

**Untersuchungen zur
Matteson-Homologisierung mit Vinyl-Nukleophilen
und der
Funktionalisierung *N*-methylierter Aminosäuren und
Peptide via C-H Aktivierung**

Dissertation

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

vorgelegt von
Thorsten Kinsinger

Saarbrücken 2022

Die vorliegende Arbeit wurde von Januar 2018 bis Oktober 2021 unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Uli Kazmaier am Institut für Organische Chemie an der Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät der Universität des Saarlandes angefertigt.

Tag des Kolloquiums:	07.07.2022
Dekan:	Prof. Dr. Jörn Erik Walter
Berichterstatter:	Prof. Dr. Uli Kazmaier Prof. Dr. Andreas Speicher
Vorsitz:	Prof. Dr. Johann Jauch
Akad. Mitglied:	Dr. Josef Zapp

Für meinen Vater

Kurzfassung

Der erste Teil dieser Arbeit beschäftigt sich mit der Untersuchung der Matteson-Homologisierung unter Verwendung von Vinyl-Nukleophilen. Zur Homologisierung verschiedener Alkylboronsäureester konnten dabei unterschiedlich substituierte Nukleophile eingesetzt werden, wodurch der Aufbau chiraler Allylboronsäureester ermöglicht wurde. Als verwandte, sp^2 -hybridisierte Verbindungen wurden ebenfalls Arylboronsäureester eingesetzt, um durch Matteson-Homologisierung chirale Benzylboronsäureester herzustellen. Sowohl die allylischen als auch benzyllischen Verbindungen stellen dabei hochinteressante Synthesebausteine dar, die in einer Reihe von Folgereaktionen verwendet werden können. Zunächst wurde die Möglichkeit der erneuten Homologisierung dieser Verbindungen untersucht, wobei im Fall der Allylboronsäureester eine unerwartete Allylinversion beobachtet wurde. Durch Claisen-Umlagerung der entsprechenden Allylalkohole konnten die chiralen Allylboronsäureester jedoch zum Aufbau unnatürlicher Aminosäuren genutzt werden. Das Substitutionsmuster der Seitenkette konnte dabei durch unterschiedlich substituierte Vinyl-Nukleophile in Kombination mit den großen Variationsmöglichkeiten der Matteson-Homologisierung beeinflusst werden. Darüber hinaus konnten mit geeigneten Vinyl-Nukleophilen mehrfach ungesättigte Boronsäureester aufgebaut werden, die durch Ringschlussmetathese die Synthese zyklischer Boronsäureester ermöglichten. Auf diese Weise konnten sowohl Carbozyklen als auch O-haltige zyklische Boronsäureester unterschiedlicher Ringgröße mit mehrfachen Stereozentren erhalten werden. Die Verwendung von Vinyl-Nukleophilen gelang darüber hinaus zum Aufbau des Polyketid-Fragments des Naturstoffs Lagunamid B.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde die β -C-H Funktionalisierung *N*-methylierter Aminosäuren und Peptide durch Pd-katalysierte C-H Aktivierung untersucht. Durch Optimierung der Reaktionsbedingungen mit den dirigierenden Gruppen 8-Aminochinolin und 2-(Methylthio)anilin konnten Arylierungen, Alkylierungen und Alkenylierungen verschiedener Aminosäuren und Dipeptide mit hoher Selektivität für die monofunktionalisierten Produkte durchgeführt werden. Als Schlüsselschritt konnte die Methode erfolgreich in der Synthese der Cyclopeptid-Alkaloide Abyssenin A und Mucronin E eingesetzt werden.

Abstract

The first part of this work concerns the use of vinyl nucleophiles in the Matteson homologation reaction. Differently substituted nucleophiles could be utilised in the homologation of various alkylboronic esters for the synthesis of chiral allylboronic esters. Arylboronic esters as related sp^2 hybridised compounds were also examined for the synthesis of chiral benzylboronic esters. The allylic as well as the benzylic compounds represent highly interesting building blocks, which can be employed in a series of follow-up reactions. Initially, the possibility to homologate these compounds was investigated, through which an unexpected allyl inversion was observed in the case of allylboronic esters. However, the allylboronic esters could be used for the synthesis of unnatural amino acids by Claisen rearrangements of the corresponding allyl alcohols. The substitution pattern of the side chain could be affected by differently substituted vinyl nucleophils in combination with the great variety of the Matteson homologation reaction. Additionally, appropriate vinyl nucleophils could be used for the synthesis of polyunsaturated boronic esters, which could then be converted to cyclic boronic esters by ring closing metathesis. In this manner, carbocycles as well as *O*-containing cyclic boronates with different ring sizes and multiple stereogenic centres were obtained. Moreover, the use of vinyl nucleophiles could be successfully applied in the synthesis of the polyketide fragment of the natural product lagunamide B.

In the second part of the work, the β -C-H functionalisation of *N*-methylated amino acids and peptides by Pd-catalysed C-H activation was investigated. Arylations, alkylations and alkenylations of various amino acids and peptides with high selectivity for mono functionalised products could be accomplished by optimisation of the reaction conditions with the directing groups 8-aminoquinoline and 2-(methylthio)aniline. Additionally, the method could be successfully applied as a key step in the synthesis of the cyclopeptide alkaloids abyssenine A and mucronine E.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Kenntnisstand	4
2.1 Matteson-Homologisierung	4
2.1.1 Reaktionsmechanismus der Matteson-Homologisierung	6
2.1.2 Umsetzung von α -Halogenboronsäureestern mit verschiedenen Nukleophilen	9
2.1.3 Matteson-Homologisierung mit Vinyl-Nukleophilen	16
2.1.4 Matteson-Homologisierung von Arylboronsäureestern	21
2.1.5 Stereoselektive Homologisierung achiraler Boronsäureester	23
2.2 C-H Aktivierung	27
2.2.1 C_{sp^3} -H Aktivierung via Pd ^{II} /Pd ^{IV} -Katalyse	28
2.2.2 C-H Funktionalisierung von Aminosäuren und Peptiden	34
3. Themenstellung	40
3.1 Synthese von Polyketiden und Aminosäuren via Matteson-Homologisierung mit Vinyl-Nukleophilen	40
3.2 Modifizierung N-methylierter Aminosäuren und Peptide via C-H Funktionalisierung	41
4. Ergebnisse und Diskussion	42
4.1 Matteson-Homologisierungen	43
4.1.1 Voruntersuchungen zur Matteson-Homologisierung mit Vinyl-Nukleophilen	45
4.1.2 Matteson-Homologisierungen mit einfachen Vinyl-Nukleophilen	49
4.1.3 Matteson-Homologisierungen mit substituierten Vinyl-Nukleophilen	50
4.1.4 Variation der Reaktionssequenz zum Erhalt inverser Stereozentren	53
4.1.5 Matteson-Homologisierungen mit Arylboronsäureestern	56
4.1.6 Matteson-Homologisierungen der erhaltenen Allylboronsäureester	61
4.1.7 Synthese komplexer Aminosäuren via Matteson-Homologisierung/Claisen-Umlagerung	66
4.1.8 Synthese zyklischer Allylboronsäureester via Ringschlussmetathese	70
4.1.9 Synthese von Polyketiden am Beispiel des Lagunamid B	79
4.2 C-H Aktivierung	84
4.2.1 Voruntersuchungen zur C-H Funktionalisierung N-methylierter Aminosäuren	86
4.2.2 C-H Funktionalisierungen mit 8-Aminochinolin als dirigierende Gruppe	88
4.2.3 C-H Funktionalisierungen mit 2-(Methylthio)anilin als dirigierende Gruppe	91
4.2.4 Synthese der Naturstoffe Abyssenin A und Mucronin E	98
5. Experimenteller Teil	102
5.1 Allgemeine Angaben	102
5.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften	103
5.3 Synthese der Verbindungen	106
6. Zusammenfassung	309
7. Literaturverzeichnis	315
8. Anhang	323

Abkürzungsverzeichnis

(DHQ) ₂ PHAL	Hydrochinin-1,4-phthalazindiyl-diether	DMAP	4-Dimethylaminopyridin
(DHQD) ₂ PHAL	Hydrochinidin-1,4-phthalazindiyl-diether	DMEDA	1,2-Dimethylethylendiamin
(Het)Ar	Heteroaryl	DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
AA	Aminosäure (<i>amino acid</i>)	DMP	Dess-Martin-Periodinan
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift	DMSO	Dimethylsulfoxid
abs.	absolutiert	<i>e.r.</i>	Enantiomerenverhältnis (<i>enantiomeric ratio</i>)
Ac	Acetyl	EDC	<i>N</i> -(3-dimethylaminopropyl)- <i>N'</i> -ethylcarbodiimid
Ala	Alanin	<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss (<i>enantiomeric excess</i>)
AQ	8-Aminochinolin	<i>ent</i>	Enantiomer
Äq.	Äquivalente	<i>epi</i>	Epimer
Ar	Aryl	Et	Ethyl
Bn	Benzyl	<i>et al.</i>	<i>et alii</i>
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl	EtOAc	Essigsäureethylester
BOP	Benzotriazolylxytris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphat	Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
Cb	Carbamat	GC	Gaschromatographie
Cbz	Benzyloxycarbonyl	Gly	Glycin
Cl	Chemische Ionisation	Hal	Halogen
CMD	konzertierte Metallierung-Deprotonierung	HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
d. Th.	der Theorie	HPLC	Hochleistungsflüssig-chromatographie (<i>high performance liquid chromatography</i>)
<i>d.e.</i>	Diastereomerenüberschuss (<i>diastereomeric excess</i>)	HRMS	Hochaufgelöste Massenspektrometrie (<i>high resolution mass spectrometry</i>)
<i>d.r.</i>	Diastereomerenverhältnis (<i>diastereomeric ratio</i>)	IBCF	Chlorameisensäureisobutylester
DBP	Dibenzylphosphat	Kat., kat.	Katalysator, katalytisch
DC	Dünnschichtchromatographie	konz.	konzentriert
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid	LDA	Lithiumdiisopropylamid
DCE	1,2-Dichlorethan	Leu	<i>Leucin</i>
DCM	Dichlormethan	LHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
DG	dirigierende Gruppe (<i>directing group</i>)	Me	Methyl
<i>dia</i>	Diastereomer	MICA	5-Methylisoxazol-3-carboxamid
DICHD	1,2-Dicyclohexyl-1,2-ethandiol	MOM	Methoxymethyl
DIPA	Diisopropylamin	MTA	2-(Methylthio)anilin
DIPEA	Diisopropylethylamin	MTBE	Methyl- <i>tert</i> -Butylether
DIPED	1,2-Diisopropyl-1,2-ethandiol	n.a.	nicht angegeben

n.b.	nicht bestimmt	RT	Raumtemperatur
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium	<i>s</i> -BuLi	<i>sec</i> -Butyllithium
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin	sp	Sparte in
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid	sps	Sparte in-Surrogat
NMR	Kernspinresonanz (nuclear magnetic resonance)	TAM	Triazolamin
NP	Nebenprodukt	<i>t</i> AmylOH	<i>tert</i> -Amylalkohol
Nu	Nukleophil	TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
OAc	Acetoxy	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
ox. Add.	oxidative Addition	<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
Oxa	4,4-Dimethyloxazolin	TCE	Trichlorethen
P	Produkt, Hauptprodukt	TES	Triethylsilyl
PE	Petrolether	TFA	Trifluoressigsäure, Trifluoracetyl
PG	Schutzgruppe (protecting group)	THF	Tetrahydrofuran
Ph	Phenyl	TIPS	Triisopropylsilyl
Phe	Phenylalanin	TMEDA	Tetramethylethylendiamin
Phth	Phthaloyl	TMS	Trimethylsilyl, Tetramethylsilan
pin	Pinakol	TMSOTf	Trimethylsilyltrifluor-methansulfaonat
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl	Tol	Toluol
Pr	<i>n</i> -Propyl	<i>t_R</i>	Retentionszeit
<i>p</i> TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure	Trt	Trityl, Triphenylmethyl
rac	racemisch	ü.N.	über Nacht
RCM	Ringschlussmetathese (ring closing metathesis)	UL	Umlagerung
rel	relativ	UV	Ultraviolett
Rf	Retentionsfaktor	ÜZ	Übergangszustand

1. Einleitung

Da Kohlenstoff-basierte Moleküle die Grundlage des uns bekannten Lebens bilden, ist es nicht weiter verwunderlich, dass die Untersuchung dieser Moleküle einen besonderen Stellenwert einnimmt. Im Laufe der Zeit wurden unzählige Reaktionen entwickelt, die eine Knüpfung oder Spaltung chemischer Bindungen ermöglichen und die Einführung und Transformation funktioneller Gruppen beschreiben. Aufgrund der nahezu uneingeschränkten möglichen Komplexität von Kohlenstoff-basierten Molekülen ist dieses Gebiet jedoch weit davon entfernt, als vollständig erforscht zu gelten.^[1] Dies zeigt sich eindrücklich an der stetig wachsenden Zahl neuer synthetischer Transformationen, neu entdeckter künstlicher oder natürlicher Moleküle und Strukturen sowie neuen Erkenntnissen über grundlegende chemische Prozesse und Zusammenhänge.

Die Notwendigkeit für ein breites Repertoire leistungsfähiger synthetischer Methoden zeigt sich insbesondere in der Natur und den dort vorkommenden komplexen Strukturen. Während biologische Prozesse oftmals auf chemischen Reaktionen beruhen, die in der organischen Synthese alternative Methoden erfordern, so dienen diese Prozesse sowie die entstehenden Strukturen (Naturstoffe) oftmals als Vorbilder in der Chemie und Pharmazie.^[2] Von allen zugelassenen Wirkstoffen zwischen 1981 und September 2019 sind etwa 42% Naturstoffe oder Naturstoffderivate.^[3] Dagegen werden etwa 50% aller Wirkstoffe durch Totalsynthese erhalten, wovon etwa die Hälfte jedoch Naturstoffmimetika sind oder einen auf Naturstoffen basierenden Pharmakophor beinhalten. Dadurch wird zum einen das enorme Potential von Naturstoffen als potentielle Wirkstoffe oder Leitstrukturen deutlich. Andererseits zeigt sich, dass zum Aufbau oder der Modifikation komplexer Strukturen robuste synthetische Methoden zur Verfügung stehen müssen. Durch die Entwicklung neuer Methoden sowie die Übertragung bekannter Methoden auf neue Anwendungsgebiete erweitert sich auch der Zugang zu komplexen Molekülen.

Bei den Naturstoffen mit biologischer Aktivität handelt es sich oftmals um Sekundärmetaboliten, die aufgrund ihrer Struktur in verschiedene Klassen wie Alkaloide, Terpenoide oder Polyketide unterteilt werden können. Während Aminosäuren als Primärmetaboliten neben Kohlenhydraten, Fetten und Nukleinsäuren die grundlegenden Bausteine des Lebens darstellen,^[4] so finden sich diese ebenso als Peptide oder Depsipeptide im Aufbau von Naturstoffen. In dem breiten Spektrum der Naturstoffe finden sich auch solche, die gemischte Strukturen verschiedener Klassen aufweisen. Bei dem in Abbildung 1 gezeigten Naturstoff Bleomycin A₂ handelt es sich beispielsweise um einen Peptid-Polyketid-Hybriden mit Kohlenhydrat-Strukturen, bei dessen Biosynthese gemeinsame Module von nicht-ribosomaler Peptid-Synthetase (NRPS) und Polyketid-Synthase (PKS) involviert sind.^[5,6] Darüber hinaus stellt Bleomycin als hochwirksames Chemotherapeutikum (*Blenoxane*) zur Behandlung verschiedener Krebsarten ein direktes Beispiel für den Nutzen von Naturstoffen in der Medizin dar.^[7]

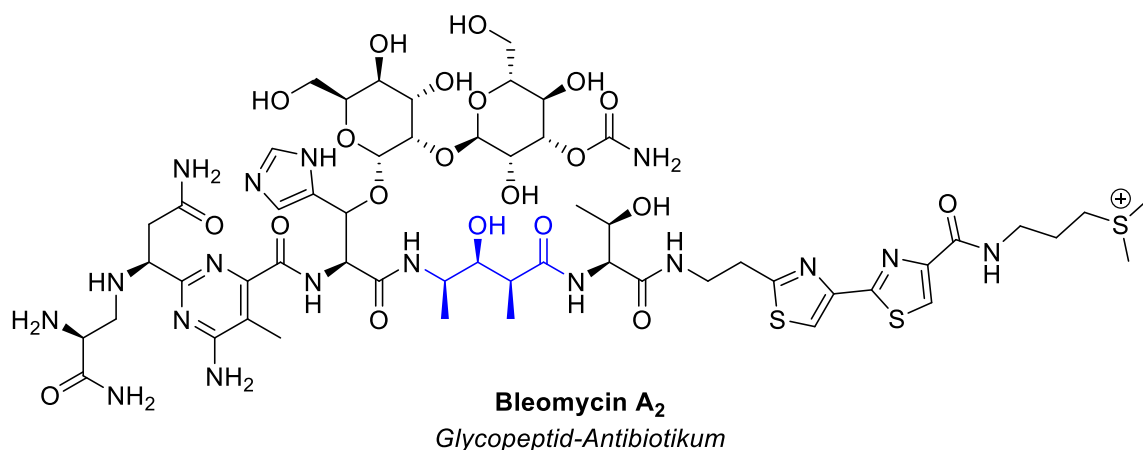


Abb. 1: Struktur des Natur- und Wirkstoffs Bleomycin A₂ als Hybrid von Peptid- und Polyketid-Strukturen (blau).^[5,6]

In einer 2016 von Boström und Brown veröffentlichten Untersuchung zur Entwicklung synthetischer Methoden in der Medizinischen Chemie wird die Notwendigkeit neuer Reaktionen deutlich.^[8] Wie von den Autoren in einem Vergleich der 1984 und 2014 genutzten Reaktionstypen festgestellt wurde, ist unter den heutzutage am häufigsten genutzten Reaktionen keine in den letzten 20 Jahren entdeckt worden. Die jüngsten Reaktionen sind die Suzuki-Miyaura-Kupplung^[9,10] und die Buchwald-Hartwig-Kupplung^[11,12] aus den 1980er und 1990er Jahren, welche neben Amid-Knüpfern, S_NAr Reaktionen und Boc-Schützungen/Entschützungen immer noch die am häufigsten genutzten Reaktionstypen darstellen.^[8,13] Die Autoren führen diese mangelnde Entwicklung auf die hohe kommerzielle Verfügbarkeit entsprechender Reagenzien, hohe Chemoselektivität der Reaktionen aber auch einen hohen Lieferdruck in der pharmazeutischen Industrie zurück. Durch die besonders häufige Verwendung von nur wenigen unterschiedlichen Reaktionstypen ergibt sich insgesamt eine hohe Anzahl strukturell ähnlicher Verbindungen in den für die Wirkstoffforschung genutzten Substanzbibliotheken.^[14] Als Konsequenz resultieren besonders häufig lineare und flache Molekülstrukturen, wohingegen kugelförmige Strukturen selten genutzt oder synthetisiert werden. Die in Abb. 2 gezeigten Wirkstoffe Losartan^[15] und Ledipasvir^[16] stellen zwei typische Verbindungen mit hohem sp²-Charakter dar, die durch ihre Biaryl-Strukturen die hohe Beliebtheit der Suzuki-Miyaura-Kupplung verdeutlichen.

