. THF zugetropft und 1 min. gerührt. Die Allyl-Palladium-Komplex-Lösung wurde zur Zink-Enolat-Lösung bei 0 °C zugetropft und das Reaktionsgemisch über 16 h bei 0 °C gerührt. Nach der Aufreinigung wurden 105 mg des allylierten Produktes **86a** (308 μmol, 62 % d. Th.) als gelber Feststoff erhalten.

R_f = 0.56 (PE:EE 7:3)

Schmelzpunkt: 117 °C



86a

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.33 (s, 3 H, 17-H); 2.70 (dt, ³J_{11,10} = 6.9 Hz, ³J_{11,12} = 6.9 Hz, 2 H, 11-H); 3.21 (t, ³J_{12,11} = 7.3 Hz, 2 H, 12-H); 6.35 (dt, ³J_{10,9} = 15.8 Hz, ³J_{10,11} = 6.9 Hz, 1 H, 10-H); 6.54 (d, ³J_{9,10} = 15.9 Hz, 1 H, 9-H); 6.92 (d, ³J_{19,18} = 8.6 Hz, 1 H, 19-H); 7.31 (dd, ³J_{18,19} = 8.4 Hz, ³J_{18,15} = 1.8 Hz, 1 H, 18-H); 7.45 (dd, ³J_{1,2} = 7.3 Hz, 1 H, 1-H); 7.43 – 7.37 (sh, 4 H, 2-H, 9-H); 7.55 – 7.62 (sh, 5 H, 3-H, 8-H, 15-H); 12.16 (s, 1 H, OH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 20.6 (q, C-17); 27.5 (t, C-11); 37.9 (t, C-12); 118.3 (d, C-19); 119.0 (s, C-14); 126.5 (d, C-9); 126.9 (d, C-3); 127.2 (d, C-1, C-6); 128.0 (s, C-16); 128.8 (d, C-2); 128.8 (d, C-10); 129.6 (d, C-15); 130.6 (d, C-9); 136.4 (s, C-8); 137.4 (d, C-18); 139.9 (s, C-5); 140.7 (s, C-4); 160.4 (s, C-20); 205.4 (s, C-13).

HRMS: für C₂₄H₂₂O₂⁺ (M)⁺: berechnet: 342.1620 gefunden: 342.1620

(*E*)-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-(1-(4-fluorphenyl)-1-buten-4-yl)keton (86b**)**

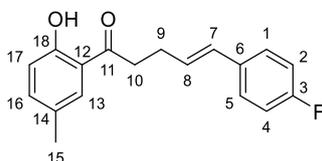
Gemäß AAV 8 wurden 176 μl DIPA (126 mg, 1.25 mmol, 2.5 Äq.) in 0.75 ml abs. THF gelöst, auf –16 °C gekühlt und 781 μl n-BuLi in Hexane (1.25 mmol, 2.5 Äq., 1.6 M) zugetropft. Die Basen-Lösung wurde 20 min bei –16 °C gerührt und anschließend eine Lösung von 75 mg Keton **58a** (500 μmol, 1.0 Äq.) in 1 ml abs. THF zugetropft. Nachdem das Gemisch 30 min. bei –16 °C gerührt wurde, wurden diesem eine Lösung aus 82 mg Zinkchlorid (600 μmol, 1.2 Äq.) in 1 ml abs. THF hinzugetropft. Die Zink-Enolat-Lösung wurde erneut 30 min bei –16 °C gerührt. Unterdessen wurden 9.2 mg Pd₂dba₃ (10.0 μmol, 2 mol%) sowie 12.0 mg Triphenylphosphin (44 μmol, 8.8 mol %) in 1 ml abs THF gelöst und 10 min bei RT gerührt. Im nächsten Schritt wurden zur Katalysator/Ligand-Lösung 112 mg (*E*)-Ethyl-(1-(4-fluorphenyl)-1-propen-3-yl)carbonat **80d** (500 μmol, 1.0 Äq.) in 0.5 ml abs. THF zugetropft und 1 min. gerührt. Die Allyl-Palladium-Komplex-Lösung wurde zur Zink-Enolat-

Experimenteller Teil

Lösung bei 0 °C zugetropft und das Reaktionsgemisch über 16 h bei 0 °C gerührt. Nach der Aufreinigung wurden 51 mg des allylierten Produktes **86b** (179 µmol, 36 % d. Th.) als gelber Feststoff erhalten.