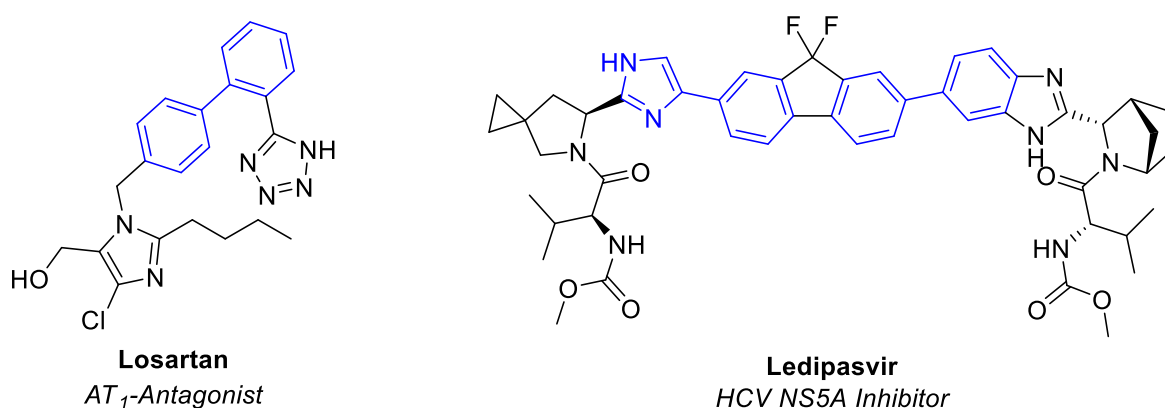


Abb. 2: Strukturen der Wirkstoffe Losartan^[15] und Ledipasvir^[16] mit durch Suzuki-Miyaura-Kupplung synthetisierten Biaryl-Strukturen (blau).^[8]

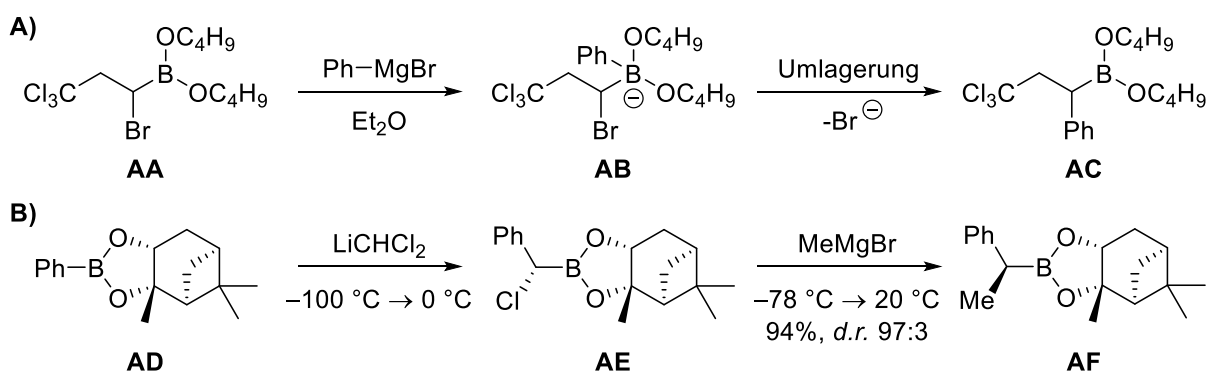
Um neue „*drug targets*“, also Zielstrukturen von Wirkstoffen, adressieren zu können, ist jedoch die Entwicklung neuer synthetischer Methoden unbedingt erforderlich. Der von Boström und Brown festgestellte Umstand, dass moderne Reaktionstypen wie beispielsweise Ringschlussmetathese, C-H Aktivierung, selektive Fluorierungsreaktionen oder Biokatalyse in der Medizinischen Chemie deutlich unterrepräsentiert sind, zeigt jedoch, dass auch solche Reaktionen kontinuierlich weiter entwickelt werden müssen.^[8] Der in der Medizinischen Chemie zu beobachtende Wandel weg von sp^2 -artigen Molekülen hin zu Makrozyklen und komplexen naturstoffartigen Molekülen stellt eine Herausforderung dar, die ein breites Arsenal synthetisch nützlicher Methoden erfordert.^[8,14]

Als äußerst leistungsfähige Methode zum Aufbau von Polyketid-Strukturen aber auch komplexer Aminosäuren hat sich seit ihrer Entwicklung in den 1980er Jahren die Matteson-Homologisierung erwiesen.^[17,18] Aufgrund der definierten Stereochemie in vielen Polyketiden und Aminosäuren ist die Matteson-Homologisierung mit der Möglichkeit des Aufbaus von komplexen chiralen Kohlenstoffgerüsten mit hoher Diastereoselektivität hervorragend für die Synthese solcher Moleküle geeignet. Eine weitere Methode, die in den letzten Jahren enorm an Bedeutung gewonnen hat, ist die C-H Aktivierung. Mit den Fortschritten auf dem Gebiet der Aminosäure-Funktionalisierung stellt diese Methode mittlerweile eine hochattraktive Alternative zu klassischen Reaktionen dar und ermöglicht den Aufbau komplexer Strukturen mit relativ geringem synthetischem Aufwand. Vor diesem Hintergrund ist es Ziel der vorliegenden Arbeit, einen Beitrag zur Entwicklung neuer Methoden durch die Untersuchung der Matteson-Homologisierung mit Vinyl-Nukleophilen sowie der Funktionalisierung *N*-methylierter Aminosäuren und Peptide via C-H Aktivierung zu liefern.

2. Kenntnisstand

2.1 Matteson-Homologisierung

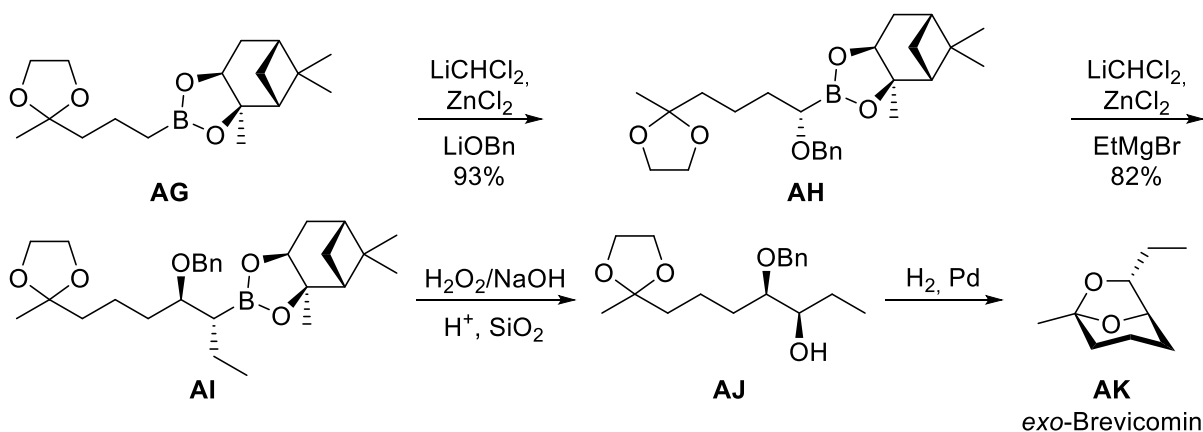
Bei der Matteson-Homologisierung handelt es sich um eine hocheffiziente Methode zum stereoselektiven Aufbau von C-C Bindungen ausgehend von Boronsäureestern. Die Methode basiert auf der von Donald Matteson *et al.* 1963 gemachten Entdeckung, dass in α -Bromalkylboronsäureestern (**AA**) das Bromid-Ion durch Nucleophile substituiert werden kann, indem zuerst ein Angriff des Nucleophils am benachbarten Boratom stattfindet (Schema 1, A).^[19] Das resultierende Boranion („At-Komplex“, **AB**) durchläuft daraufhin eine Umlagerung, die zur Abspaltung und Substitution des Halogens durch den Nucleophilrest führt (**AC**). Zu Beginn der 1980er Jahre wurde weiterhin entdeckt, dass durch Reaktion von Dichlormethylithium und Boronsäureestern (**AD**) At-Komplexe gebildet werden, die durch 1,2-Umlagerung zu α -Chloralkylboronsäureestern (**AE**) führen (Schema 1, B).^[20] Werden dabei chirale Boronsäureester (**AD**) verwendet, die beispielsweise aus Veresterungen mit Pinandiol resultieren, so werden Produkte (**AF**) mit hoher Diastereoselektivität erhalten.^[21]



Schema 1: **A)** Substitution des Bromid-Ions in α -Bromalkylboronsäureestern **AA**^[19] und **B)** Gesteuerte chirale Synthese mit Pinandiol-Boronsäureestern **AD**.^[21]

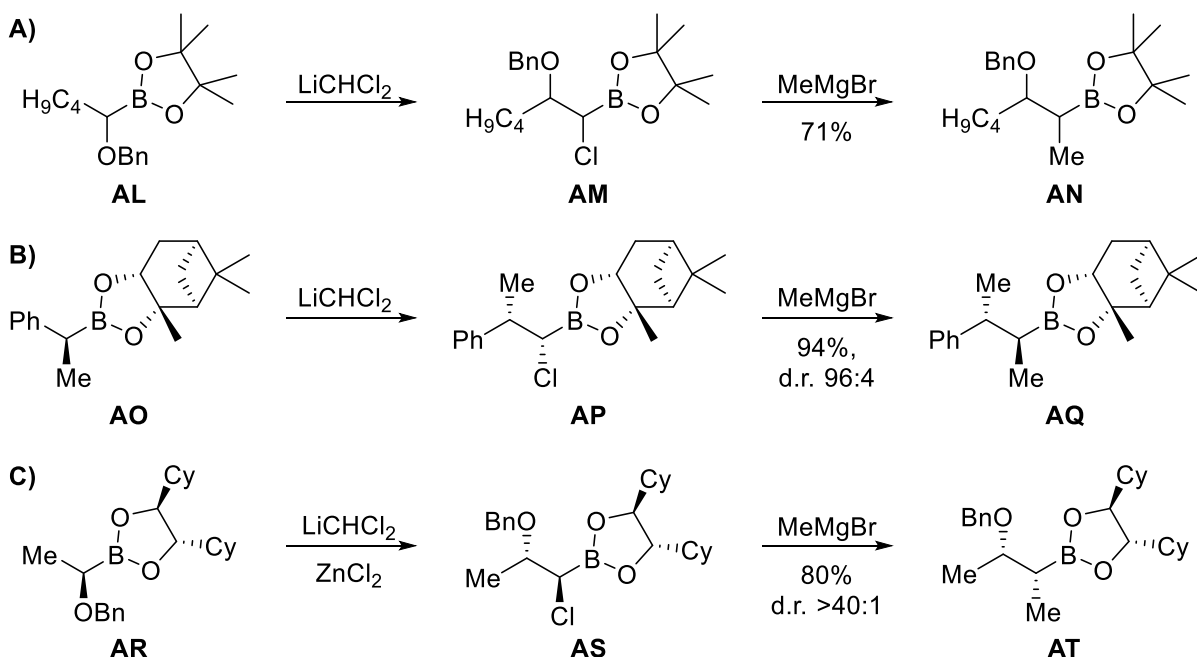
Die chiralen α -Chlorboronsäureester lassen sich wiederum mit Organometallverbindungen wie Grignard- oder Organolithium-Reagenzien umsetzen und durchlaufen ebenso eine Umlagerung, die zur Bildung eines neuen chiralen Boronsäureesters führt. Eine wichtige Verbesserung der Methode liegt dabei in der Verwendung von Zinkchlorid, welches eine katalytische Wirkung auf die Umlagerung der intermediär gebildeten At-Komplexe aufweist.^[22] Da die erhaltenen Boronsäureester erneut in einer Homologisierungsreaktion eingesetzt werden können, lassen sich somit komplexe Moleküle mit benachbarten Stereozentren und definierter Konfiguration auf einfache Weise realisieren.

Bereits 1983 wurde von Matteson *et al.* am Beispiel des Insektenpheromons *exo*-Brevicomins (**AK**) das Potential der Methode aufgezeigt (Schema 2).^[22] Nach der Homologisierung des Boronsäureesters **AG** wurde mit dem Produkt **AH** ein Boronsäureester erhalten, der erneut homologisiert werden konnte. Das Produkt **AI** konnte im Anschluss in den Alkohol **AJ** überführt werden und lieferte nach Spaltung der Schutzgruppen schließlich den Naturstoff *exo*-Brevicomins (**AK**).



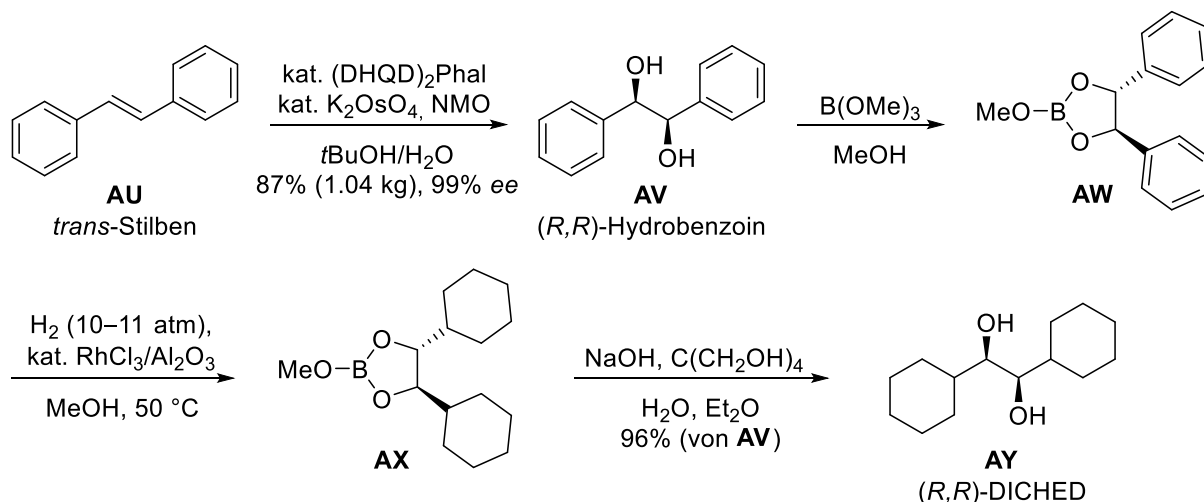
Schema 2: Synthese des Insektenpheromons *exo*-Brevicomin (**AK**) nach Matteson *et al.*^[22]

Neben der Einführung von Alkylsubstituenten über Kohlenstoffnukleophile^[23] lassen sich eine Vielzahl weiterer Substituenten einführen. Dazu gehören Sauerstoff-Funktionalitäten wie Ether^[24], Stickstoff-Funktionalitäten wie Azide^[25,26] oder Amide^[27] sowie Ester über Enolate^[28]. Auch bei der Verwendung der chiralen Auxiliare, die den stereochemischen Verlauf der Reaktion steuern, kam es im Lauf der Jahre zu neuen Entwicklungen. Während die achirale Variante der Boronsäureester-Homologisierung mit Pinakol-Boronsäureestern sowie weiteren achiralen Diolen schon früh entdeckt wurde^[17,20] (Schema 3, A), so wurden für die asymmetrische Matteson-Homologisierung lange Zeit die chiralen Pinandiol-Boronsäureester verwendet, die sich nach Veresterung von dem durch Dihydroxylierung von α -Pinen einfach erhältlichen Diol ableiten (Schema 3, B).^[18,21] Zu einer Weiterentwicklung der Reaktion insbesondere bezüglich der Diastereoselektivität kam es durch die Verwendung C_2 -symmetrischer chiraler Diole wie beispielsweise (*S,S*)-DIPED,^[29,30] wodurch mit doppelter Stereodifferenzierung (siehe Abschnitt 2.1.2) Diastereoselektivitäten von größer 1000:1 erreicht werden können.^[23] Ebenfalls entscheidend verbessert wurde die Methode durch die Verwendung von Zinkchlorid,^[22,31] dessen Rolle in Abschnitt 2.1.1 ausführlich erläutert wird.



Schema 3: Matteson-Homologierungen mit den Boronsäureestern von **A)** Pinakol^[20], **B)** (+)-Pinandiol^[18] und **C)** (*S,S*)-DICHED.^[32]

Neben dem aufgrund einfacher Synthese immer noch beliebten Pinandiol als chirales Auxiliar ist der heutzutage am häufigsten verwendete chirale Direktor das von Hoffmann *et al.*^[33,34] entwickelte (*S,S*)- bzw. (*R,R*)-Dicyclohexylethandiol (DICHD) (Schema 3, C).^[32] Neben den mit DICHD erreichbaren hervorragenden Diastereoselektivitäten liegt auch hier der Grund in der guten Zugänglichkeit, die auf der von Sharpless *et al.* entwickelten asymmetrischen Dihydroxylierung basiert.^[35] Durch die Sharpless-Dihydroxylierung von *trans*-Stilben (**AU**) mit (DHQD)₂Phal bzw. (DHQD)₂Phal, welches beides kommerziell erhältliche Liganden sind, sowie anschließende katalytische Hydrierung lassen sich die DICHD-Enantiomere selektiv wie in Schema 4 am Beispiel des (*R,R*)-DICHD (**AY**) gezeigt darstellen.^[36]



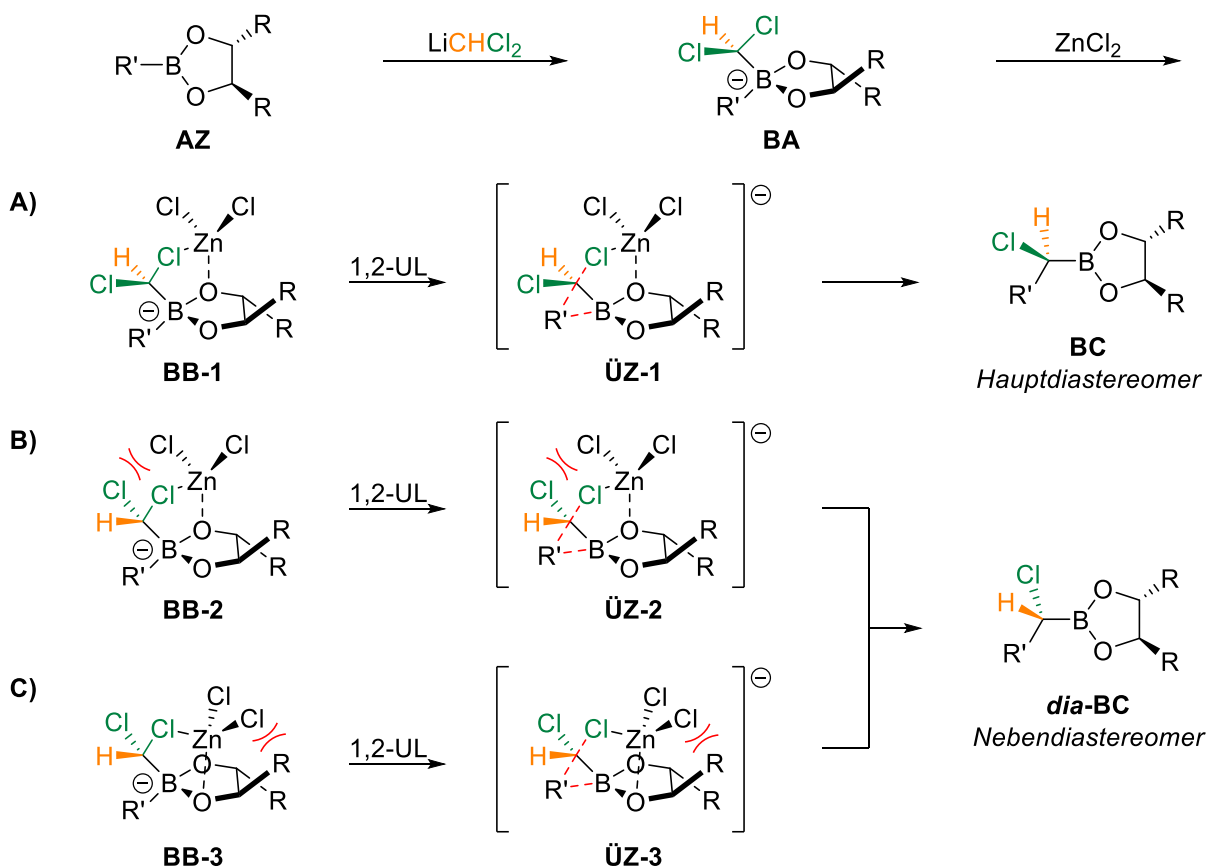
Schema 4: Sharpless-Dihydroxylierung^[35] von *trans*-Stilben (**AU**) und Synthese von (*R,R*)-DICHD (**AY**) nach Matteson *et al.*^[36]

Die Sharpless-Dihydroxylierung des *trans*-Stilbens (**AU**) kann dabei im Kilogramm-Maßstab durchgeführt werden und liefert bei Verwendung katalytischer Mengen an (DHQD)₂Phal das (*R,R*)-Hydrobenzoin **AV** mit einem Enantiomerenüberschuss von 99%.^[35] Als Alternative zu einer direkten Hydrierung von **AV**, welche von Matteson *et al.* als problematisch und oftmals nicht reproduzierbar beschrieben wurde, lässt sich der Borsäureester **AW** problemlos hydrieren.^[36] Nach Spaltung des hydrierten Borsäureesters **AX** wird das chirale Diol (*R,R*)-DICHD (**AY**) erhalten, welches dann mit beliebigen Boronsäuren zur Durchführung von Matteson-Homologisierungen verestert werden kann. Die aromatische Vorstufe (*R,R*)-Hydrobenzoin **AV** wurde von Hoffmann^[34] und Matteson^[37] *et al.* ebenfalls auf die Anwendbarkeit als chiraler Direktor in Matteson-Homologisierungen untersucht, jedoch wurden dabei nur geringe Diastereoselektivitäten erhalten.

2.1.1 Reaktionsmechanismus der Matteson-Homologisierung

Der Reaktionsmechanismus der Matteson-Homologisierung basiert auf einem Additions-Umlagerungs-Mechanismus und lässt sich in zwei wichtige Schritte unterteilen.^[37] Der erste Schritt ist in Schema 5 dargestellt und beschreibt die Homologisierung der Kohlenstoff-Bor-Kette unter Bildung eines α -Halogenboronsäureesters. Der zweite Schritt, dargestellt in Schema 6, beinhaltet die Einführung der Seitenkette unter Verwendung eines geeigneten Nucleophils.

Zu Beginn der Reaktionssequenz kommt es zum nukleophilen Angriff von Dichlormethylithium (LiCHCl_2) an das Boratom des Boronsäureesters **AZ**. Dichlormethylithium wird erhalten durch Deprotonierung von Dichlormethan mit LDA oder *n*-Butyllithium bei tiefer Temperatur ($-40\text{ }^\circ\text{C}$ oder $-100\text{ }^\circ\text{C}$) und bildet den C_1 -Baustein, der im Lauf der Homologisierung in die Kohlenstoff-Bor-Kette eingebaut wird. Durch den Angriff entsteht das Borat-Anion **BA**, welches auch als At-Komplex bezeichnet wird und bei entsprechend tiefen Temperaturen stabil ist. Bei höheren Temperaturen kommt es zu einer 1,2-Umlagerung unter Abspaltung von Lithiumchlorid, die durch Lewisäuren wie Zinkchlorid katalysiert wird. Dies wird durch die Koordination des Zinkchlorids an den At-Komplex **BA** ermöglicht, was auf verschiedene Arten stattfinden kann (Schema 5, A–C).

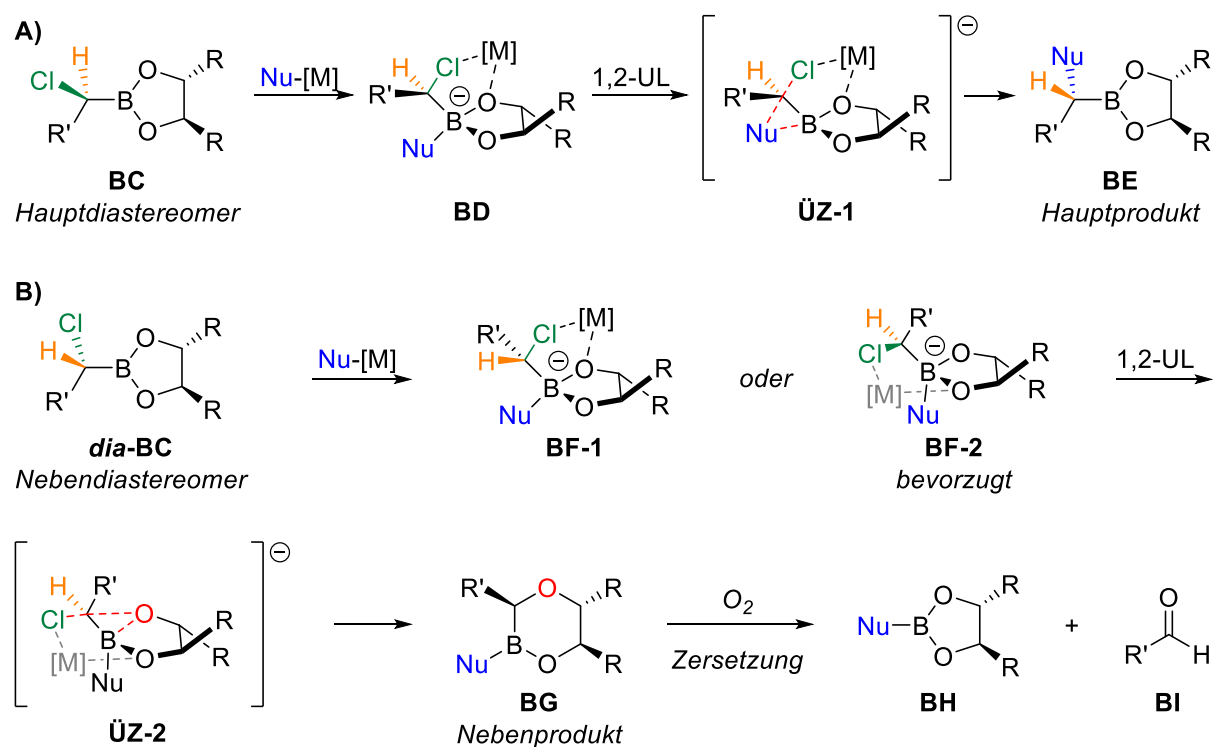


Schema 5: Reaktionsmechanismus der Bildung von α -Chlorboronsäureestern **BC** und *dia-BC* in Matteson-Homologisierungen.

Die energetisch günstigste und damit bevorzugte Koordination des Zinkchlorids findet sich im Komplex **BB-1** und führt zum Übergangszustand **ÜZ-1**. Dabei koordiniert das Zink-Atom an das Sauerstoffatom des Boronsäureesters, welches die größere Entfernung vom nach oben stehenden Rest R und damit die geringste sterische Hinderung aufweist. Die Koordination an das alternative Sauerstoff-Atom liegt in **BB-3/ÜZ-3** vor und ist wie in Schema 5 gezeigt durch sterische Abstoßung deutlich ungünstiger. Neben der Koordination an das Sauerstoff-Atom kommt es zur Koordination des Zink-Atoms an eines der beiden Chlor-Atome des At-Komplexes. Dabei wird wiederum der Übergangszustand bevorzugt, in dem das orange markierte Wasserstoff-Atom in die Richtung des koordinierenden Zinkchlorids zeigt (**ÜZ-1**).^[38] Nimmt das nicht-koordinierende Chlorid-Atom diese Position ein, so kommt es durch die pseudo-1,3-diaxiale Anordnung mit dem hinteren Chlorid-Atom des Zinkchlorids zu einer abstoßenden Wechselwirkung, wodurch die Bildung des Übergangszustandes **ÜZ-2** deutlich benachteiligt ist.^[39] Durch 1,2-Umlagerung bildet sich schließlich aus **ÜZ-1** mit dem Boronsäureester **BC** das Hauptdiastereomer, aus den ungünstigen Übergangszuständen **ÜZ-2** und **ÜZ-3** entsteht das

Nebendiastereomer **dia-BC**. Der gezeigte Reaktionsmechanismus läuft analog bei der Verwendung von Dibrommethylithium ab und führt zur Bildung chiraler α -Bromboronsäureester. Im Fall nicht- C_2 -symmetrischer Auxiliare wie (+)- und (-)-Pinandiol folgt die Reaktion ebenso dem gezeigten Mechanismus. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass Ober- und Unterseite des Moleküls nicht mehr äquivalent sind und der Angriff des Nucleophils nur von der sterisch weniger abgeschirmten Seite erfolgen kann.

Im zweiten Schritt der Homologisierungs-Sequenz kann der erhaltene α -Chlorboronsäureester **BC/dia-BC** nun mit einem Nucleophil Nu-[M], beispielsweise einem Grignard-Reagenz, umgesetzt werden (Schema 6). Das im ersten Schritt hauptsächlich gebildete Diastereomer **BC** wird nucleophil angegriffen und bildet den At-Komplex **BD**, welcher erneut mit dem sterisch zugänglicheren Sauerstoff-Atom und dem Chlorid-Atom komplexiert wird. Die Rolle des komplexierenden Metalls [M] nimmt dabei entweder das noch vorhandene Zinkchlorid oder das Kation des verwendeten Nucleophils ein. Über den Übergangszustand **ÜZ-1** kommt es erneut zu einer 1,2-Umlagerung unter Bildung des Hauptproduktes **BE**.

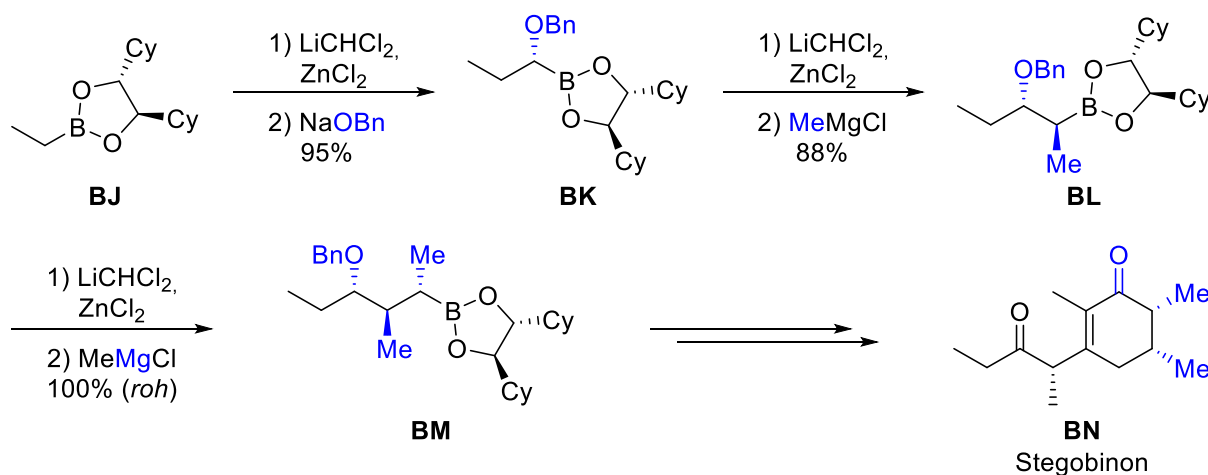


Schema 6: Reaktionsmechanismus der Matteson-Homologisierung bei Umsetzung von α -Chlorboronsäureestern **BC** und **dia-BC** mit Nucleophilen.

Das eventuell vorhandene Nebendiastereomer **dia-BC** wird zunächst in gleicher Weise durch das Nucleophil angegriffen und mit dem Metall komplexiert. Im gebildeten At-Komplex **BF-1** liegt jedoch aufgrund der inversen Konfiguration am α -Kohlenstoff erneut eine ungünstige Situation vor, da der Rest R' in die Richtung des koordinierenden Metalls zeigt und es zu abstoßenden Wechselwirkungen kommt. Dadurch kommt es zur bevorzugten Bildung des At-Komplexes **BF-2**, der eine 1,2-Umlagerung über den Übergangszustand **ÜZ-2** ermöglicht. Bei dieser 1,2-Umlagerung wandert nicht der Nucleophil-Rest (Nu), sondern das farblich markierte Sauerstoff-Atom des Boronsäureesters. Damit findet eine Ringerweiterung zum Produkt **BG** statt, welches aufgrund seiner geringen Stabilität unter Luftsauerstoff zum Boronsäureester **BH** und dem Aldehyd **BI** oxidiert wird.^[37] Somit reagiert das Nebendiastereomer im zweiten Schritt der Homologisierung nicht zu einem Diastereomer des Hauptproduktes **BE**, sondern zu unterschiedlichen Nebenprodukten, die einfach abgetrennt werden

können. Diese doppelte Stereodifferenzierung ist nur bei der Verwendung C_2 -symmetrischer Diole als chirale Auxiliare möglich und führt dazu, dass die allgemein schon sehr hohen Diastereoselektivitäten der Matteson-Homologisierung mit solchen Auxiliaren auf bis zu 1000:1 gesteigert werden können.^[23]

Nachdem der ursprünglich eingesetzte Boronsäureester **AZ** beide Schritte der Matteson-Homologisierung durchlaufen hat, wird mit dem Produkt **BE** erneut ein Boronsäureester erhalten, der in einer Matteson-Homologisierung eingesetzt werden kann. Somit handelt es sich um eine iterative Methode, die wie in Schema 7 gezeigt eingesetzt werden kann, um eine sequenzielle Einführung von Seitenketten zu ermöglichen.^[24] Wie im gezeigten Mechanismus deutlich wird, hängt die Stereochemie der neu eingeführten Substituenten ausschließlich vom eingesetzten chiralen Auxiliar ab und wird nicht von der bereits vorhandenen Alkylkette beeinflusst. Somit ergibt sich für konsekutive Matteson-Homologisierungen eine relative 1,2-*anti*- bzw. 1,3-*syn*-Selektivität der eingeführten Reste. Die absolute Konfiguration wird durch die Enantiomeren-Wahl des chiralen Auxiliars festgelegt.



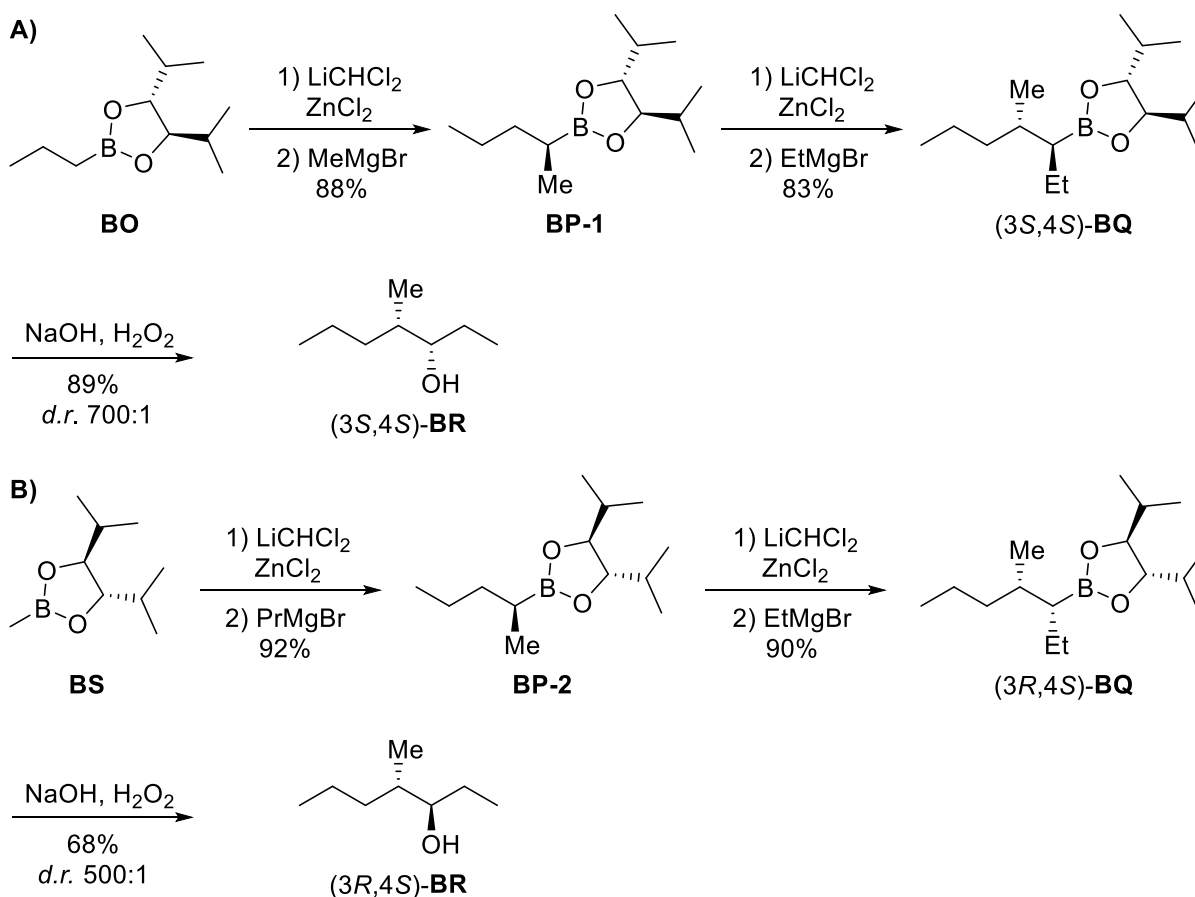
Schema 7: Iterative Matteson-Homologisierungen mit 1,2-*anti*-Selektivität, Ausschnitt aus der Totalsynthese von Stegobinon (**BN**) nach Matteson *et al.*^[24]

Die gezeigte Synthese von Stegobinon (**BN**) nach Matteson *et al.*^[24] beginnt mit einer Homologisierung des Ethylboronsäureesters **BJ**, welcher mit dem chiralen Direktor (*R,R*)-DICHED ausgestattet wurde. Durch insgesamt drei Matteson-Homologisierungen wurde schließlich der chirale Boronsäureester **BM** mit einer 1,2-*anti*-/1,3-*syn*-Konfiguration der eingeführten Stereozentren erhalten. Die relative Konfiguration der Produkte von Matteson-Homologisierungen resultiert somit aus dem Reaktionsmechanismus, wohingegen die absolute Konfiguration durch die Wahl des Enantiomers des chiralen Auxiliars bestimmt wird.

2.1.2 Umsetzung von α -Halogenboronsäureestern mit verschiedenen Nucleophilen

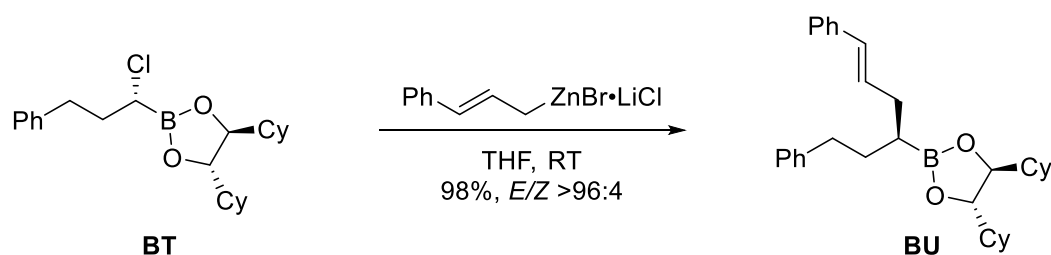
Neben den bereits gezeigten Nucleophilen kann eine Vielzahl weiterer Reagenzien in der Matteson-Homologisierung eingesetzt werden, um die im ersten Schritt gebildeten α -Halogenboronsäureester zu den entsprechenden α -funktionalisierten Derivaten umzusetzen. Die am häufigsten eingesetzten Nucleophile sind dabei Kohlenstoff-, Stickstoff- und Sauerstoff-Nucleophile. Viele der organometallischen Reagenzien, die eine genügend hohe Nucleophilie zur Bildung des At-Komplexes aufweisen, führen nach 1,2-Umlagerung auch zu den entsprechenden Matteson-Produkten.^[40] Da Vinyl-Nucleophile in dieser Arbeit eine besondere Rolle spielen, werden diese gesondert in Abschnitt 2.1.3 behandelt.

Aufgrund ihrer einfachen Herstellung und Handhabbarkeit sind Grignard-Reagenzien neben Organolithium-Verbindungen die am häufigsten zur Einführung von Kohlenstoffketten eingesetzten Nucleophile in der Matteson-Homologisierung. Anhand der in Schema 8 beschriebenen Reaktionssequenzen nach Matteson *et al.* zeigt sich eindrücklich der Nutzen von Grignard-Verbindungen als Nucleophile.^[23] Hierbei konnten ausgehend von den Boronsäureestern **BO** und **BS** durch Variation der Reaktionssequenz unter Einsatz von Methyl- bzw. *n*-Propyl- sowie Ethyl-Grignard-Reagenzien die beiden diastereomeren Alkohole (*3S,4S*)-**BR** und (*3R,4S*)-**BR** aufgebaut werden. Anhand der erhaltenen Diastereomerenverhältnisse von jeweils >500:1 konnte der hoch diastereoselektive Verlauf der Matteson-Homologisierung bestätigt werden.



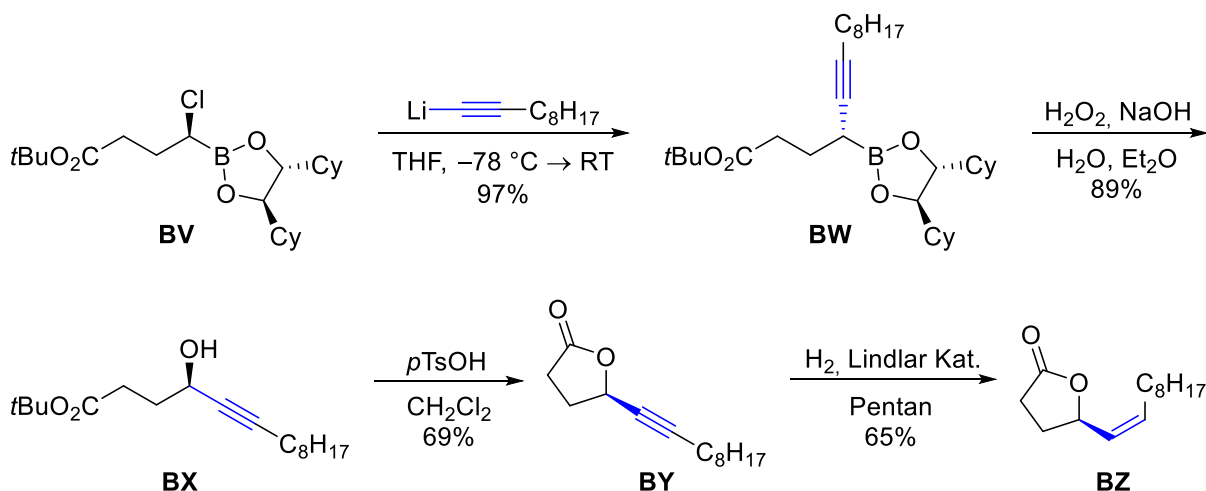
Schema 8: Synthese diastereomerer Alkohole **A)** (*3S,4S*)-**BR** und **B)** (*3R,4S*)-**BR** durch Matteson-Homologisierung.

Als ebenfalls geeignete Metallorganyle mit ausreichend hoher Nucleophilie erweisen sich manche Zinkorganyle. So konnten beispielsweise von Kazmaier *et al.* Allylzink-Reagenzien mit hoher Selektivität für lineare Substitutionsprodukte (**BU**) sowie hoher *E*-Selektivität eingesetzt werden (Schema 9).^[41] Hierbei zeigten sich die Zink-Reagenzien anderen allylischen Organometall-Verbindungen als deutlich überlegen und bieten weiterhin aufgrund ihrer hohen Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen hohes Potential für zukünftige Entwicklungen.