$R_f = 0.56$ (PE:EE 7:3)

Schmelzpunkt: 98 °C



86b

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.32 (s, 3 H, 15-H); 2.66 (dt, ³J_{9,10} = 6.9 Hz, ³J_{9,8} = 6.9 Hz, 2 H, 9-H); 3.18 (t, ³J_{10,9} = 7.3 Hz, 2 H, 10-H); 6.21 (dt, ³J_{8,7} = 15.8 Hz, ³J_{8,9} = 6.9 Hz, 1 H, 8-H); 6.45 (d, ³J_{7,8} = 15.8 Hz, 1 H, 7-H); 6.91 (d, ³J_{17,16} = 8.4 Hz, 1 H, 17-H); 6.98 (d, ³J_{2,1} = 8.7 Hz, 1 H, 2-H); 7.00 (d, ³J_{4,5} = 8.8 Hz, 1 H, 4-H); 7.29 – 7.33 (sh, 3 H, 1-H, 5-H, 16-H); 7.57 (s, 1 H, 13-H); 12.14 (s, 1 H, OH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 20.5 (q, C-15); 27.3 (t, C-9); 37.9 (t, C-10); 115.3 (d, C-2); 115.5 (d, C-4); 118.3 (d, C-17); 119.0 (s, C-12); 127.4 (d, C-1); 127.5 (d, C-5); 128.0 (s, C-14); 128.4 (d, C-8); 129.6 (d, C-7); 129.9 (d, C-13); 133.4 (s, C-6); 137.4 (d, C-16); 160.4 (s, C-18); 163.3 (s, C-3); 205.3 (s, C-11).

¹⁹F-NMR (376 MHz, CFC₃): –115.4 (3-F).

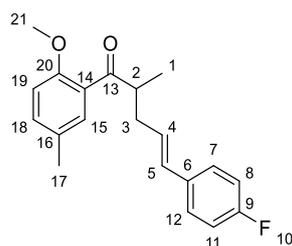
HRMS: für C₁₈H₁₈O₂F⁺ (M+H)⁺: berechnet: 285.1285 gefunden: 285.1290

(E)-(2-Methoxy-5-methylphenyl)-(1-(4-fluorphenyl)-1-penten-4-yl)keton (86c)

Gemäß AAV 8 wurden 176 µl DIPA (126 mg, 1.25 mmol, 2.5 Äq.) in 0.75 ml abs. THF gelöst, auf –16 °C gekühlt und 781 µl n-BuLi in Hexane (1.25 mmol, 2.5 Äq., 1.6 M) zugetropft. Die Basenlösung wurde 20 min bei –16 °C gerührt und anschließend eine Lösung von 82 mg Keton **58b** (500 µmol, 1.0 Äq.) in 1 ml abs. THF zugetropft. Nachdem das Gemisch 30 min. bei –16 °C gerührt wurde, wurden diesem eine Lösung aus 82 mg Zinkchlorid (600 µmol, 1.2 Äq.) in 1 ml abs. THF hinzugetropft. Die Zink-Enolat-Lösung wurde erneut 30 min bei –16 °C gerührt. Unterdessen wurden 9.2 mg Pd₂dba₃ (10.0 µmol, 2 mol%) sowie 12.0 mg Triphenylphosphin (44 µmol, 8.8 mol %) in 1 ml abs THF gelöst und 10 min bei RT gerührt. Im nächsten Schritt wurden zur Katalysator/Ligand-Lösung 112 mg (E)-Ethyl-(1-(4-Fluorphenyl)-1-propen-3-yl)carbonat **80d** (500 µmol, 1.0 Äq.) in 0.5 ml abs. THF zugetropft und 1 min. gerührt. Die Allyl-Palladium-Komplex-Lösung wurde zur Zink-Enolat-Lösung bei 0 °C zugetropft und das Reaktionsgemisch über 16 h bei 0 °C gerührt. Nach der Aufreinigung wurden 79 mg des allylierten Produktes **86c** (253 µmol, 51 % d. Th.) als gelbes Harz erhalten.