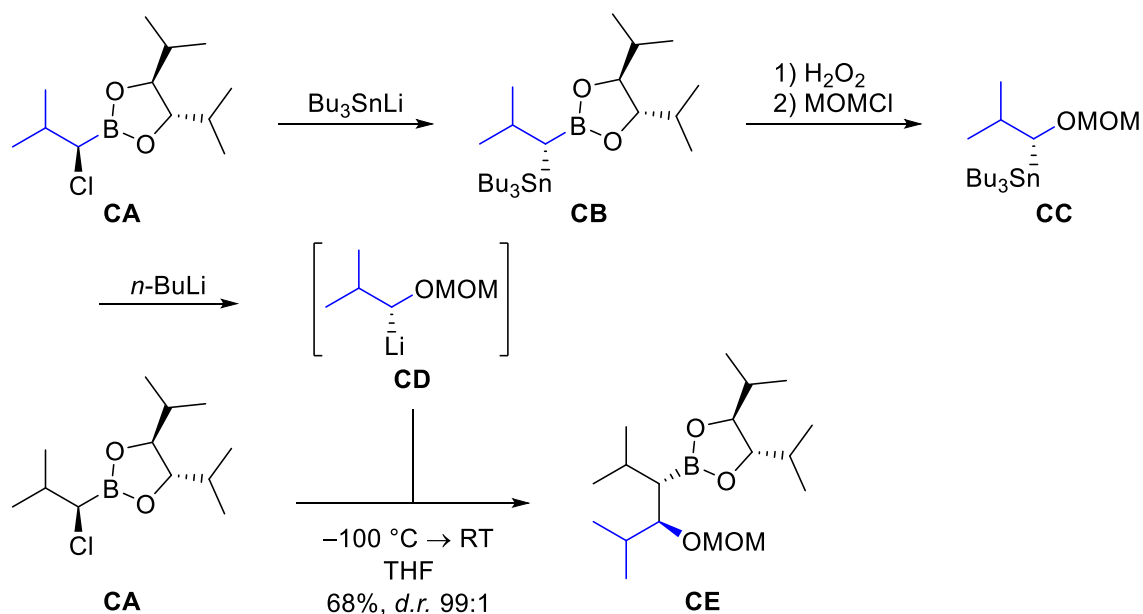
Schema 9: Matteson-Homologisierung mit allylischen Zink-Nukleophilen nach Kazmaier *et al.*^[41]

Neben sp^3 -hybridisierten C-Nukleophilen und den sp^2 -hybridisierten Vinyl- oder Aryl-Nukleophilen (siehe Abschnitte 2.1.3 und 2.1.4) lassen sich auch terminale Alkine als sp -hybridisierte Verbindungen in Matteson-Homologierungen einsetzen.^[42] Im Rahmen der Synthese des Pheromons des Japankäfers (Verbindung **BZ**, Schema 10) wurde von Matteson *et al.* der α -Chlorboronsäureester **BV** mit einer Alkynyllithium-Verbindung umgesetzt und ermöglichte so in Kombination mit einer Lindlar-Hydrierung einen einfachen Zugang zum Strukturmotiv des Z-Alkens.^[43] Die hohe Ausbeute bei der Einführung des Lithium-Nukleophils in Gegenwart des *tert*-Butylesters (**BV**) zeigt, dass aufgrund der schnellen Bildung des At-Komplexes unter bestimmten Umständen derartige elektrophile Gruppen toleriert werden. Im Gegensatz zur erfolgreichen Verwendung von Alkin-Nukleophilen in der Matteson-Reaktion berichten die Autoren, dass eine Homologisierung von Alkin-Boronsäureestern nicht durchgeführt werden konnte.^[43]



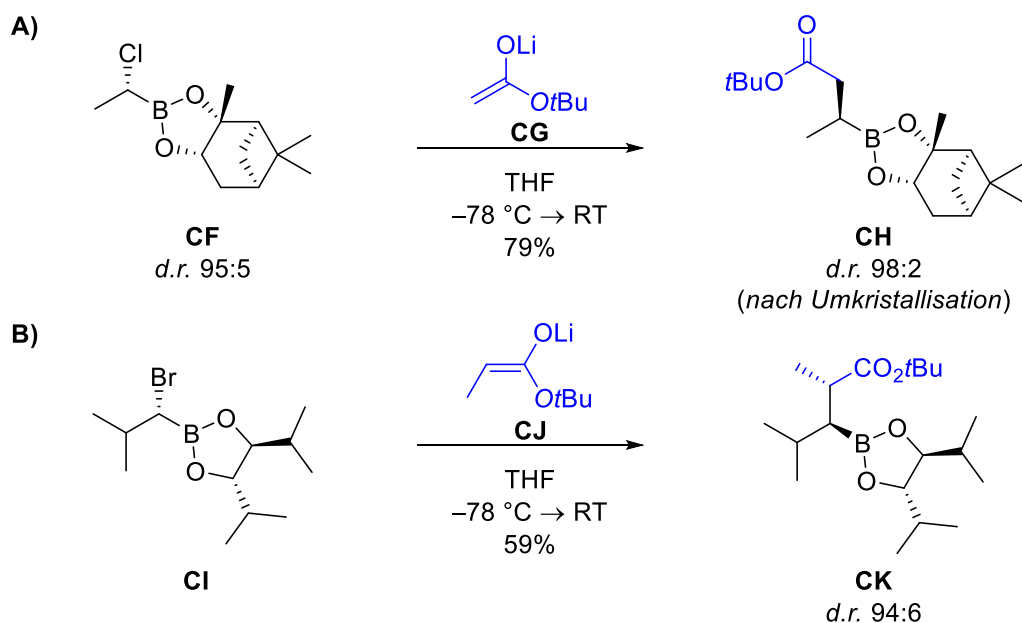
Schema 10: Synthese des Japankäfer-Pheromons **BZ** nach Matteson *et al.*^[43]

Neben reinen Kohlenstoff-Nukleophilen lassen sich ebenfalls funktionalisierte Nukleophile einsetzen. Bei der Verwendung von enantiomerenreinen α -Alkoxyalkyl-Lithiumreagenzien (**CD**) mit α -Chlorboronsäureestern (**CA**) können wie von Matteson *et al.* gezeigt Produkte (**CE**) mit zwei neuen Stereozentren in hoher Diastereoselektivität erhalten werden (Schema 11).^[44] Das chirale Lithiumreagenz **CD** wird dabei ebenfalls über Matteson-Homologisierung unter Verwendung der entsprechenden Organozinn-Verbindung **CB** erhalten.



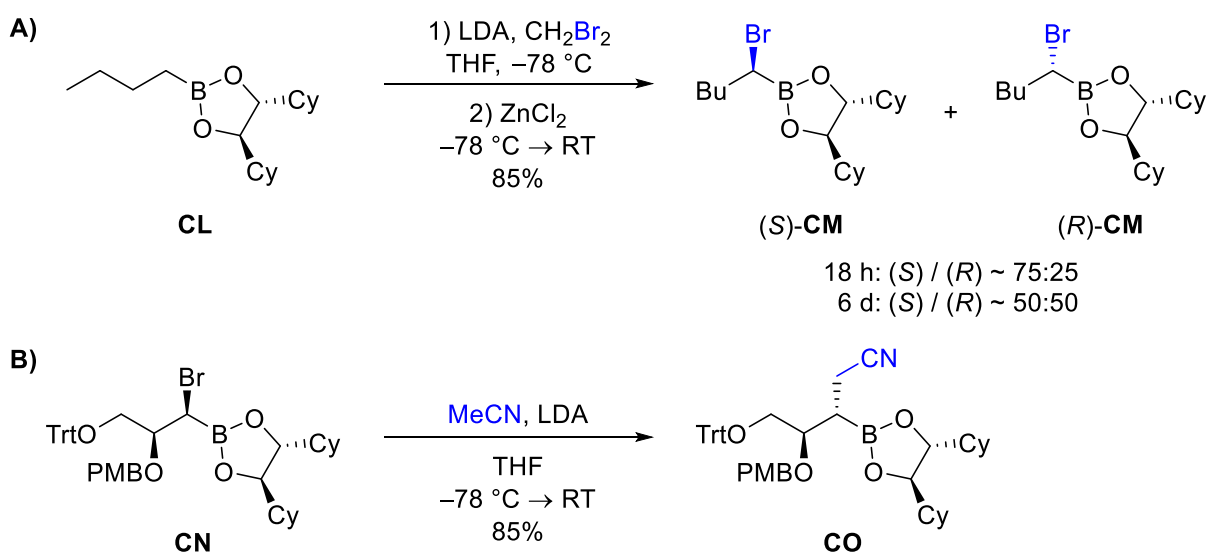
Schema 11: Verwendung chiraler Nucleophile (**CD**) in der Matteson-Homologisierung.^[44]

Ebenfalls als C-Nucleophile eignen sich Esterenolate wie das in Schema 12 (A) gezeigte *tert*-Butyllithioacetat (**CG**). Der α -Chlorboronsäureester **CF** konnte von Matteson *et al.* erfolgreich zum Boronsäureester **CH** mit hervorragender Diastereoselektivität (*d.r.* 98:2) umgesetzt werden.^[25] Insbesondere bei komplexeren Substraten wie dem in Schema 12 (B) eingesetzten *tert*-Butyllithiopropionat (**CJ**) ist zur Vermeidung der konkurrierenden Claisen-Kondensation die Verwendung des α -Bromboronsäureesters (**CI**) erforderlich, weiterhin liefern sterische weniger anspruchsvolle Ester wie Ethylester ebenfalls schlechtere Ergebnisse. Mit den optimierten Reaktionsbedingungen konnte von Matteson *et al.* das gewünschte Produkt **CK** jedoch in guter Ausbeute und Diastereoselektivität (*d.r.* 94:6) bezüglich der beiden neu gebildeten Stereozentren erhalten werden.^[28] Wie von Kazmaier *et al.* gezeigt wurde, lassen sich ebenfalls Dienolate erfolgreich als Nucleophile in Matteson-Homologisierungen einsetzen.^[45]



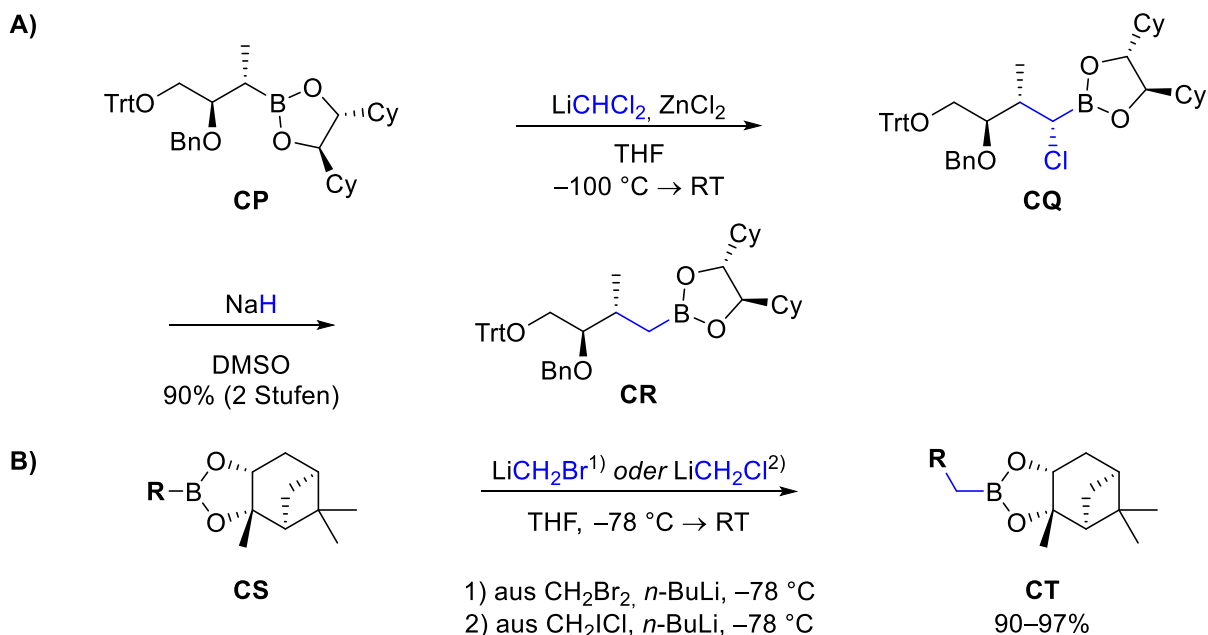
Schema 12: Matteson-Homologierungen mit Ester-Enolaten (**CG**, **CJ**).^[25,28]

Die Verwendung von α -Bromboronsäureestern als Alternative zu α -Chlorboronsäureestern ist eine beliebte Methode, um bei problematischen Substraten die geringere Nucleophilie der eingesetzten Nucleophile oder die geringe Reaktivität der Boronsäureester zu kompensieren und so Nebenreaktionen zu vermeiden. Wie von Matteson *et al.* gezeigt wurde, neigen α -Bromboronsäureester wie Verbindung **CM** jedoch insbesondere bei längeren Reaktionszeiten zur signifikanten Epimerisierung, so dass bei Arbeiten mit diesen Substraten besondere Sorgfalt notwendig wird (Schema 12, A).^[46] Erfolgreich eingesetzt wurde diese Methode von Matteson *et al.* unter anderem zur Einführung eines Acetonitril-Restes als weiteres C-Nucleophil (Verbindung **CO**, Schema 12, B).^[47] Während sich die Umsetzung des entsprechenden α -Chlorboronsäureesters aufgrund der beiden desaktivierenden Alkoxy-Substituenten als problematisch erwies, konnte mit dem α -Bromboronsäureester **CN** die Reaktion erfolgreich durchgeführt werden.



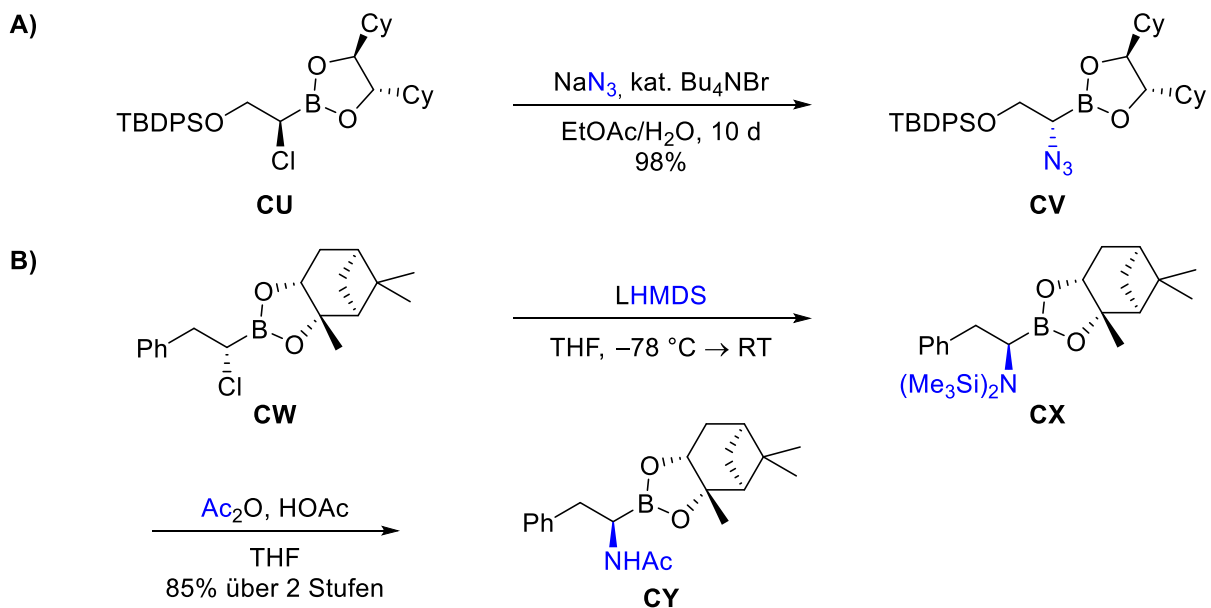
Schema 12: **A)** Epimerisierung von α -Bromboronsäureestern (**(S)-CM** und **(R)-CM**)^[46] sowie **B)** Umsetzung eines α -Bromboronsäureesters **CN** mit lithiiertem Acetonitril.^[47]

Neben der Einführung von Seitenketten unter Bildung von Stereozentren lassen sich auch Homologisierungen mit CH_2 -Gruppen durch Verwendung von Hydriden als Nucleophile realisieren. Wie in Schema 13 (A) gezeigt, bildet sich aus dem α -Chlorboronsäureester **CQ** durch Umsetzung mit Natriumhydrid die Verbindung **CR**, welche das um eine CH_2 -Gruppe homologisierte Produkt des Boronsäureesters **CP** darstellt. Neben Hydridquellen wie LiEt_3BH ,^[48] NaBH_4 ^[49] oder NaH ^[50] zur Einführung der CH_2 -Gruppen lassen sich auch deuterierte Reagenzien wie Kaliumtriisopropoxybordeuterid ($\text{K}(\text{O}i\text{Pr})_3\text{BD}$)^[48] verwenden, um chirale, deuterierte Boronsäureester zu erhalten. Alternativ dazu gelingt die Homologisierung von Boronsäureestern (**CS**) um eine CH_2 -Gruppe durch die in Schema 13 (B) gezeigte Verwendung von Chlormethylithium^[51] oder Brommethylithium^[52] (LiCH_2X , X = Cl oder Br) statt des sonst eingesetzten Dichlor- oder Dibrommethylithiums (LiCHX_2 , X = Cl oder Br).



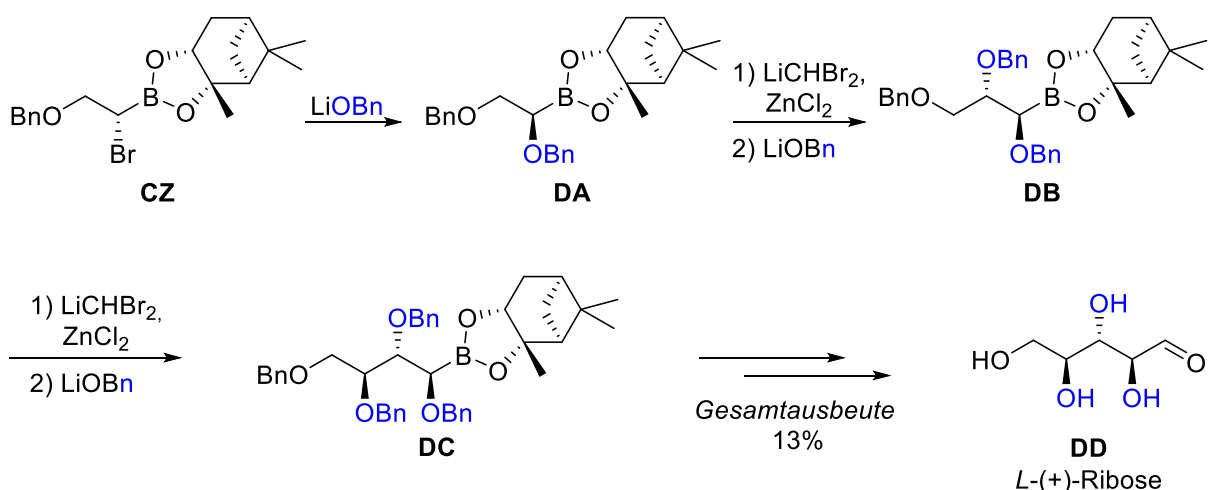
Schema 13: Einführung von CH_2 -Gruppen in Matteson-Homologisierungen durch Verwendung von **A)** Hydrid-Nukleophilen^[50] oder **B)** Chlor- oder Brommethylithium.^[51,52]

Weitere synthetisch interessante Verbindungen lassen sich durch die Verwendung von Stickstoff-Nukleophilen erhalten. Dabei spielen nicht nur α -Amidoboronsäureester wie beispielsweise bei der Synthese des Wirkstoffs Bortezomib eine große Rolle,^[53,54] sondern auch die Synthese von Aminen^[25] und Aminosäuren^[26] wird ermöglicht. Da Boronsäureester mit basischen α -NH-Gruppen instabil sind und sich durch Deborierung zersetzen,^[55] sind nur wenige Stickstoff-Nukleophile in der Matteson-Homologisierung einsetzbar. Ein solches Nukleophil wurde von Matteson *et al.* in Form von Natriumazid zur Synthese des α -Azidoboronsäureesters **CV** erfolgreich eingesetzt (Schema 14, A).^[56] Aufgrund der schlechten Löslichkeit von NaN_3 in vielen organischen Lösemitteln musste dabei ein Zweiphasengemisch (Ethylacetat/Wasser) verwendet werden. Durch Reduktion des Azids lassen sich Amine erhalten,^[25] weiterhin können die α -Azidoboronsäureester für nachfolgende Matteson-Homologisierungen eingesetzt werden.^[56] Als Alternative gelang die in Schema 14 (B) gezeigte Verwendung von LHMDS zur Einführung des silylierten Amins **CX**, welches im Anschluss unter milden Bedingungen desilyliert und in stabile Amide (**CY**) überführt werden konnte.^[57]

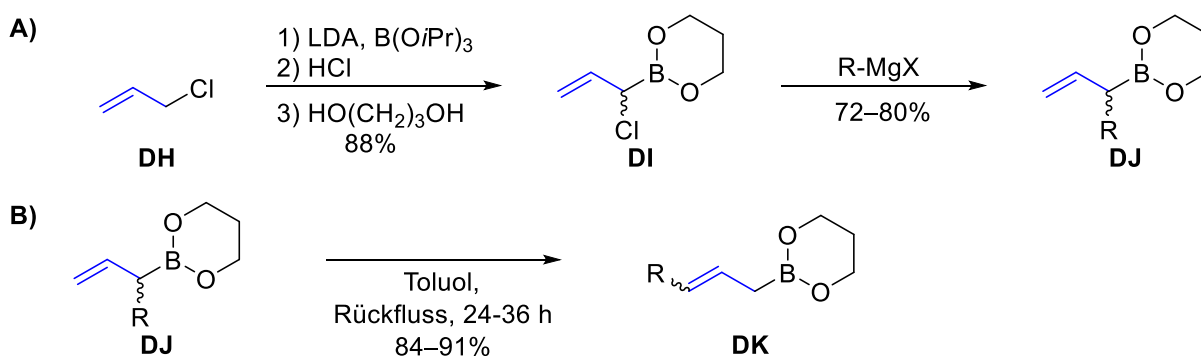


Schema 14: **A)** Matteson-Homologisierung mit Azid-Nukleophil^[56] und **B)** LHMDS-Nukleophil^[57] zur Synthese stabiler α -N-substituierter Boronsäureester **CV** und **CY**.