Experimenteller Teil

$R_f = 0.58$ (PE:EE 7:3)



86c

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.19$ (d, $^3J_{1,2} = 6.9$ Hz, 3 H, 1-H); 2.28 (ddd, $^2J_{3a,3b} = 13.9$ Hz, $^3J_{3a,2} = 7.1$ Hz, $^3J_{3a,4} = 7.1$ Hz, 1 H, 3-H_a); 2.28 (s, 3 H, 17-H); 2.26 (ddd, $^2J_{3b,3a} = 13.5$ Hz, $^3J_{3b,2} = 6.7$ Hz, $^3J_{3b,4} = 6.7$ Hz, 1 H, 3-H_b); 3.58 (ddq, $^3J_{2,1} = 6.8$ Hz, $^3J_{2,3a} = 6.8$ Hz, $^3J_{2,3b} = 6.8$ Hz, 1 H, 2-H); 3.86 (s, 3 H, 21-H); 6.08 (ddd, $^3J_{4,5} = 15.4$ Hz, $^3J_{4,3a} = 7.6$ Hz, $^3J_{4,3b} = 7.6$ Hz, 1 H, 4-H); 6.35 (d, $^3J_{5,4} = 15.7$ Hz, 1 H, 5-H); 6.85 (d, $^3J_{19,18} = 8.3$ Hz, 1 H, 19-H); 6.96 (d, $^3J_{8,7} = 8.7$ Hz, 1 H, 8-H); 6.98 (d, $^3J_{11,12} = 8.7$ Hz, 1 H, 11-H); 7.22 – 7.28 (sh, 3 H, 7-H, 12-H, 18-H); 7.33 (d, $^2J_{15,18} = 2.0$ Hz, 1 H, 15-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.3$ (q, C-1); 20.2 (q, C-17); 36.8 (t, C-3); 45.4 (d, C-2); 55.6 (q, C-21); 111.4 (d, C-19); 115.1 (d, C-8); 115.4 (s, C-11); 127.4 (d, C-7); 127.4 (d, C-12); 128.4 (d, C-4); 128.8 (s, C-14); 130.0 (s, C-16); 130.4 (d, C-5); 130.5 (d, C-15); 133.3 (d, C-18); 133.8 (s, C-6); 155.8 (s, C-20); 163.2 (s, C-9); 207.2 (s, C-13).

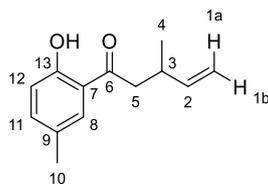
$^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CFCl_3): $\delta = -115.9$ (9-F).

(2-Methoxy-5-methylphenyl)-(1-buten-3-yl)keton (**88b**)

Gemäß AAV 8 wurden 176 μl DIPA (126 mg, 1.25 mmol, 2.5 Äq.) in 0.75 ml abs. THF gelöst, auf -16 °C gekühlt und 781 μl n-BuLi in Hexane (1.25 mmol, 2.5 Äq., 1.6 M) zugetropft. Die Basen-Lösung wurde 20 min bei -16 °C gerührt und anschließend eine Lösung von 75 mg Keton **58a** (500 μmol , 1.0 Äq.) in 1 ml abs. THF zugetropft. Nachdem das Gemisch 30 min. bei -16 °C gerührt wurde, wurden diesem eine Lösung aus 82 mg Zinkchlorid (600 μmol , 1.2 Äq.) in 1 ml abs. THF hinzugegeben. Die Zink-Enolat-Lösung wurde erneut 30 min bei -16 °C gerührt. Unterdessen wurden 6.3 mg [(p-Cymen)RuCl₂]₂ (10.0 μmol , 2 mol%) sowie 12.0 mg Triphenylphosphin (44 μmol , 8.8 mol %) in 1 ml abs THF gelöst und 10 min bei RT gerührt. Im nächsten Schritt wurden zur Katalysator/Ligand-Lösung 104 mg (But-3-en-2-yl)-diethylphosphat **87b** (500 μmol , 1.0 Äq.) in 0.5 ml abs. THF zugetropft und 1 min. gerührt. Die Allyl-Palladium-Komplex-Lösung wurde zur Zink-Enolat-Lösung bei 0 °C zugetropft und das Reaktionsgemisch über 16 h bei 0 °C gerührt. Nach der Aufreinigung wurden 28 mg des allylierten Produktes **88b** (139 μmol , 28 % d. Th.) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.50$ (n-Pentan:Et₂O 8:2)