Zur Einführung von Sauerstoff-Nukleophilen eignen sich Lithium- und Natrium-Alkoxide der entsprechenden Alkohole. Mit den üblicherweise eingesetzten chiralen Diolen wie Pinandiol, DICHD oder DIPED kommt es aufgrund des fixierten Diols in der Regel nur zur Wanderung der addierten Alkoxy-Gruppe im Rahmen der 1,2-Umlagerung.^[40] Diese läuft jedoch langsamer als im Fall vergleichbarer Kohlenstoff- oder Stickstoff-Nukleophile ab und erfordert insbesondere dann, wenn schon andere Alkoxyreste im Boronsäureester vorhanden sind, die Verwendung der α -Brom- statt α -Chlorboronsäureester. Durch die Zugabe von DMSO kann die Umlagerung ebenfalls beschleunigt werden.^[40] Die in Schema 15 gezeigte Synthese von *L*-(+)-Ribose (**DD**) nach Matteson *et al.* basiert auf der mehrfachen Einführung von Benzyloxy-Substituenten und konnte schon 1987 die Leistungsfähigkeit der Matteson-Homologisierung als nützliche synthetische Methode unter Beweis stellen.^[58]

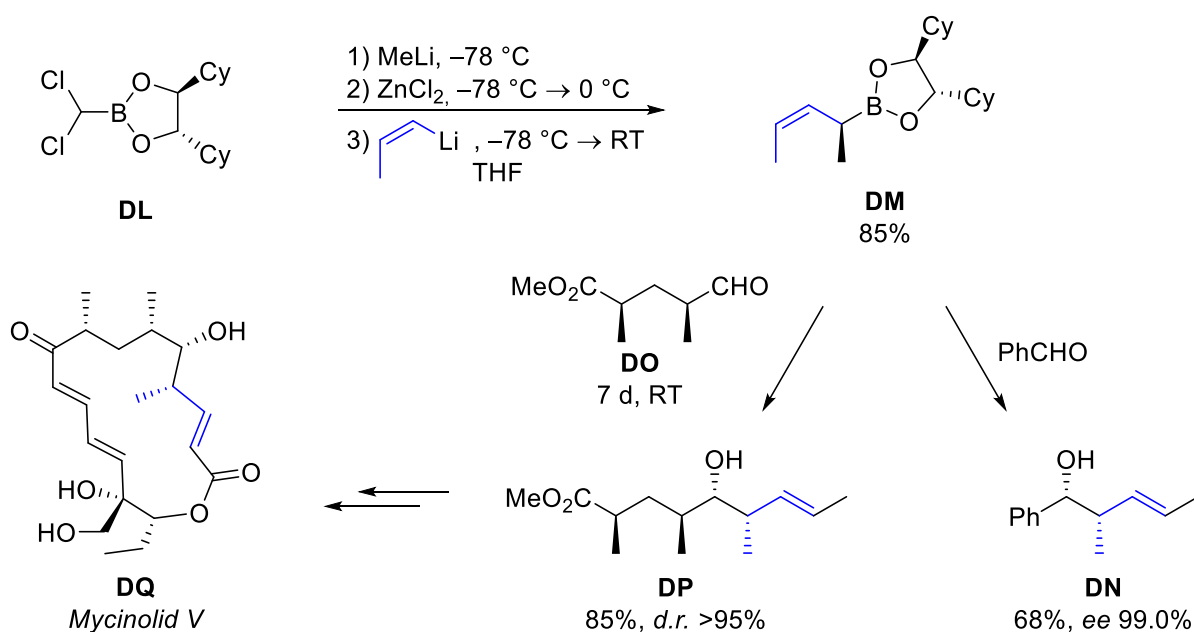


Schema 15: Synthese von *L*-(+)-Ribose (**DD**) durch Matteson-Homologisierung.^[58]



Schema 17: **A)** Aufbau racemischer α -Alkyl-Allylboronsäureester **DJ** nach Brown *et al.*^[66] und **B)** Folgereaktionen durch Allylumlagerung.^[59]

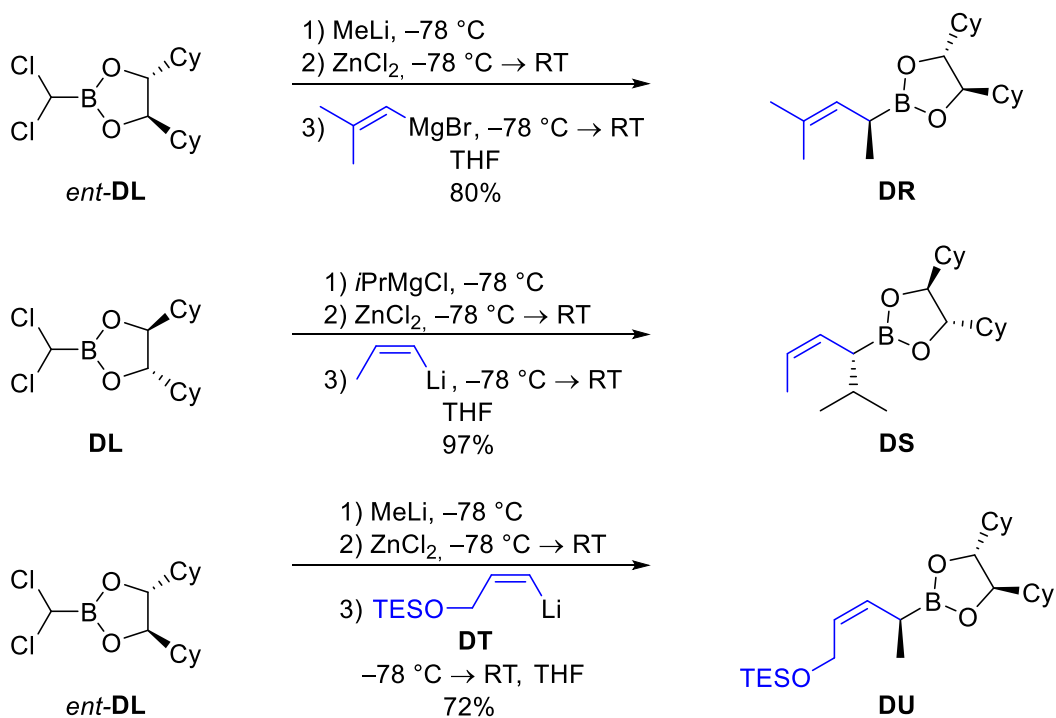
Als synthetisch deutlich interessantere Methode erwies sich der Aufbau chiraler Allylboronsäureester durch die Matteson-Homologisierung mit Vinyl-Nucleophilen. Bereits wenige Jahre nach den Arbeiten von Matteson zur Homologisierung von Pinandiol-Boronsäureestern^[21,31] wurde von Hoffmann *et al.* unter Verwendung des DICHD-Auxiliars ein chiraler Allylboronsäureester (**DM**) über Matteson-Homologisierung aufgebaut, der extrem selektive Allylierungsreaktionen ermöglichte (Schema 18).^[33] Dabei wurde ausgehend vom Dichlormethyl-Boronsäureester **DL** zunächst mit Methyllithium als Nucleophil ein Methylrest eingeführt, so dass als Zwischenstufe ein α -Chlor-boronsäureester erhalten wurde. Die erhaltene Zwischenstufe ist dabei identisch mit dem Homologisierungsprodukt des einfachen DICHD-Methylboronsäureesters. Entscheidend für die Bildung eines Allylboronsäureesters ist das als zweites Nucleophil eingesetzte *Z*-Propenyllithium, wodurch der α -Methyl-*Z*-Crotylboronsäureester **DM** erhalten wurde. Durch nachfolgende Allylierungsreaktion mit Benzaldehyd wurde der Homoallylalkohol **DN** aufgebaut, wobei aus dem erhaltenen Enantiomerenüberschuss von 99.0% durch Chiralitätsübertragung auf einen hoch diastereoselektiven Verlauf der Matteson-Homologisierung geschlossen werden konnte. Durch Allylierung mit einem chiralen Aldehyd **DO** konnte ebenfalls der Homoallylalkohol **DP** aufgebaut werden, der im Anschluss in der Synthese des Naturstoffs Mycinolid V (**DQ**) eingesetzt wurde.



Schema 18: Synthese und Verwendung des Allylboronsäureesters **DM** nach Hoffman *et al.*^[33]

Insbesondere durch die in Polyketiden häufig anzutreffenden Struktur motive, welche durch Allylierungsreaktionen hochselektiv aufgebaut werden können, wurde der α -Methyl-(*Z*)-Crotylboronsäureester **DM** in den darauffolgenden Jahren noch in einer Vielzahl weiterer Naturstoffsynthesen eingesetzt. Darunter zählen die von Hoffmann *et al.* durchgeführten Synthesen des Prelog-Djerassi-Aldehyds,^[67] der Naturstoffe Invictolid,^[34] Denticulatin,^[68] Dihydro-erythronolid,^[69–72] Venturicidin^[73,74] sowie Mycalamid^[75]. In der Literatur wird der α -Methyl-(*Z*)-Crotylboronsäureester **DM** daher häufig auch als „Hoffmanns Boronat“ bezeichnet.

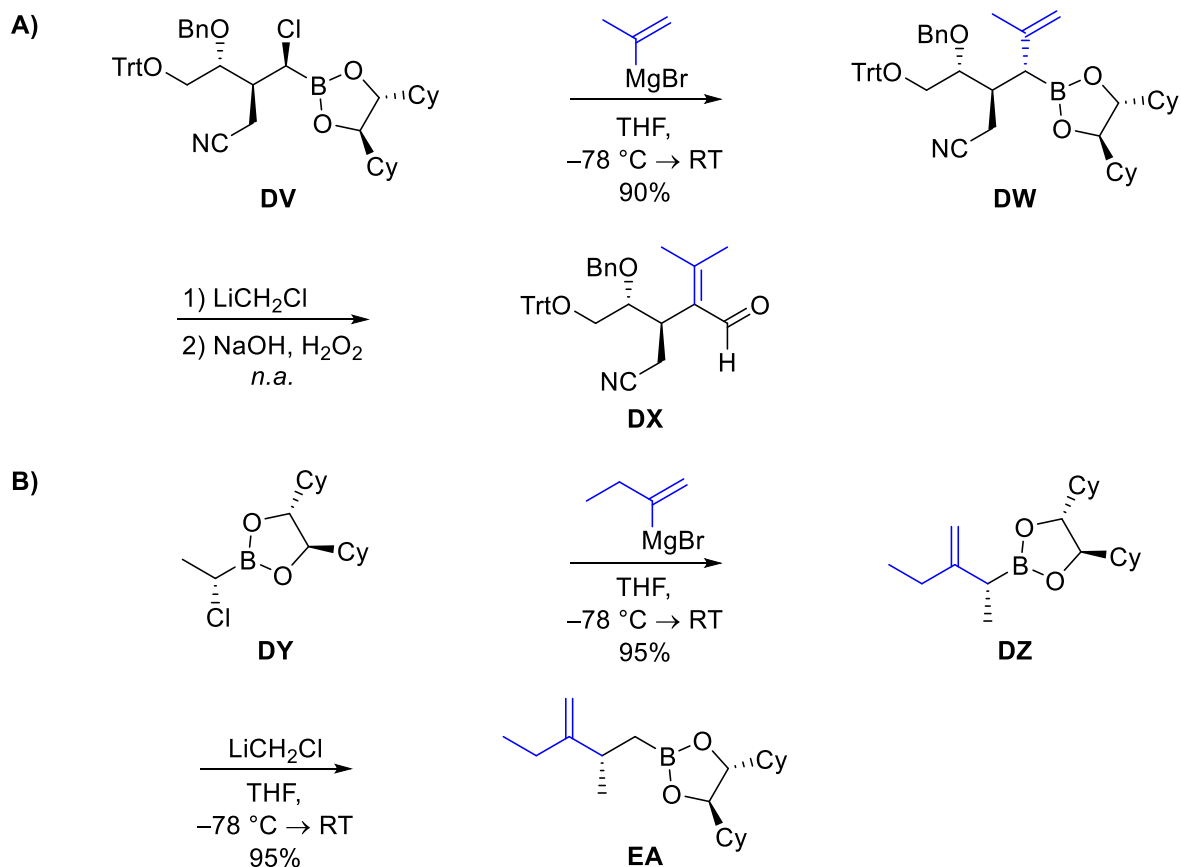
Neben der Verwendung des *Z*-Propenyl-Nukleophils konnten durch Verwendung alternativer Nukleophile weitere chirale Allylboronsäureester aufgebaut werden (Schema 19). Im Rahmen der Synthese der Naturstoffe Benzoyl-Pedamid^[76] sowie der Mycalamide^[75] wurde von Hoffmann *et al.* die Synthese des Prenylboronsäureesters **DR** beschrieben. In den Arbeiten zur Synthese von Erythronolid, bei denen mehrmals Allylierungen mit Hoffmanns Boronat **DM** durchgeführt wurden, wurde das sterisch anspruchsvollere α -*iso*-Propyl-(*Z*)-Propenyl-Derivat **DS** ebenfalls untersucht.^[72] Dabei zeigte sich, dass die Methode unter Variation des initial eingesetzten Nukleophils problemlos variiert werden kann und das erhaltene Produkt **DS** in Allylierungsreaktionen ebenfalls gute Ergebnisse erzielt. Die Möglichkeit des Einsatzes etwas komplexerer Vinylnukleophile wurde 2011 im Rahmen der Synthese von (+)-Awajanomycin von Koert *et al.* mit dem lithiierten TBS-geschützten Allylalkohol **DT** gezeigt, wodurch der Boronsäureester **DU** synthetisiert werden konnte.^[77]



Schema 19: Synthese der Allylboronsäureester **DR**,^[75,76] **DS**^[72] und **DU**.^[77]

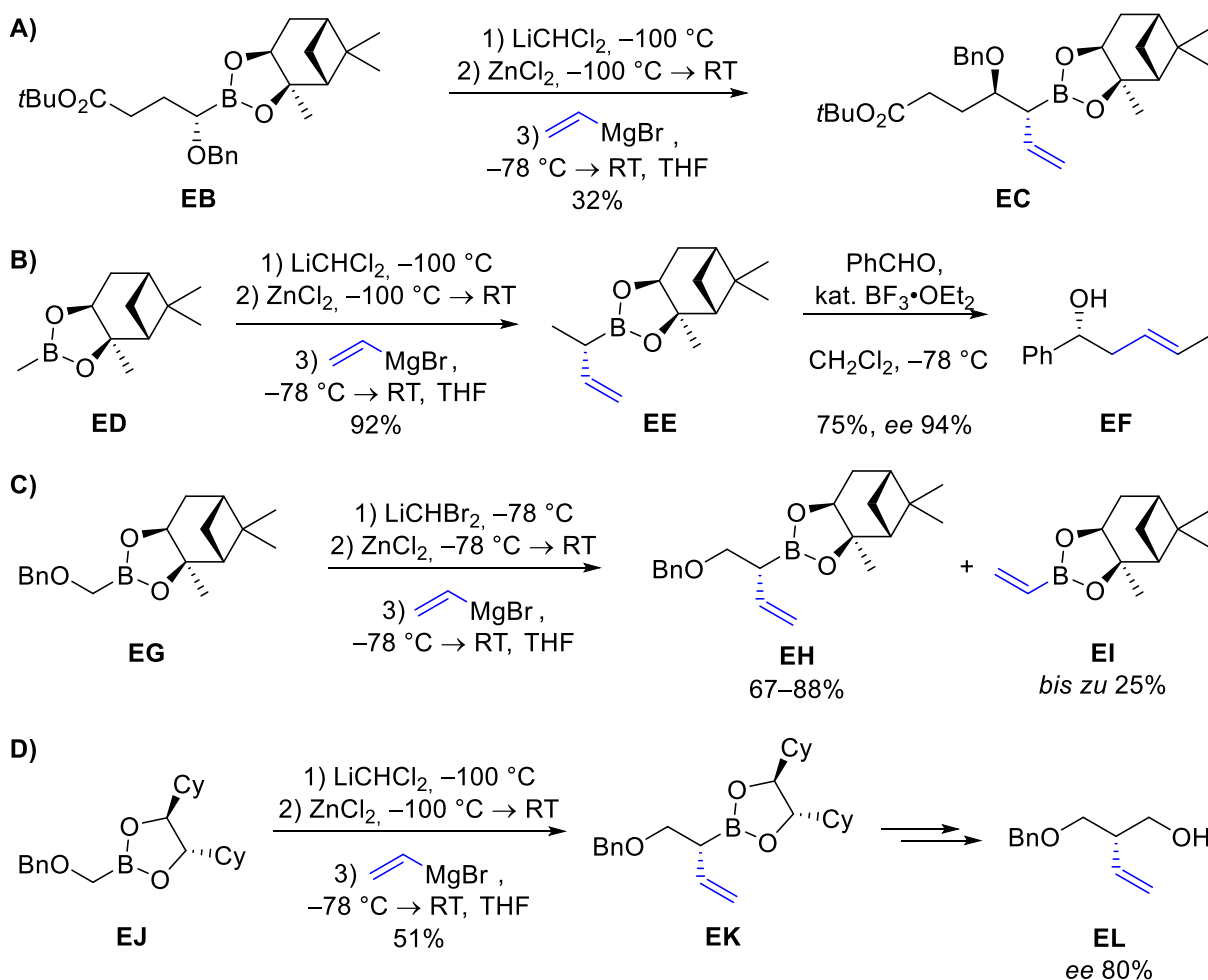
In den Arbeiten zum Aufbau einer Vorstufe von Kainsäure konnte 1997 von Matteson *et al.* gezeigt werden, dass Vinylnukleophile auch bei Homologisierungen von komplexen Boronsäureestern eingesetzt werden können.^[47] Durch die in Schema 20 gezeigte Verwendung von *iso*-Propenylmagnesiumbromid als Nukleophil konnte der Boronsäureester **DW** mit drei aufeinander folgenden Stereozentren aufgebaut werden. Problematisch erwies sich der Allylboronsäureester jedoch bei dem Versuch der Homologisierung und oxidativen Abspaltung des Boronsäureesters, wobei eine unerwartete Migration der Doppelbindung zum α,β -ungesättigten Aldehyd **DX** beobachtet wurde. Weiterhin konnte durch den Einsatz von 2-Butenylmagnesiumbromid als Vinyl-Nukleophil von

Matteson *et al.* die Homologisierung des einfacheren Boronsäureesters **DY** realisiert werden.^[78] Der erhaltene Allylboronsäureester **DZ** wurde im Anschluss nochmals um eine Methyleneinheit zum Boronsäureester **EA** verlängert.



Schema 20: Synthese der Allylboronsäureester **A) DW**^[47] und **B) DZ**^[78] sowie Folgereaktionen.

Mit einfachem, unsubstituiertem Vinyl-Nukleophil finden sich in der Literatur nur wenige Beispiele, auch aufgrund der eingeschränkten Möglichkeit asymmetrischer Allylierungen. So wurde beispielsweise im Rahmen der Synthese von (–)-Microcarpalid nach Prati *et al.* die in Schema 21 (A) gezeigte Homologisierung des Boronsäureesters **EB** mit Vinylmagnesiumbromid als Nukleophil durchgeführt.^[79] Obwohl die Ausbeute mit 32% dabei nur mäßig ausfällt, wurde mit Pinandiol als chiralem Auxiliar der Boronsäureester **EC** als diastereomerenreines Produkt erhalten. Wie von Roush *et al.* gezeigt wurde, lassen sich unter Verwendung von Vinylmagnesiumbromid auch chirale Allylboronsäureester wie die in Schema 21 (B) gezeigte Verbindung **EE** mit hoher Ausbeute aufbauen.^[80] Diese können dann mit hoher Enantioselektivität in Allylierungsreaktionen wie beispielsweise der gezeigten Umsetzung zum Alkohol **EF** eingesetzt werden.



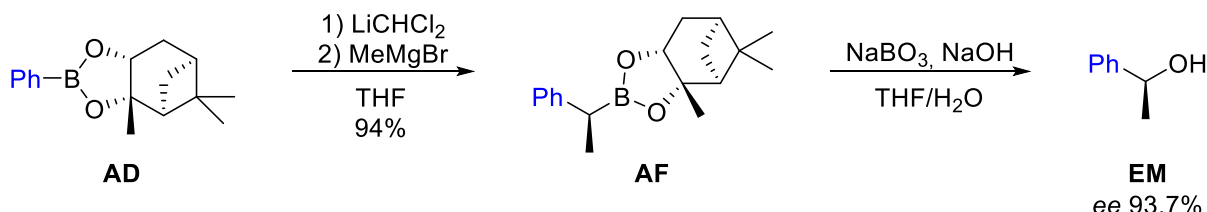
Schema 21: Matteson-Homologisierungen mit Vinylmagnesiumbromid zur Synthese der Allylboronsäureester **A) EC**,^[79] **B) EE**,^[80] **C) EH**^[81] und **D) EK**.^[82]

Im Rahmen der Synthese des Naturstoffs Cytisin wurde von Hirschhäuser *et al.* die Homologisierung des Boronsäureesters **EG** zum Erhalt des Allylboronsäureesters **EH** durchgeführt (Schema 21, C).^[81] Dabei berichten die Autoren von schwankenden Ausbeuten zwischen 67–88% und der Bildung des Vinylboronsäureesters **EI** als Nebenprodukt in Anteilen von bis zu 25%. Für diese Schwankungen wurde einerseits das Alter bzw. die Qualität des eingesetzten Grignard-Reagenzes als relevanter Faktor identifiziert. Weiterhin spielt jedoch insbesondere die strikte Kontrolle der Reaktionstemperatur eine entscheidende Rolle.^[81]

Die Reaktion wurde von Hirschhäuser *et al.* ebenfalls mit dem verwandten Boronsäureester **EJ** mit DICHD als chiralem Auxiliär durchgeführt (Schema 21, D).^[82] Hierbei wurde das Produkt **EK** lediglich in 51% Ausbeute erhalten. Die Diastereoselektivität der Reaktion war dabei ebenfalls geringer als erwartet, was nach Homologisierung um eine Methylen-Einheit und Oxidation zum Alkohol **EL** mit einem gemessenen Enantiomerenüberschuss von 80% festgestellt wurde. Die Autoren vermuten als Ursache eine nicht stattfindende doppelte Stereodifferenzierung aufgrund der hohen Wanderungstendenz der eingeführten Vinylgruppe.^[82]

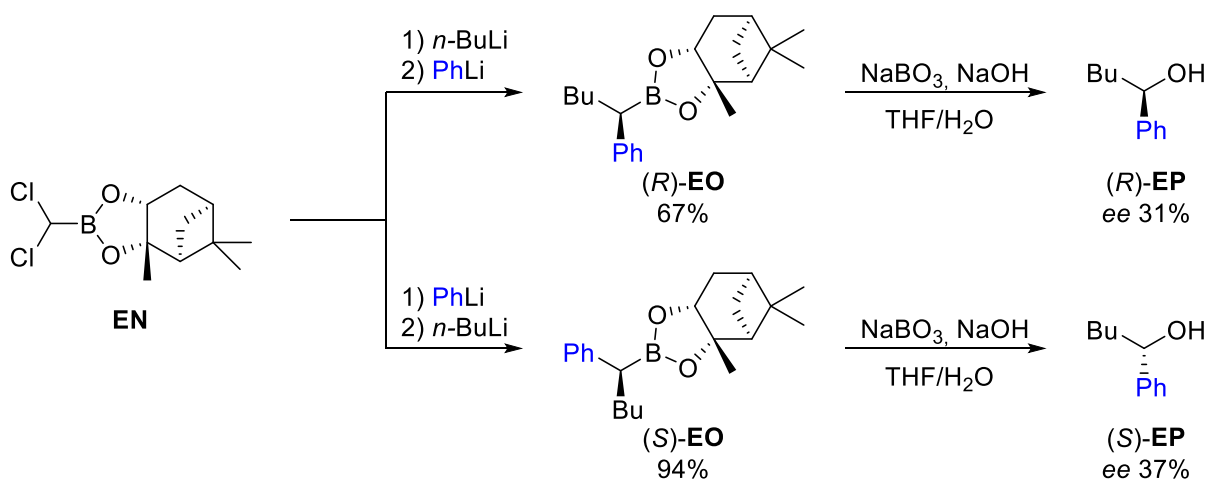
2.1.4 Matteson-Homologisierung von Arylboronsäureestern

In den ersten Jahren zu Beginn der Forschungen zur Matteson-Homologisierung wurde häufig der in Schema 22 gezeigte Phenylboronsäureester **AD** mit (+)-Pinandiol als chirales Auxiliar eingesetzt. Mit diesem Substrat konnte von Matteson *et al.* die Homologisierung zum α -Methyl-Benzylboronsäureester **AF** in guter Ausbeute durchgeführt werden.^[21] Die Diastereoselektivität erwies sich dabei jedoch geringer als mit aliphatischen Boronsäureestern, wie nach Spaltung des Boronsäureesters zum Alkohol **EM** mit einem Enantiomerenüberschuss von 93.7% festgestellt wurde.



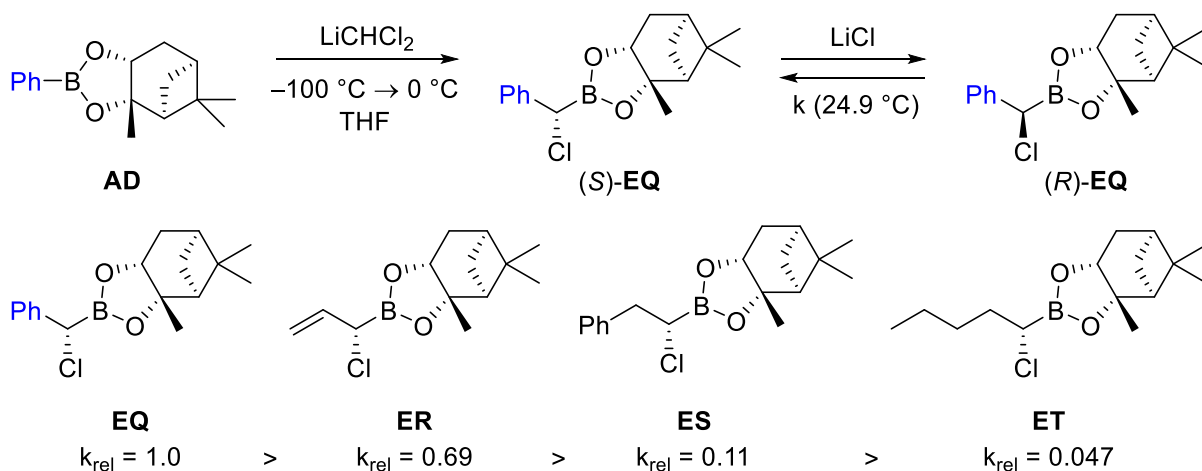
Schema 22: Matteson-Homologisierung des Phenylboronsäureesters **AD**.^[21]

In den Untersuchungen zur Matteson-Homologisierung wurden nicht nur Arylboronsäureester eingesetzt, sondern auch mit Aryl-Nukleophilen gearbeitet. Wurde dabei als Ausgangsmaterial der in Schema 23 gezeigte Dichlormethyl-Boronsäureester **EN** eingesetzt, so wurde nach Umsetzung mit Phenyllithium ebenfalls ein α -Chlor-Benzylboronsäureester erhalten. Mit den beiden gezeigten Reaktionssequenzen wurde von Matteson *et al.* durch Variation der Reihenfolge der eingesetzten Nukleophile *n*-BuLi und Phenyl-Lithium die beiden enantiomeren Alkohole (*S*)-**EP** und (*R*)-**EP** hergestellt.^[31] Dabei konnten diese jedoch lediglich in geringen Enantiomerenüberschüssen von 31–37% erhalten werden. Der Grund hierfür lag jedoch nicht in der Inkompatibilität der Aryl-Funktionalität mit der Matteson-Homologisierung, sondern in dem für die chirale Synthese ungeeigneten Startmaterial **EN**. Aufgrund dieser Erkenntnisse wurde die Suche nach geeigneten C_2 -symmetrischen Auxiliaren, die zu einem einzigen At-Komplex bei Addition des Nukleophils führen, intensiviert.^[29]



Schema 23: Synthese der chiralen Alkohole (*R*)-**EP** und (*S*)-**EP** durch Matteson-Homologisierung unter Variation der Nukleophil-Zugabe.^[31]

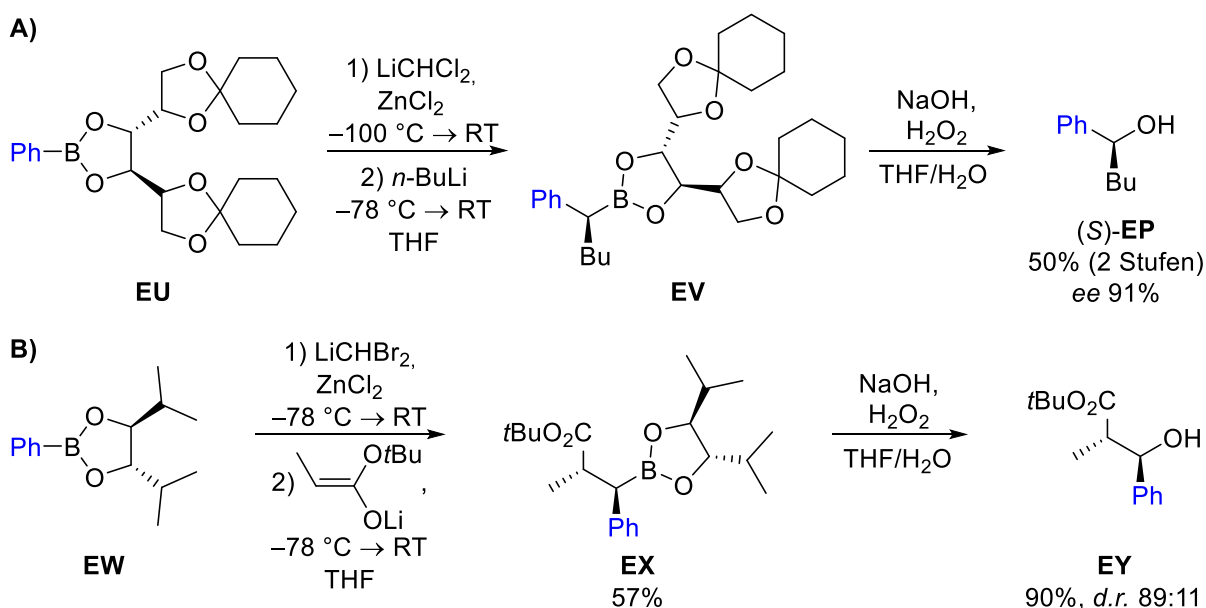
Das Problem der Homologisierung von Aryl-Boronsäureestern wurde 1983 von Matteson *et al.* näher identifiziert und betrifft die als Zwischenprodukte gebildeten α -Chlor-Benzylboronsäureester.^[83] Wie in Schema 24 gezeigt, bildet sich nach Addition des Dichlormethylolithiums und 1,2-Umlagerung der α -Chlor-Benzylboronsäureester (*S*)-EQ. Durch das dabei entstehende Lithiumchlorid kommt es aufgrund der Instabilität der α -Chlorboronsäureester jedoch zu einer Epimerisierung zum (*R*)-Epimer (*R*)-EQ. Dabei wurde von Matteson *et al.* festgestellt, dass diese Epimerisierung bei den benzylicchen Boronsäureestern EQ besonders schnell stattfindet. Bei allylischen Boronsäureestern ER findet die Epimerisierung mit der etwa 0.7-fachen Rate ebenfalls noch signifikant statt, bei Homobenzyl-Boronsäureestern ES ist die Epimerisierungsrate bereits um 90% reduziert. Die deutlich geringste Epimerisierung weisen aliphatische α -Chlorboronsäureester ET auf. Neben LiCl wird auch durch ZnCl₂ eine Epimerisierung verursacht, die geringstmögliche Epimerisierungsrate liegt jedoch bei einer stöchiometrischen Zusammensetzung beider Salze durch das entsprechende LiZnCl₃ vor.^[83]



Schema 24: Epimerisierung von α -Chlorboronsäureestern durch Lithiumchlorid.^[83]

Die erhöhte Epimerisierungsanfälligkeit der α -Chlor-Benzylboronsäureester liefert somit auch eine Erklärung für die geringere Diastereoselektivität mit Arylboronsäureestern. Die Problematik wurde ebenfalls von Brown *et al.* im Rahmen der Matteson-Homologisierung eines Phenylboronsäureesters beschrieben, wobei die Autoren auf die Notwendigkeit einer schnellen Aufarbeitung bei solchen Substraten hinweisen.^[84] Dennoch konnten nach mehrmaligen Versuchen keine höheren Enantiomerenüberschüsse als 88% für den entsprechenden Alkohol erreicht werden.

Die geringere Diastereoselektivität findet sich auch bei der Verwendung alternativer Auxiliare in Kombination mit Arylboronsäureestern. So wurde beispielsweise von Kabalka *et al.* bei der Verwendung eines Mannitol-Derivates als chirales Auxiliar die in Schema 25 (A) gezeigte Homologisierung des Phenylboronsäureesters EU durchgeführt, die den Alkohol (*S*)-EP in 50% Ausbeute mit einem Enantiomerenüberschuss von 91% lieferte.^[85] Dass der Einsatz von Arylboronsäureestern jedoch grundsätzlich möglich ist, zeigt auch die von Matteson *et al.* durchgeführte Homologisierung des Boronsäureesters EW mit einem Enolat als Nukleophil, die letztlich zum komplexen Alkohol EY in einem Diastereomerenverhältnis von 89:11 führte (Schema 25, B).^[28] Hierbei gilt es zu beachten, dass die Diastereoselektivität lediglich eine Aussage über die beiden neu eingeführten Stereozentren und somit das *syn/anti*-Verhältnis erlaubt. Da für den Alkohol EY kein Enantiomerenüberschuss ermittelt wurde, kann hier keine Aussage über eine Epimerisierung des α -Bromboronsäureesters getroffen werden.



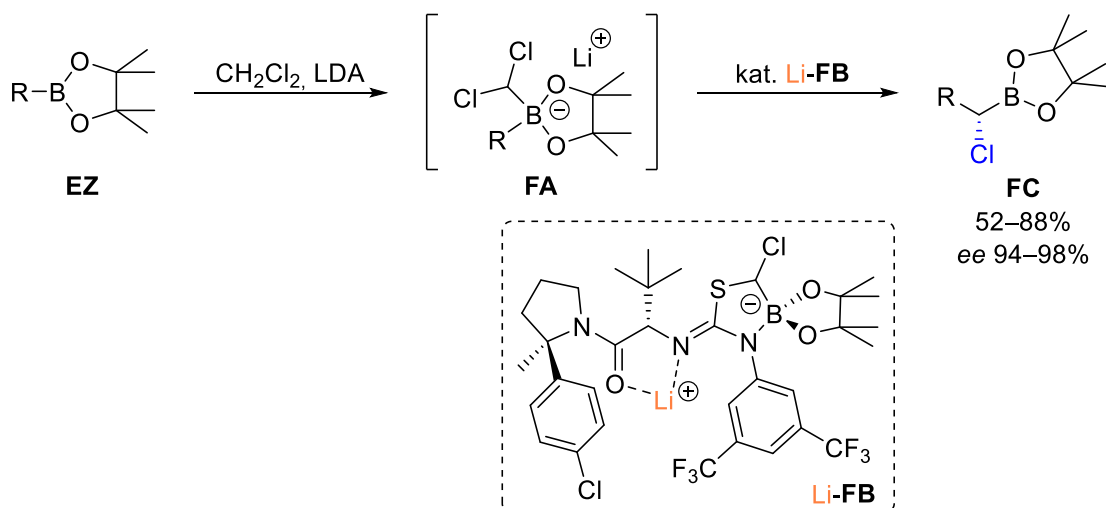
Schema 25: Matteson-Homologisierung der Arylboronsäureester **A) EU**^[85] und **B) EW**.^[28]

Somit finden sich in Relation zum breiten Substratspektrum der Matteson-Homologisierung insgesamt nur wenige Beispiele mit Arylboronsäureestern in der Literatur. Da viele dieser Arbeiten in den Anfangsjahren der Entdeckung der Matteson-Homologisierung liegen, kommt in den meisten Reaktionen Pinandiol als chirales Auxiliär zum Einsatz, wohingegen es mit den moderneren C_2 -symmetrischen Auxiliären nochmals deutlich weniger Beispiele gibt. Durch die erhöhte Epimerisierungsanfälligkeit der benzylichen α -Chlorboronsäureester wird verständlich, dass diese Substrate im Rahmen der Matteson-Homologisierung weniger intensiv untersucht wurden.

2.1.5 Stereoselektive Homologisierung achiraler Boronsäureester

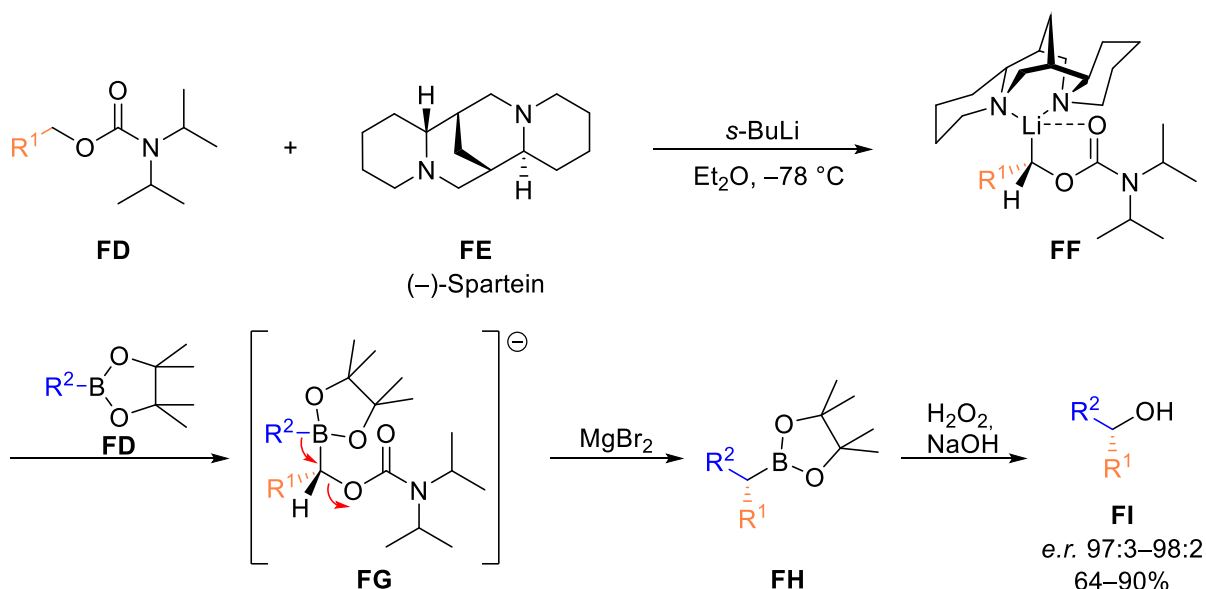
Ein großer Nachteil der Matteson-Homologisierung besteht darin, dass Substrate mit einer beliebigen Abfolge von Stereozentren nur unter bestimmten Bedingungen erhalten werden können. Wie bereits in Abschnitt 2.1.1 beschrieben, liegt für mehrere aufeinanderfolgende Stereozentren in der Matteson-Homologisierung eine 1,2-*anti* bzw. 1,3-*syn*-Selektivität vor. Diese Selektivität unterliegt einer Substratkontrolle und wird durch das verwendete Diol als chirales Auxiliär gesteuert. Zur Synthese einer Struktur mit abweichender Reihenfolge der Stereozentren ist es erforderlich, das chirale Auxiliär vor Einführung des entsprechenden Restes abzuspalten und durch das enantiomere Diol zu ersetzen.^[32]

Eine alternative Möglichkeit liegt in der Verwendung chiraler Katalysatoren zur enantioselektiven Homologisierung achiraler Boronsäureester. Nachdem lange Zeit keine geeignete Methode für eine solche Reaktion gefunden werden konnte, wurden 2021 von Jacobsen *et al.* chirale Thioharnstoff-Katalysatoren (**FB**) entwickelt, die enantioselektive 1,2-Boronat-Umlagerungen ermöglichen (Schema 26).^[86] Der achirale Pinakol-Boronsäureester **EZ** wurde dazu zunächst mit LiCHCl_2 zum At-Komplex **FA** umgesetzt, welcher dann in Gegenwart des Katalysators **FB** enantioselektiv zur 1,2-Umlagerung unter Abspaltung eines der Chlor-Atome und somit zum chiralen α -Chlorboronsäureester **FC** führte. Mit dieser Methode wurde erstmals eine katalytische asymmetrische Variante der Matteson-Homologisierung beschrieben, die als Grundlage für weitere Entwicklungen großes Potential bietet.



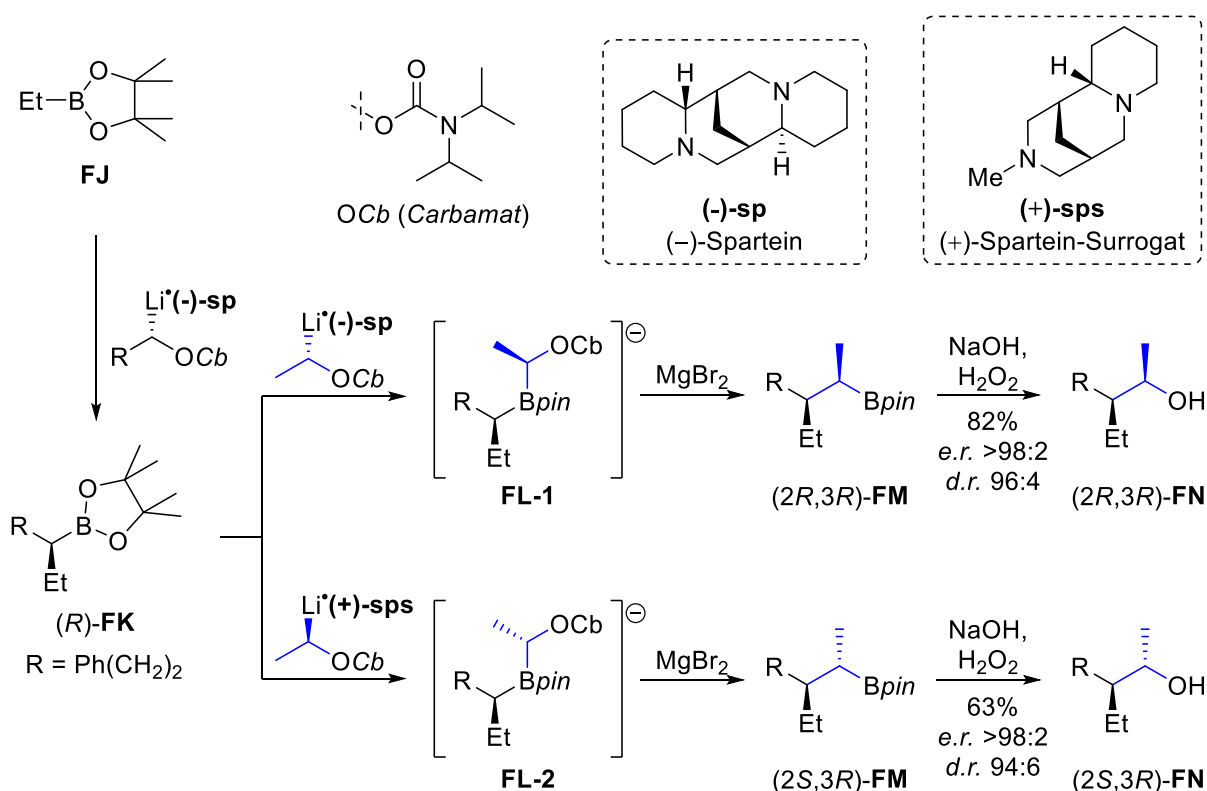
Schema 26: Katalytische enantioselective 1,2-Boronat-Umlagerung zur Herstellung chiraler α -Chlorboronsäureester **FC** nach Jacobsen *et al.*^[86]

Eine bereits etablierte Alternative zur klassischen Matteson-Homologisierung wurde von Aggarwal *et al.* entwickelt und basiert auf der Homologisierung von achiralen Boronsäureestern mit chiralen Carbenoiden (Schema 27).^[87,88] Die Substratkontrolle durch die Boronsäureester in der Matteson-Homologisierung wird dabei durch eine Reagenzkontrolle der Carbenoide ersetzt, die eine Steuerung jedes neu eingeführten Stereozentrums erlauben. Dabei wurden die von Hoppe *et al.* entwickelten chiralen lithiierten Carbamate **FF** eingesetzt,^[89] welche mit achiralen Boronsäureestern **FD** den At-Komplex **FG** bilden und nach Zugabe von Lewis-Säuren wie MgBr_2 schließlich zu den chiralen Boronsäureestern **FH** umlagern. Nach oxidativer Abspaltung der Boronsäureester wurden so chirale Alkohole **FI** mit hoher Enantioselectivität zugänglich. Die chiralen lithiierten Carbamate **FF** können durch Deprotonierung der entsprechenden Vorstufen **FD** mit *s*-BuLi in Gegenwart stöchiometrischer Mengen Spartein (**FE**) erhalten werden und bestimmen den stereochemischen Verlauf der Reaktion.