Experimenteller Teil



88b

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.13 (d, $^3J_{4,3}$ = 6.3 Hz, 3 H, 4-H); 2.33 (s, 3 H, 10-H); 2.88 – 3.08 (sh, 3 H, 3-H, 5-H); 5.01 (ddd, $^3J_{1a,2}$ = 10.5 Hz, $^2J_{1a,1b}$ = 1.1 Hz, $^4J_{1a,3}$ = 1.1 Hz, 1 H, 1-H_a); 5.06 (ddd, $^3J_{1b,2}$ = 17.3 Hz, $^2J_{1b,1a}$ = 1.3 Hz, $^4J_{1b,3}$ = 1.3 Hz, 1 H, 1-H_b); 5.86 (ddd, $^3J_{2,1a}$ = 17.1 Hz, $^3J_{2,1b}$ = 10.5 Hz, $^3J_{2,3}$ = 6.6 Hz, 1 H, 2-H); 6.90 (d, $^3J_{12,11}$ = 8.5 Hz, 1 H, 12-H); 7.29 (dd, $^3J_{11,12}$ = 8.5 Hz, $^4J_{11,8}$ = 2.0 Hz, 1 H, 11-H); 7.53 (d, $^4J_{8,11}$ = 1.3 Hz, 1 H, 8-H); 12.22 (s, 1 H, OH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 19.8 (q, C-4); 20.6 (q, C-10); 33.7 (d, C-3); 44.7 (t, C-5); 113.3 (t, C-1); 118.3 (d, C-12); 119.3 (s, C-7); 127.9 (s, C-9); 129.7 (d, C-8); 137.3 (d, C-11); 142.7 (d, C-2); 160.5 (s, C-13); 205.5 (s, C-6).

HRMS: für C₁₃H₁₇O₂⁺ (M+H)⁺: berechnet: 205.1223 gefunden: 205.1229

Literaturverzeichnis

- [1] R. Ng, *Drugs From Discov. to Approv.* **2009**, 391–397.
- [2] V. J. Schuenemann, K. Bos, S. DeWitte, S. Schmedes, J. Jamieson, A. Mittnik, S. Forrest, B. K. Coombes, J. W. Wood, D. J. D. Earn, W. White, J. Krause, H. N. Poinar, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2011**, *108*, 746–752.
- [3] E. Wulfers, *Schweizerische Zeitschrift für Ganzheitsmedizin* **2014**, *26*, 34–44.
- [4] S. Riedel, *Baylor Univ. Med. Cent. Proc.* **2005**, *18*, 21–25.
- [5] J. Drews, *Science (80-)*. **2000**, *287*, 1960–1964.
- [6] Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., *Krebs in Deutschland für 2015 / 2016*, **2019**.
- [7] W. Schmidt-Lorenz, H. Kühlwein, *Arch. Mikrobiol.* **1968**, *60*, 95–98.
- [8] H. Kühlwein, *Arch. Mikrobiol.* **1953**, *19*, 365–371.
- [9] J. Wink, K. I. Mohr, *GIT-Labor - Portal für Anwender Wiss. und Ind.* **2015**.
- [10] B. Julien, Z. Q. Tian, R. Reid, C. D. Reeves, *Chem. Biol.* **2006**, *13*, 1277–1286.
- [11] F. Surup, K. Viehrig, K. I. Mohr, J. Herrmann, R. Jansen, R. Müller, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2014**, *53*, 13588–13591.
- [12] F. Sasse, H. Steinmetz, T. Schupp, F. Petersen, K. Memmert, H. Hofmann, C. Heusser, V. Brinkmann, P. von Matt, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot. (Tokyo)*. **2002**, *55*, 543–551.
- [13] K. J. Weissman, R. Müller, *Bioorganic Med. Chem.* **2009**, *17*, 2121–2136.
- [14] H. Irschik, K. Gerth, H. Reichenbach, T. Kemmer, H. Steinmetz, *J. Antibiot. (Tokyo)*. **1983**, *36*, 6–12.
- [15] L. Keller, A. Plaza, C. Dubiella, M. Groll, M. Kaiser, R. Müller, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8121–8130.
- [16] D. Fuchs, C. Berges, C. Naujokat, *Biol. Unserer Zeit* **2008**, *38*, 168–174.
- [17] J. D. Etlinger, A. L. Goldberg, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1977**, *74*, 54–58.
- [18] A. Hershko, A. Ciechanover, I. A. Rose, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1979**, *76*, 3107–3110.
- [19] M. G. Goebel, J. Yochem, S. Jentsch, J. P. Mcgrath, A. Varshavsky, B. Byerst, *Science (80-)*.