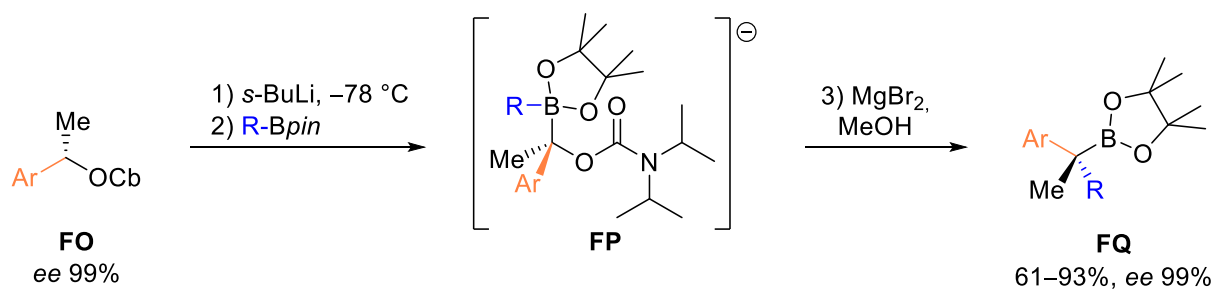
Schema 27: Homologisierung achiraler Boronsäureester **FD** mit chiralen lithiierten Carbamaten **FF** nach Aggarwal *et al.*^[87]

Wie von Aggarwal *et al.* gezeigt wurde, können mit den chiralen Hoppe-Carbamaten mehrfache Homologisierungen in einer Eintopf-Sequenz durchgeführt werden und bieten damit einen Vorteil gegenüber Matteson-Homologisierungen.^[87] Wie mit der in Schema 28 gezeigten Reaktionssequenz deutlich wird, liegt der wesentliche Vorteil jedoch in der Reagenzkontrolle und der damit bestimmbareren Konfiguration aufeinanderfolgender Stereozentren. Ausgehend vom achiralen Ethylboronsäureester **FJ** wurde zunächst das mit (-)-Sparteinein (**sp**) erhaltene lithiierte Carbamat zur Synthese des chiralen Boronsäureesters (*R*)-**FK** eingesetzt. Ausgehend von diesem kann nun erneut ein mit (-)-Sparteinein erhaltenes lithiiertes Carbamat eingesetzt werden, was nach Abspaltung des Boronsäureesters zur Bildung des Alkohols (*2R,3R*)-**FN** führt. Der diastereomere Alkohol (*2S,3R*)-**FN** ergibt sich hingegen bei Verwendung von (+)-Sparteinein bzw. dem gezeigten Surrogat (+)-**sps** bei der Bildung des lithiierten Carbamates.



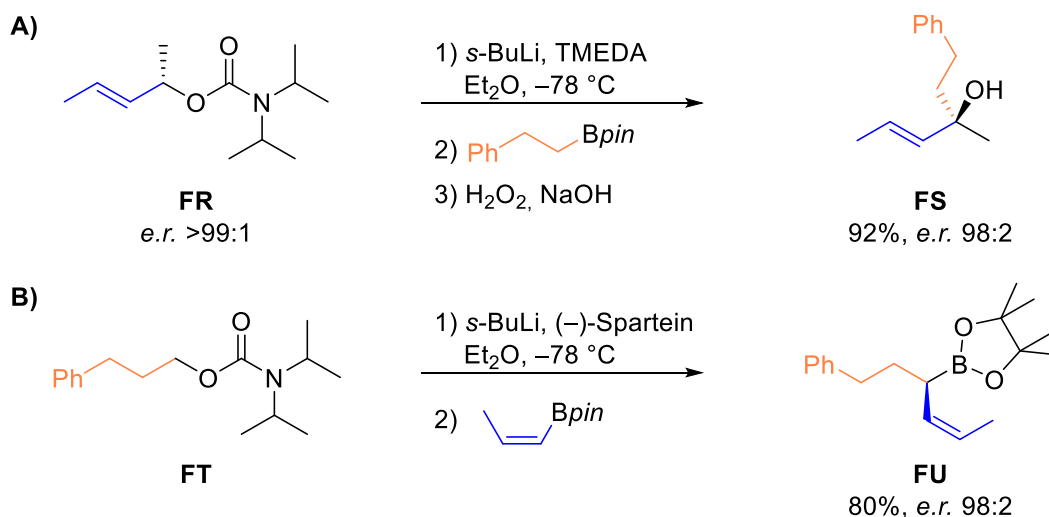
Schema 28: Synthese diastereomerer Alkohole (*2R,3R*)-**FN** und (*2S,3R*)-**FN** nach Aggarwal *et al.*^[87]

Einen weiteren Vorteil gegenüber der Matteson-Homologisierung bietet die Methode nach Aggarwal bei dem Aufbau quartärer Stereozentren. Der Aufbau tertiärer Boronsäureester und Alkohole durch Matteson-Homologisierung mit Reagenzien wie (1,1-Dichlorethyl)lithium ist zwar möglich, jedoch wurden dabei von Matteson *et al.* stark variierende Ergebnisse bezüglich der Stereoselektivität erhalten.^[90] Insbesondere tertiäre Boronsäureester mit Aryl-Substituenten konnten von Aggarwal *et al.* mit hervorragenden Enantioselektivitäten realisiert werden (Schema 29).^[91] Durch die Additive MgBr_2 und Methanol gelang die Umsetzung chiraler sekundärer Carbamate **FO** unter vollem Chiralitätstransfer zu den Boronsäureestern **FQ**. Weiterhin konnte die Methode erfolgreich als Schlüsselschritt zur Synthese des Naturstoffs (-)-Aplysin eingesetzt werden.^[92]



Schema 29: Synthese tertiärer Boronsäureester **FQ** mit chiralen Carbamaten **FO**.^[91,92]

Die Methode nach Aggarwal eignet sich ebenfalls zur Herstellung von chiralen Allylboronsäureestern und Allylalkoholen. Dazu können wie in Schema 30 gezeigt entweder allylische Carbamate oder Vinylboronsäureester eingesetzt werden. Während lithiierte primäre allylische Carbamate konfigurativ instabil sind, können sekundäre allylische Carbamate als konfigurativ stabile Substrate eingesetzt werden.^[88] Chirale sekundäre Allylcarbamate wie das gezeigte Substrat **FR** können somit lithiiert werden und lassen sich mit hohem Chiralitätstransfer zu tertiären Allylalkoholen **FS** umsetzen.^[93] Eine Alternative dazu bietet die in Schema 30 (B) gezeigte Verwendung beliebiger achiraler Carbamate (**FT**), die unter Zugabe von (–)-Sparteïn zu entsprechenden chiralen Carbamaten lithiiert werden können. Werden diesen mit vinylischen Boronsäureestern umgesetzt, bilden sich die chiralen Allylboronsäureester **FU**.^[94]



Schema 30: A) Synthese des Allylalkohols **FS**^[93] und B) Allylboronsäureesters **FU**^[94] durch Aggarwal-Homologisierung.

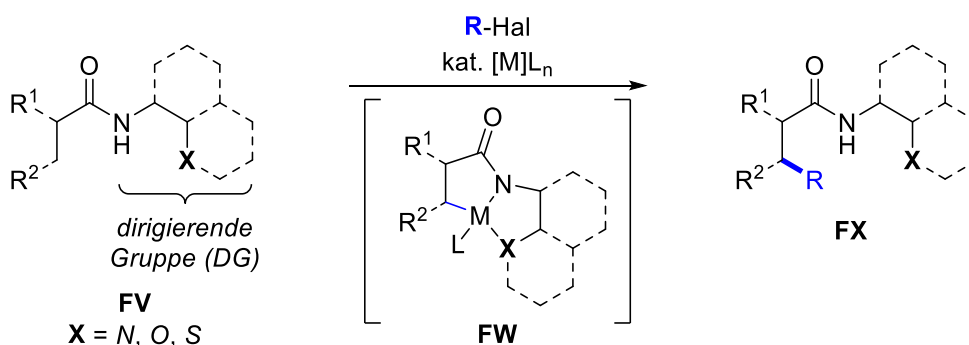
Die Methode der Aggarwal-Homologisierung kann somit je nach Problemstellung eine interessante Alternative zur klassischen Matteson-Homologisierung bieten. Während die Matteson-Homologisierung als substratkontrollierte Methode gewissen Einschränkungen bezüglich der Konfiguration der aufgebauten Stereozentren unterliegt, bietet die Aggarwal-Methode unter Reagenzkontrolle größere Variationsmöglichkeiten. Dabei gilt es jedoch zu beachten, dass die Aggarwal-Methode für jedes eingeführte Stereozentrum stöchiometrische Mengen an Sparteïn bzw. Sparteïn-Analoga oder chiralen Carbamaten benötigt. Insbesondere die geringe kommerzielle Verfügbarkeit und die hohen Kosten des Sparteïns stellen somit einen nicht unerheblichen Nachteil dieser Methode dar. Bei der Matteson-Homologisierung bleibt hingegen das chirale Auxiliar als Teil des Boronsäureesters in jedem Homologisierungsschritt erhalten und kann daher auch mehrfach eingesetzt werden.

2.2 C-H Aktivierung

Bei der C-H Aktivierung, auch als C-H Funktionalisierung¹ bezeichnet, handelt es sich um ein aktuelles und breitgefächertes Forschungsgebiet der modernen Chemie. Im Allgemeinen fallen darunter alle Reaktionen, in denen eine Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindung gespalten und durch eine Kohlenstoff-X-Bindung ersetzt wird, wobei das neu eingeführte Atom X beispielsweise Kohlenstoff, Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff sein kann. Als klassische C-H Funktionalisierung werden dabei solche Reaktionen bezeichnet, bei denen die Spaltung der C-H-Bindung durch einen Katalysator, meist ein Übergangsmetall, herbeigeführt wird.

Die Ursprünge der C-H Aktivierung reichen weit ins 19. Jahrhundert zurück. Die ersten Reaktionen, in denen Übergangsmetalle zur C-H Aktivierung eingesetzt wurden, sind die 1858 von Quet^[95] und Vogel Jr.^[96] beschriebene Bildung von Metall-Acetylen durch Reaktion von Silber- und Kupfersalzen mit Acetylen. Mit der von Glaser entwickelten Kupfer-vermittelten Dimerisierung von Alkinen wurde 1869 das erste Beispiel einer C-H Aktivierung mit nachfolgender C-H Funktionalisierung veröffentlicht.^[97] Mit der 1902 von Dimroth veröffentlichten Merkurierung aromatischer Verbindungen gelang der Schritt von der Aktivierung sp-hybridisierter C-H-Bindungen hin zu sp²-hybridisierten C-H Bindungen.^[98] Die Anwendbarkeit von Übergangsmetallkomplexen zur C-H Aktivierung sowie das Vorhandensein eines katalytischen Effektes konnte 1931 von Kharasch *et al.* durch die Umsetzung von Arenen mit Gold(III)chlorid gezeigt werden.^[99]

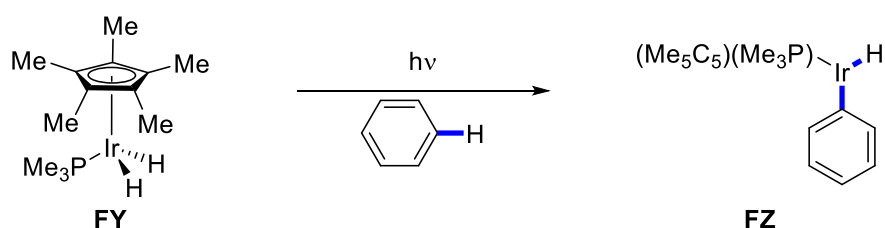
Die Regioselektivität der C-H Funktionalisierung resultierte in diesen frühen Beispielen aus der Acidität der C-H Bindung, der Elektrophilie des Arens und weiterer Faktoren, die eine konzertierte Metallierung-Deprotonierung (*concerted metallation-deprotonation*, CMD) beeinflussen.^[100] Die modernen Methoden der C-H Funktionalisierung basieren dagegen auf der gezielten Funktionalisierung gesteuert durch sogenannte dirigierende Gruppen (*directing groups*, DG). Dabei handelt es sich um funktionelle Gruppen, die durch Koordination mit dem Übergangsmetall die C-H Aktivierung regioselektiv an einer bestimmten Position ermöglichen, die aus der Molekülgeometrie des Substrats und der DG resultiert. Besonders effektiv erweisen sich dabei zweizählige Stickstoff-basierte dirigierende Gruppen (**FV**). Die eigentliche C-H Aktivierung verläuft dadurch wie in Schema 31 dargestellt über den Übergangsmetall-Chelat-Komplex **FW** und resultiert in dem regioselektiv funktionalisierten Produkt **FX**.



Schema 31: Prinzip der regioselektiven C-H Aktivierung unter Verwendung von dirigierenden Gruppen.

¹ Da die C-H Aktivierung den Schlüsselschritt zur C-H Funktionalisierung darstellt, werden beide Bezeichnungen in der Literatur oftmals synonym verwendet.

Das Konzept der dirigierenden Gruppe geht zurück auf die 1955 von Murahashi^[101] veröffentlichte Cobalt-katalysierte Carbonylierung von Iminen sowie die in den 1960er Jahren von Kleiman^[102] und Cope^[103] *et al.* beschriebenen Arbeiten zur Cyclometallierung mit Platin-, Palladium- und Nickel-Komplexen. Mit dem durch Platinsalze induzierten Wasserstoff-Deuterium Austausch in Alkanen gelang 1969 Shilov *et al.* eine C-H Funktionalisierung, bei der die Spaltung der C-H Bindung sowie die folgende Funktionalisierung direkt am Metallzentrum stattfand.^[104] Der entscheidende Durchbruch auf dem Gebiet der C-H Aktivierung gelang 1982 durch die Arbeiten von Bergman^[105] und Graham^[106] *et al.* und initiierte ein breites Interesse auf diesem Forschungsgebiet. Mit der in Schema 32 dargestellten oxidativen Addition ungesättigter Alkane an Iridiumkomplexe **FY** zur Darstellung von stabilen Aryliridiumhydriden (**FZ**) sowie Alkyliridiumhydriden wurde gezeigt, dass unreaktive C-H Bindungen durch geeignete Katalysatoren aktiviert und funktionalisiert werden können. Damit ergab sich die Grundlage für ein breites Forschungsgebiet, das mit großem Interesse bis heute verfolgt wird und bedeutende synthetische Relevanz erreicht hat.



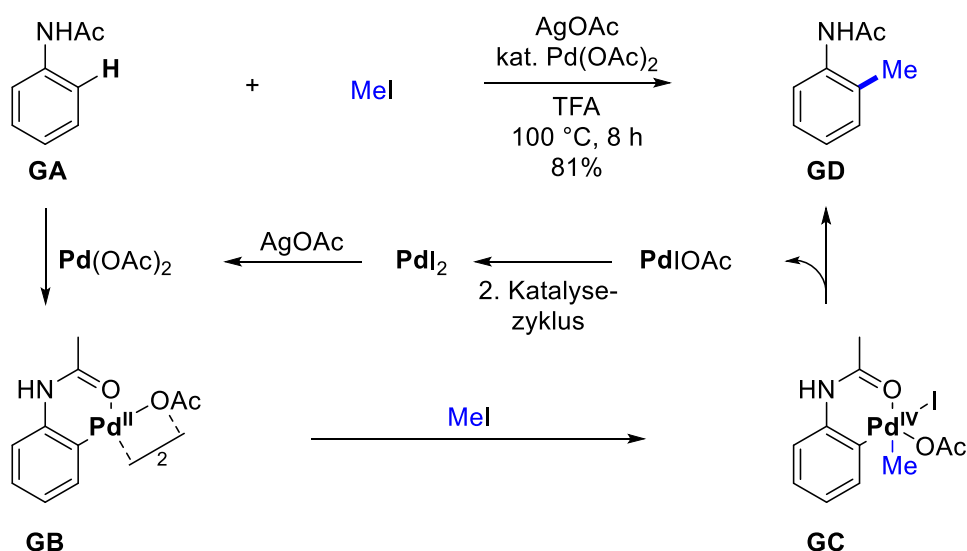
Schema 32: C-H Aktivierung mit Iridiumkomplexen **FY** nach Graham^[105] und Bergmann^[106] *et al.*

Heutzutage stehen in der Synthesechemie unzählige Methoden zur Funktionalisierung von sp -, sp^2 - und sp^3 -C-H-Bindungen zu C-C, C-N, C-O, C-S, C-B und C-X Bindungen (X = Halogen) zur Verfügung.^[107-109] Mit ihren breiten Anwendungsmöglichkeiten wird die C-H Funktionalisierung immer häufiger in der Synthese komplexer Natur- und Wirkstoffe eingesetzt und bietet damit eine Alternative zu klassischen Kreuzkupplungsreaktionen. Durch das anhaltende Interesse an C-H Aktivierungs-Reaktionen wurde die Methode mit kostengünstigeren Metallen wie Eisen^[110] oder Mangan^[111] sowie metallfreien C-H Funktionalisierungen^[112] stetig erweitert.

2.2.1 C_{sp^3} -H Aktivierung via Pd^{II}/Pd^{IV} -Katalyse

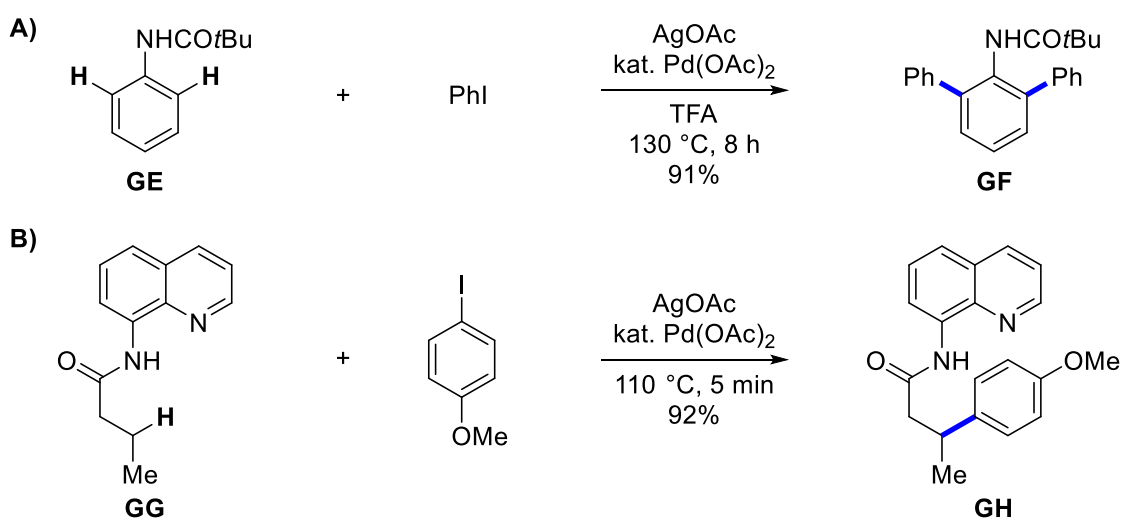
Vor dem Hintergrund einer Anwendung der C-H Aktivierung zur Modifizierung *N*-methylierter Aminosäuren und Peptide wird im Folgenden eine Auswahl von Methoden zur C_{sp^3} -H Funktionalisierung vorgestellt. Durch die enorme Vielfalt der C-H Aktivierung fallen darunter unterschiedliche Methoden und Mechanismen sowie eine Vielzahl katalytisch wirksamer Übergangsmetalle wie Pd, Pt, Rh, Ir oder Ru.^[113] Da sich in der vorliegenden Arbeit ausschließlich mit Pd-katalysierter C-H Aktivierung beschäftigt wurde, wird im folgenden Abschnitt eine Auswahl an Palladium-katalysierten Reaktionen zur C-H Funktionalisierung vorgestellt, die sich wie in Abschnitt 2.2.2 gezeigt ebenfalls zur Anwendung auf Aminosäuren und Peptide übertragen lassen.

Als vielseitige Katalysatoren wurden Pd^0/Pd^{II} -Systeme ausgiebig untersucht und finden in vielen Übergangsmetall-katalysierten C-C Bindungsknüpfungen Anwendung, wohingegen Redoxsysteme mit Pd^{IV} weniger intensiv studiert wurden.^[114] Eine der ersten Reaktionen zur C-H Funktionalisierung unter Pd^{II}/Pd^{IV} -Katalyse wurde 1984 von Tremont und Rahman beschrieben.^[115] Die untersuchte *ortho*-Methylierung von Aniliden **GA** läuft dabei nach dem in Schema 33 gezeigten Mechanismus ab.