Literaturverzeichnis

- 1988**, 241, 1331–1335.
- [20] M. Glotzer, A. W. Murray, M. W. Kirschner, *Nature* **1991**, 349, 132–138.
- [21] M. Scheffner, J. M. Huibregtse, R. D. Vierstra, P. M. Howley, *Cell* **1993**, 75, 495–505.
- [22] R. Honda, H. Tanaka, H. Yasuda, *FEBS Lett.* **1997**, 420, 25–27.
- [23] E. Krüger, P. M. Kloetzel, *Curr. Opin. Immunol.* **2012**, 24, 77–83.
- [24] E. J. A. M. Sijts, P. M. Kloetzel, *Cell. Mol. Life Sci.* **2011**, 68, 1491–1502.
- [25] M. Hochstrasser, *Cell* **2006**, 124, 27–34.
- [26] W. Li, D. Tu, A. T. Brunger, Y. Ye, *Nature* **2007**, 446, 333–337.
- [27] A. Rentsch, D. Landsberg, T. Brodmann, L. Bülow, A.-K. Girbig, M. Kalesse, *Angew. Chemie* **2013**, 125, 5560–5599.
- [28] L. Huang, D. Yu, P. Ho, K. Qian, K. H. Lee, C. H. Chen, *Bioorganic Med. Chem.* **2008**, 16, 6696–6701.
- [29] M. Groll, W. Heinemeyer, S. Jäger, T. Ullrich, M. Bochtler, D. H. Wolf, R. Huber, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1999**, 96, 10976–10983.
- [30] I. Nicleleit, S. Zender, F. Sasse, R. Geffers, G. Brandes, I. Sörensen, H. Steinmetz, S. Kubicka, T. Carlomagno, D. Menche, I. Gütgemann, J. Buer, A. Gossler, M. P. Manns, M. Kalesse, R. Frank, N. P. Malek, *Cancer Cell* **2008**, 14, 23–35.
- [31] A. Arlt, I. Bauer, C. Schafmayer, J. Tepel, S. S. Muerkoster, M. Brosch, C. Röder, H. Kalthoff, J. Hampe, M. P. Moyer, U. R. Fölsch, H. Schäfer, *Oncogene* **2009**, 28, 3983–3996.
- [32] J. Adams, V. J. Palombella, E. A. Sausville, J. Johnson, A. Destree, D. D. Lazarus, J. Maas, C. S. Pien, S. Prakash, P. J. Elliott, *Cancer Res.* **1999**, 59, 2615–2622.
- [33] R. Z. Orłowski, D. J. Kuhn, *Clin. Cancer Res.* **2008**, 14, 1649–1657.
- [34] R. H. Feling, G. O. Buchanan, T. J. Mincer, C. A. Kauffman, P. R. Jensen, W. Fenical, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2003**, 42, 355–357.
- [35] L. Mattingly, R. Gault, W. Murphy, *Endocrine, Metab. Immune Disord. Targets* **2007**, 7, 29–34.
- [36] C. Berges, H. Haberstock, D. Fuchs, M. Miltz, M. Sadeghi, G. Opelz, V. Daniel, C. Naujokat, *Immunology* **2008**, 124, 234–246.
- [37] M. Groll, C. R. Berkers, H. L. Ploegh, H. Ovaa, *Structure* **2006**, 14, 451–456.

Literaturverzeichnis

- [38] M. Hanada, K. Sugawara, K. Kaneta, S. Toda, Y. Nishiyama, K. Tomita, H. Yamamoto, M. Konishi, T. Oki, *J. Antibiot. (Tokyo)*. **1992**, *45*, 1746–1752.
- [39] M. Groll, K. B. Kim, N. Kairies, R. Huber, C. M. Crews, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1237–1238.
- [40] D. Wei, B. Lei, M. Tang, C. G. Zhan, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10436–10450.
- [41] A. Plaza, K. Viehrig, R. Garcia, R. Müller, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5882–5885.
- [42] S. Nadmid, A. Plaza, G. Lauro, R. Garcia, G. Bifulco, R. Müller, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4130–4133.
- [43] L. Etzbach, A. Plaza, R. Garcia, S. Baumann, R. Müller, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2414–2417.
- [44] L. Etzbach, Exploring the Biosynthetic Potential of *Cystobacter fuscus* – Characterization of New Structures and Studies on their Biosynthesis, **2015**.
- [45] K. Sugawara, M. Hatori, Y. Nishiyama, K. Tomita, H. Kamei, M. Konishi, T. Oki, *J. Antibiot. (Tokyo)*. **1990**, *43*, 8–18.
- [46] N. Sin, K. Bo Kim, M. Eloffson, L. Meng, H. Auth, B. H. B. Kwok, C. M. Crews, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2283–2288.
- [47] S. Katukojvala, K. N. Barlett, S. D. Lotesta, L. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15348–15349.
- [48] A. Padwa, R. L. Chinn, S. F. Hornbuckle, Z. J. Zhang, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3271–3278.
- [49] K. C. Nicolaou, A. A. Estrada, M. Zak, S. H. Lee, B. S. Safina, *Angew. Chemie* **2005**, *117*, 1402–1406.
- [50] S. Sasaki, S. Samejima, T. Uruga, K. Anzai, N. Nishi, E. Kawakita, K. I. Takao, K. I. Tadano, *J. Antibiot. (Tokyo)*. **2013**, *66*, 147–154.
- [51] A. Odriozola, M. Oiarbide, C. Palomo, *Chem. - A Eur. J.* **2017**, *23*, 12758–12762.
- [52] X. Liang, C. J. Lee, X. Chen, H. S. Chung, D. Zeng, C. R. H. Raetz, Y. Li, P. Zhou, E. J. Toone, *Bioorganic Med. Chem.* **2011**, *19*, 852–860.
- [53] K. J. Shaw, J. R. Luly, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4515–4523.
- [54] A. P. Kozikowski, T. R. Nieduzak, T. Konoike, J. P. Springer, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5167–5175.
- [55] M. C. Bagley, C. Glover, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 66–72.
- [56] A. Amira, H. K`tir, I. Becheker, S. Ouarna, N. Inguibert, H. Berredjem, M. Berredjem, N.-E.

Literaturverzeichnis

- Aouf, *Der Pharma Chem.* **2015**, 7, 213–219.
- [57] C. Dubiella, H. Cui, M. Gersch, A. J. Brouwer, S. A. Sieber, A. Krüger, R. M. J. Liskamp, M. Groll, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2014**, 53, 11969–11973.
- [58] S. Mirilashvili, N. Chasid-Rubinstein, A. Albeck, *European J. Org. Chem.* **2010**, 4671–4686.
- [59] M. T. Reetz, *Angew. Chemie* **1984**, 96, 542–555.
- [60] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5974–5976.
- [61] P. Besse, H. Veschambre, *Tetrahedron* **1994**, 50, 8885–8927.
- [62] V. S. Martin, S. S. Woodard, T. Katsuki, Y. Yamada, M. Ikeda, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6237–6240.
- [63] Y. Gao, R. M. Hanson, J. M. Klunder, S. Y. Ko, H. Masamune, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5765–5780.
- [64] K. Matsumoto, Y. Sawada, B. Saito, K. Sakai, T. Katsuki, *Angew. Chemie* **2005**, 117, 5015–5019.
- [65] Y. Sawada, K. Matsumoto, T. Katsuki, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2007**, 46, 4559–4561.
- [66] M. Lansing, H. Engler, T. M. Leuther, J. M. Neudörfl, A. Berkessel, *ChemCatChem* **2016**, 8, 3706–3709.
- [67] S. Atsumi, H. Funabashi, M. Nakano, Y. Koike, S. Tanaka, J. Harada, K. Matsuyama, T. Ikenaga, H. Morishima, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42, 306–313.
- [68] K. B. Sharpless, R. C. Michaelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6136–6137.
- [69] Y. Kiso, K. Ukawa, T. Akita, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 101–102.
- [70] G. R. Pettit, S. Hu, J. C. Knight, J. C. Chapuis, *J. Nat. Prod.* **2009**, 72, 372–379.
- [71] D. F. Taber, P. W. DeMatteo, R. A. Hassan, *Org. Synth.* **2013**, 90, 350–357.
- [72] M. Kitamura, T. Ohkuma, S. Inoue, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, T. Ohta, H. Takaya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 629–631.
- [73] S. J. Miller, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5855–5856.
- [74] M. Zhang, L. Zhu, X. Ma, M. Dai, D. Lowe, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1587–1589.
- [75] L. E. ITERS, O. Sellier, P. Van De Weghe, J. Eustache, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5859–5860.
- [76] J. S. Kingsbury, J. P. A. Harrity, P. J. Bonitatebus, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 791–799.

Literaturverzeichnis

- [77] K. C. Nicolaou, T. K. Chakraborty, A. D. Piscopio, N. Minowa, P. Bertinato, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4419–4420.
- [78] P. A. Evans, J. D. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5581–5582.
- [79] U. Kazmaier, F. L. Zumpe, *Angew. Chemie* **1999**, *111*, 1572–1574.
- [80] A. Horn, U. Kazmaier, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4595–4599.
- [81] N. A. Cortese, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3985–3987.
- [82] J. E. Bäckvall, B. Åkermark, S. O. Ljunggren, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2411–2416.
- [83] J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 4387–4388.
- [84] B. M. Trost, T. J. Fullerton, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 292–294.
- [85] B. M. Trost, T. J. Dietsche, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8200–8201.
- [86] B. M. Trost, M. Lautens, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4817–4840.
- [87] R. Takeuchi, M. Kashio, *Angew. Chemie (International Ed. English)* **1997**, *36*, 263–265.
- [88] P. A. Evans, L. J. Kennedy, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1234–1235.
- [89] J. Tsuji, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4361–4401.
- [90] J. C. Fiaud, J. Y. Legros, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1907–1911.
- [91] I. Starý, P. Kočovský, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4981–4982.
- [92] T. Takahashi, Y. Jinbo, K. Kitamura, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5921–5924.
- [93] K. L. Granberg, J. E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6858–6863.
- [94] C. G. Frost, J. Howarth, J. M. J. Williams, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1089–1122.
- [95] G. Consiglio, R. M. Waymouth, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 257–276.
- [96] T. D. Weiß, G. Helmchen, U. Kazmaier, *Chem. Commun.* **2002**, 1270–1271.
- [97] T. M. Pedersen, E. L. Hansen, J. Kane, T. Rein, P. Helquist, P. O. Norrby, D. Tanner, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9738–9742.
- [98] E. Blart, J. P. Genêt, M. Safi, M. Savignac, D. Sinou, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 505–514.
- [99] M. Prat, J. Ribas, M. Moreno-Manas, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1695–1706.
- [100] N. Vicart, J. Goré, B. Cazes, *Synlett* **1996**, 850–852.
- [101] J. Vercauteren, B. M. Trost, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 131–134.

Literaturverzeichnis

- [102] M. E. Krafft, A. M. Wilson, Z. Fu, M. J. Procter, O. A. Dasse, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1748–1749.
- [103] B. M. Trost, C. B. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3671–3686.
- [104] A. Kaji, T. X. Jun, R. Tanikaga, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1990**, 1185–1191.
- [105] H. Okumoto, Y. Kobayashi, H. Ueno, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2573–2574.
- [106] N. Chaptal, V. Colovray-Gotteland, C. Grandjean, B. Cazes, J. Goré, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1795–1798.
- [107] N. Ono, I. Hamamoto, A. Kaji, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1986**, 1439–1443.
- [108] I. Macsári, E. Hupe, K. J. Szabó, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9547–9556.
- [109] K. Itami, T. Koike, J. I. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6957–6958.
- [110] T. Hayashi, M. Kawatsura, Y. Uozumi, *Chem. Commun.* **1997**, 561–562.
- [111] T. Hayashi, M. Kawatsura, Y. Uozumi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1681–1687.
- [112] R. Prétôt, A. Pfaltz, *Angew. Chemie Int. Ed.* **1998**, *37*, 323–325.
- [113] T. Doi, A. Yanagisawa, M. Miyazawa, K. Yamamoto, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 389–392.
- [114] M. P. T. Sjögren, S. Hansson, B. Åkermark, A. Vitagliano, *Organometallics* **1994**, *13*, 1963–1971.
- [115] B. Åkermark, S. Hansson, A. Vitagliano, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4587–4588.
- [116] M. Ogasawara, K. I. Takizawa, T. Hayashi, *Organometallics* **2002**, *21*, 4853–4861.
- [117] U. Kazmaier, F. L. Zumpe, *Angew. Chemie* **2000**, *112*, 805–807.
- [118] U. Kazmaier, F. L. Zumpe, *European J. Org. Chem.* **2001**, 4067–4076.
- [119] F.-T. Luo, E. Negishi, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2177–2180.
- [120] B. M. Trost, R. C. Bunt, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 235–236.
- [121] J. C. Fiaud, J. L. Malleron, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1399–1402.
- [122] G. C. Lloyd-Jones, S. C. Stephen, *Chem. - A Eur. J.* **1998**, *4*, 2539–2549.
- [123] G. C. Lloyd-Jones, *Synlett* **2001**, 161–183.
- [124] G. C. Lloyd-Jones, S. C. Stephen, *Chem. Commun.* **1998**, 2321–2322.
- [125] I. J. S. Fairlamb, G. C. Lloyd-Jones, *Chem. Commun.* **2000**, 2447–2448.

Literaturverzeichnis

- [126] T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1681–1687.
- [127] G. C. Lloyd-Jones, S. C. Stephen, M. Murray, C. P. Butts, Š. Vyskočil, P. Kočovský, *Chem. - A Eur. J.* **2000**, *6*, 4348–4357.
- [128] P. Fristrup, T. Jensen, J. Hoppe, P. O. Norrby, *Chem. - A Eur. J.* **2006**, *12*, 5352–5360.
- [129] L. Acemoglu, J. M. J. Williams, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 75–77.
- [130] K. Fuji, N. Kinoshita, K. Tanaka, T. Kawabata, *Chem. Commun.* **1999**, 2289–2290.
- [131] H. Frisell, B. Åkermark, *Organometallics* **1995**, *14*, 561–563.
- [132] R. Takeuchi, N. Shiga, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 265–267.
- [133] B. M. Trost, E. Keinan, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2591–2594.
- [134] J. C. Fiaud, J. L. Malleron, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 1159–1160.
- [135] B. M. Trost, G. M. Schroeder, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6759–6760.
- [136] K. Huwig, K. Schultz, U. Kazmaier, *Angew. Chemie* **2015**, *127*, 9248–9251.
- [137] M. Braun, F. Laicher, T. Meier, *Angew. Chemie* **2000**, *112*, 3637–3640.
- [138] W. H. Zheng, B. H. Zheng, Y. Zhang, X. L. Hou, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7718–7719.
- [139] B. M. Trost, C. Pissot-Soldermann, I. Chen, G. M. Schroeder, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4480–4481.
- [140] M. Braun, P. Meletis, R. Visse, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3380–3384.
- [141] L. S. Hegedus, W. H. Darlington, C. E. Russell, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5193–5196.
- [142] P. Meletis, M. Patil, W. Thiel, W. Frank, M. Braun, *Chem. - A Eur. J.* **2011**, *17*, 11243–11249.
- [143] K. Krämer, U. Kazmaier, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8950–8953.
- [144] S. Goszczyński, R. L. Crawford, *J. Label. Compd. Radiopharm.* **1990**, *29*, 35–42.
- [145] W. Zhang, R. Benmohamed, A. C. Arvanites, R. I. Morimoto, R. J. Ferrante, D. R. Kirsch, R. B. Silverman, *Bioorganic Med. Chem.* **2012**, *20*, 1029–1045.
- [146] J. L. Luche, L. Rodriguez-Hahn, P. Crabbé, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 601–602.
- [147] G. Qiu, M. Mamboury, Q. Wang, J. Zhu, *Angew. Chemie* **2016**, *128*, 15603–15607.
- [148] M. Braun, T. Meier, *Synlett* **2005**, 2968–2972.
- [149] M. Braun, T. Meier, F. Laicher, P. Meletis, M. Fidan, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 303–314.

Literaturverzeichnis

- [150] E. Negishi, R. A. John, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4098–4102.
- [151] M. C. Fournie-Zaluski, E. Lucas-Soroça, J. Devin, B. P. Roques, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 751–757.
- [152] T. Yamada, N. Isono, A. Inui, T. Miyazawa, S. Kuwata, H. Watanabe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 1897–1898.
- [153] A. Bongini, M. Panunzio, E. Bandini, G. Martelli, G. Spunta, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8911–8913.
- [154] W. J. Horton, D. E. Robertson, *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1016–1020.
- [155] A. C. Kinsman, M. A. Kerr, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3517–3520.
- [156] J. Le Shih, T. S. Nguyen, J. A. May, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2015**, *54*, 9931–9935.
- [157] T. Y. Chaudhari, A. Hossian, M. K. Manna, R. Jana, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4841–4845.