Schema 33: Pd-katalysierte *ortho*-Methylierung von Aniliden (**GA**) nach Tremont und Rahman.^[115]

Nach der gesteuerten Insertion des Palladiums in die *ortho*-C-H Bindung bildet sich zunächst das Pd^{II} -Intermediat **GB**, das nach oxidativer Addition des Methyljodids in das Pd^{IV} -Intermediat **GC** übergeht. Die hochenergetische Pd^{IV} -Spezies führt durch reduktive Eliminierung zur Bildung des *ortho*-methylierten Anilids **GD** und der Katalysator wird durch ein geeignetes Reagenz (AgOAc) regeneriert. Der Mechanismus wurde durch Röntgenstrukturanalysen der Intermediate **GB** und **GC** durch White *et al.* bereits wenige Jahre später bestätigt.^[116] Die dirigierende Wirkung der funktionellen Gruppe spielt dabei eine entscheidende Rolle und initiierte eine Reihe bedeutsamer Entwicklungen auf dem Gebiet der Funktionalisierung von C-H Bindungen. Insbesondere das von Daugulis *et al.* 2005 vorgestellte Protokoll zur Arylierung von C-H Bindungen (**GE**) stellt durch die Verwendung leicht zugänglicher Aryliodide eine effiziente Methode dar, die bis heute als Grundlage vieler Pd-katalysierter C-H Funktionalisierungen dient (Schema 34).^[117]

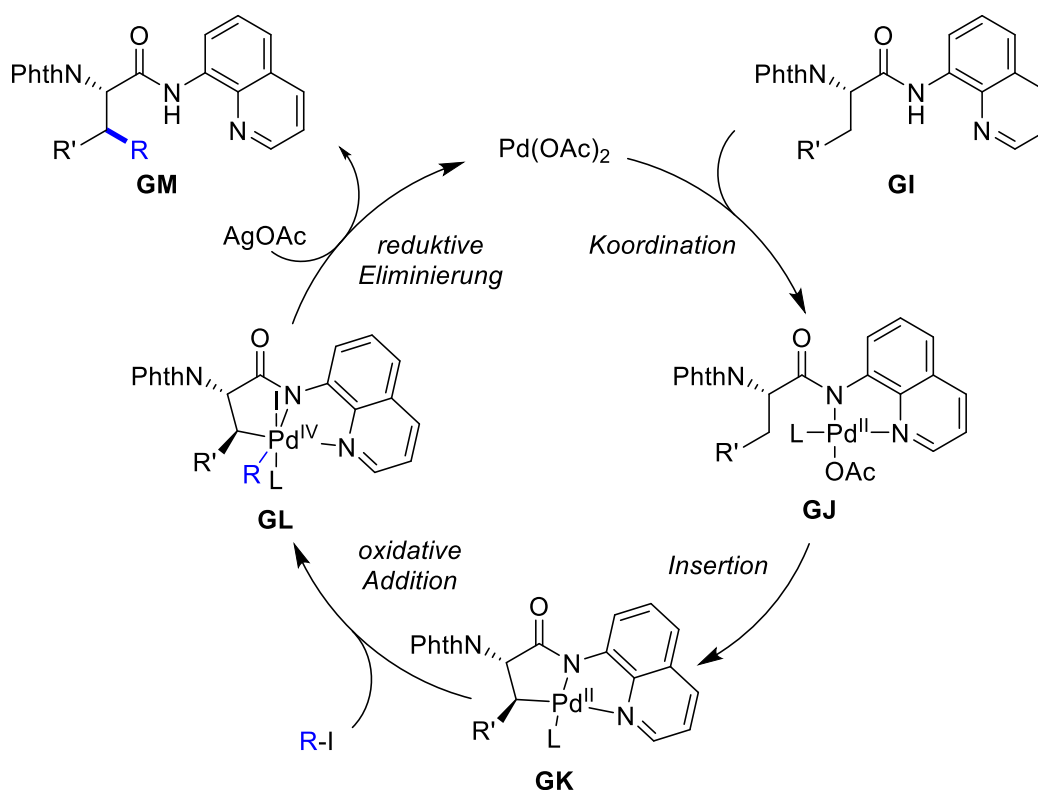


Schema 34: A) Arylierung von C_{sp}²-H-Bindungen^[117] und B) Arylierung von C_{sp}³-H-Bindungen^[118] nach Daugulis *et al.*

Wie von Daugulis *et al.* gezeigt wurde, können nicht nur C_{sp}²-H Bindungen aryliert werden (**GE**), sondern durch Verwendung geeigneter dirigierender Gruppen wie 8-Aminochinolin (AQ) wird ebenfalls eine selektive Arylierung von C_{sp}³-H Bindungen (**GG**) ermöglicht (Schema 34, B).^[118] Die grundlegende Herausforderung in der selektiven Aktivierung und Funktionalisierung solcher aliphatischen C-H Bindungen geht auf die robuste Natur solcher Bindungen zurück. Die geringe

Reaktivität der C_{sp^3} -H Bindungen lässt sich auf die hohe kinetische Barriere der C-H Bindungsspaltung aufgrund der unpolaren Bindung zurückführen.^[113] Daraus resultieren hohe Bindungsenergien von 90–100 kcal/mol, eine geringe C-H Azidität (pK_s 45–60) und ein allgemein unreaktives Molekülorbitalprofil.^[109] Durch die im Vergleich zu C_{sp^2} -H Bindungen nicht vorhandenen π -Bindungen fehlt ein „aktives“ HOMO oder LUMO, wodurch bei C_{sp^3} -H Bindungen eine effiziente Wechselwirkung mit dem Übergangsmetall-Zentrum erschwert wird.^[119] Um dies zu kompensieren und eine hohe Reaktivität und Selektivität bei der C_{sp^3} -H Funktionalisierung zu erreichen, wurde eine Vielzahl geeigneter dirigierender Gruppen entwickelt.^[120]

Die besondere Rolle der dirigierenden Gruppe wird bei der Betrachtung des Mechanismus zur Palladium-katalysierten C_{sp^3} -H Aktivierung (Schema 35) besonders deutlich. Das System der Pd^{II}/Pd^{IV} -Katalyse wurde durch die Arbeiten von Corey *et al.*^[121] zur Arylierung und Acetoxylierung von Aminosäurederivaten nochmals bestätigt und ergibt mit weiteren Arbeiten von Daugulis^[122], Shi^[114] und Sanford^[123] *et al.* den dargestellten, heute weitgehend akzeptierten Reaktionsmechanismus.

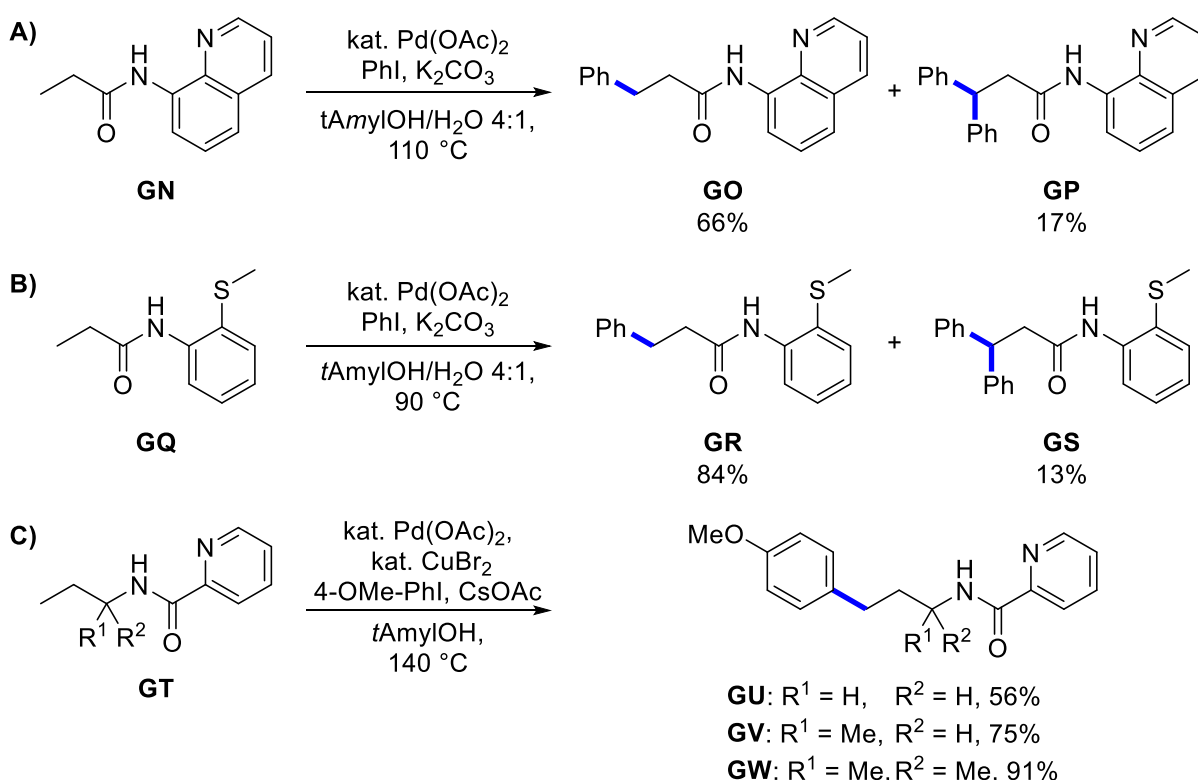


Schema 35: Mechanismus Pd^{II}/Pd^{IV} -katalysierter C_{sp^3} -H Aktivierungen am Beispiel der Funktionalisierung des Aminosäurederivates **GI**.

Zu Beginn des Katalysezyklus koordiniert das Pd^{II} an das zu aktivierende Substrat, hier am Beispiel des Aminosäurederivates **GI** gezeigt. Ausgehend vom dadurch erhaltenen Intermediat **GJ** kommt es durch Insertion des Palladiums in die β - C_{sp^3} -H Bindung zur Bildung des doppelt fünfgliedrigen Palladiumzyklus **GK**. Hierbei wird deutlich, dass durch die dirigierende Gruppe eine günstige Ringgröße resultiert, die für die gesteuerte Aktivierung in β -Position verantwortlich ist. Die daraufhin erfolgende oxidative Addition des Halogenids **R-I** führt zur Bildung des Pd^{IV} -Intermediates **GL**, welches durch reductive Eliminierung das Produkt **GM** freisetzt und den Katalysezyklus schließt. Die Regeneration des Pd-Katalysators erfolgt dabei durch ein geeignetes Additiv wie beispielsweise $AgOAc$.

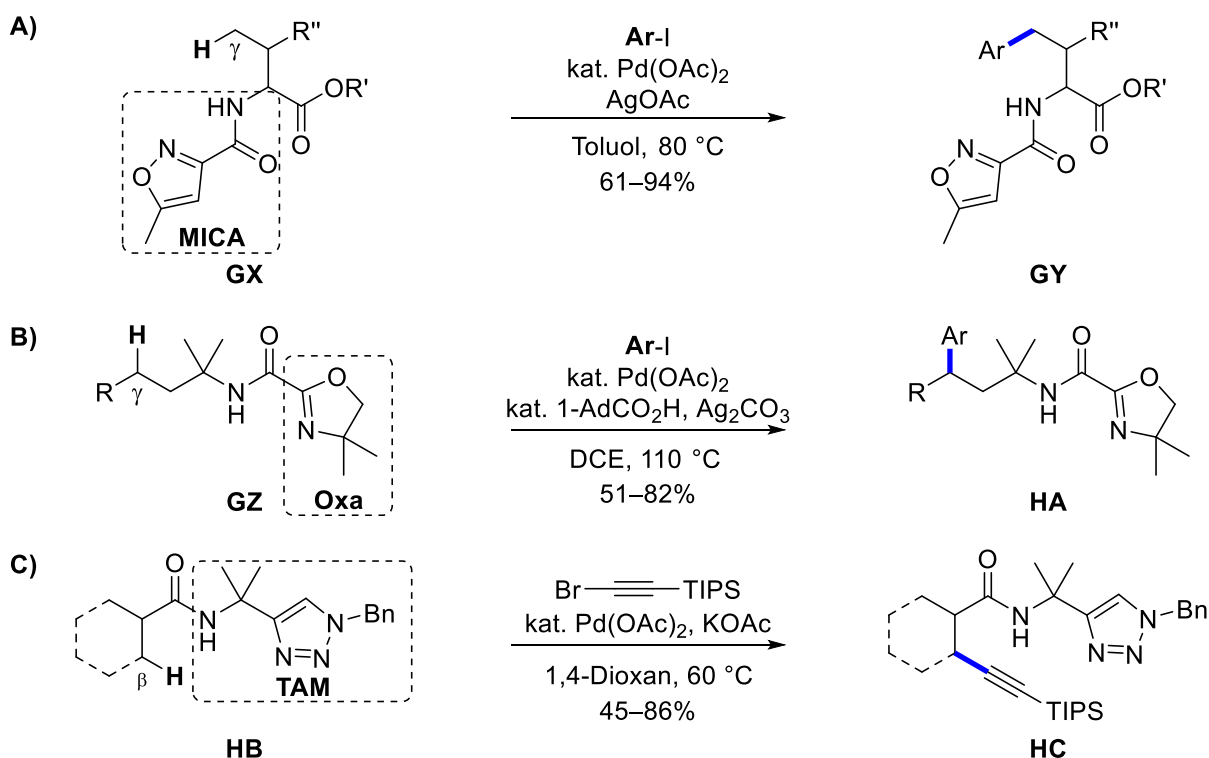
Eine der am häufigsten verwendeten bidentaten dirigierenden Gruppen in der C-H Aktivierung bildet das 8-Aminochinolin (AQ), verbunden als Carboxamid mit dem zu modifizierenden Grundgerüst.

Aufgrund der im Mechanismus beschriebenen Chelatisierung erfolgt die Aktivierung dabei in β -Position zum Amid. Liegt dabei wie in Schema 36 (A) gezeigt in β -Position ein primärer Kohlenstoff vor (**GN**), so findet oftmals eine doppelte Funktionalisierung in signifikanten Anteilen statt (**GP**). Durch die Entwicklung alternativer dirigierender Gruppen konnte die Reaktivität und somit das Gesamtergebnis jedoch positiv beeinflusst werden. So liefert die von Daugulis *et al.* entwickelte, in Schema 36 (B) gezeigte dirigierende Gruppe 2-(Methylthio)anilin (MTA) bereits einen geringeren Anteil an doppelt aryliertem Produkt **GS** bei gleichzeitig höherer Ausbeute des mono-funktionalisierten Produktes **GR**.^[122] Eine weitere dirigierende Gruppe stellt das in Schema 36 (C) gezeigte Picolinamid (PA, Teil der Verbindung **GT**) dar, welches nicht über eine Carbonsäure, sondern ein Amin mit dem Grundgerüst verknüpft wird.^[124] Als ebenfalls bidentate dirigierende Gruppe, die über den gleichen Mechanismus funktioniert, findet hierbei eine Aktivierung in γ -Position statt. Der Ablauf über zyklische Chelat-Komplexe zeigt sich ebenfalls anhand des zu beobachtenden Thorpe-Ingold-Effektes^[125] durch die Methylgruppen in α -Position bei ansteigender Ausbeute der Substrate **GU**, **GV** und **GW**.^[124]



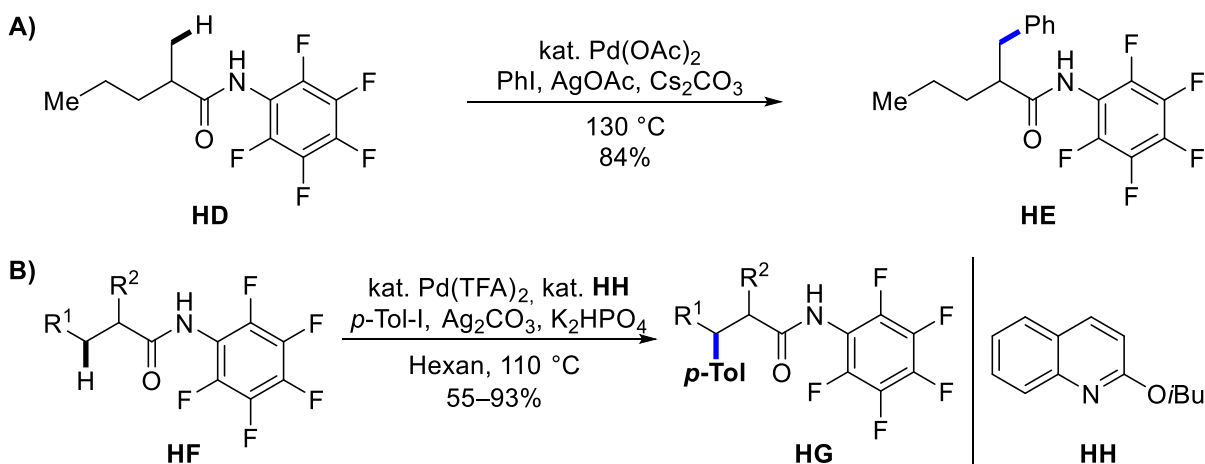
Schema 36: **A)** 8-Aminochinolin-vermittelte C-H Aktivierung und **B)** 2-(Methylthio)anilin-vermittelte C-H Aktivierung nach Daugulis *et al.*^[122] und **C)** Picolinamid-vermittelte C-H Aktivierung nach Daugulis *et al.*^[124]

Weitere erfolgreich eingesetzte dirigierende Gruppen sind die von Liu *et al.* entwickelte MICA-Gruppe (5-Methylisoxazol-3-carboxamid)^[126] (**GX**) sowie die Oxa-Gruppe (4,4-Dimethyloxazolin)^[127] (**GZ**) nach B. Shi *et al.* (Schema 37, A und B). Beide dirigierende Gruppen sind in der Lage, die C-H Aktivierung in γ -Position zu steuern und bieten somit je nach gewünschter Substratmodifizierung eine Alternative zu den etablierten Gruppen wie 8-Aminochinolin und 2-(Methylthio)anilin. Weiterhin lassen sich unter Verwendung bestimmter dirigierender Gruppen Reaktionsbedingungen realisieren, die mit anderen Gruppen zu keinen Umsätzen führen. Mit der von X. Shi *et al.* entwickelten TAM-Gruppe (Triazolamin) konnte beispielsweise die Alkinylierung verschiedener Substrate (**HB**) unter Ag¹-freien Bedingungen durchgeführt werden (Schema 37, C).^[127]



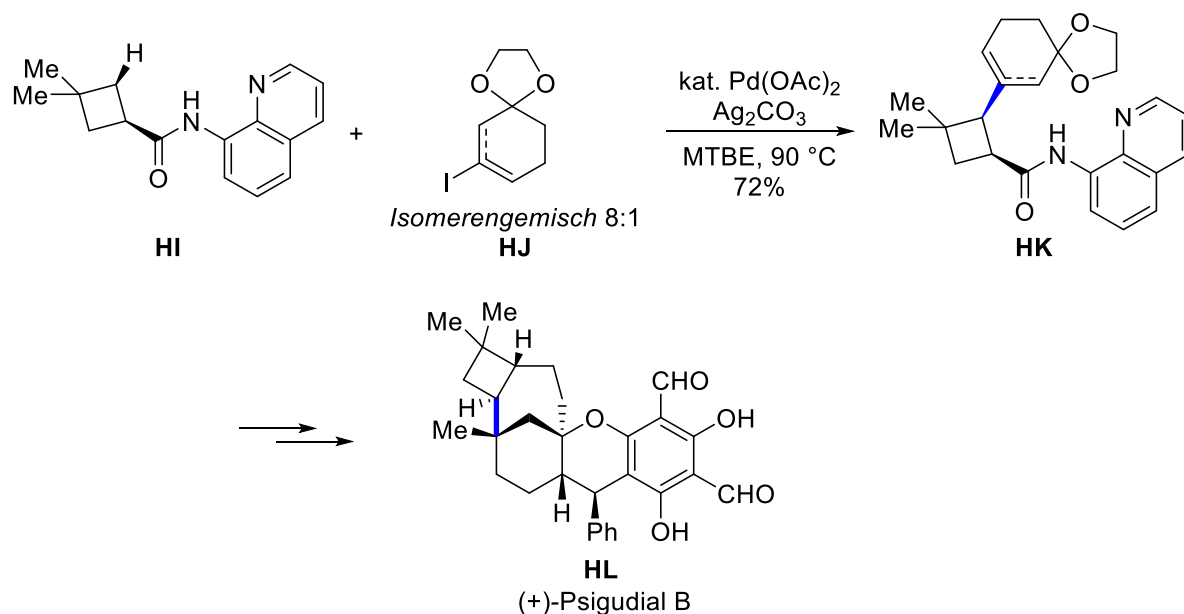
Schema 37: **A)** 5-Methylisoxazol-3-carboxamid (MICA)-gesteuerte Arylierung nach Liu^[126] *et al.* **B)** 4,4-Dimethyloxazolin (Oxa)-gesteuerte Arylierung nach B. Shi^[127] *et al.* und **C)** Triazolamin (TAM)-gesteuerte Alkinylierung nach X. Shi^[127] *et al.*

Während die bidentaten dirigierenden Gruppen oftmals starke Koordination mit den eingesetzten Übergangsmetall-Katalysatoren eingehen, kann dies je nach eingesetztem Substrat auch zu unerwünschten Ergebnissen wie der bereits beschriebenen Bifunktionalisierung führen. Im Gebiet der C-H Aktivierung wurden daher ebenfalls alternative Methoden wie die Verwendung sogenannter schwach-koordinierender Auxiliare entwickelt.^[125] Ein Beispiel hierfür stellt das von Yu *et al.* entwickelte perfluorierte Anilin dar, welches wie in Schema 38 (A) gezeigt ebenfalls zur mono-selektiven Arylierung primärer C_{sp}³-H Bindungen (**HD**) eingesetzt werden kann.^[128] Durch die geringere Koordination dieser Gruppen kann die Reaktion stärker durch externe Liganden beeinflusst werden. Durch die katalytische Verwendung des in Schema 38 (B) gezeigten Chinolin-Derivates **HH** als Ligand konnte beispielsweise die C-H Arylierung sekundärer C_{sp}³-H Bindungen (**HF**) ebenfalls von Yu *et al.* realisiert werden.^[129]



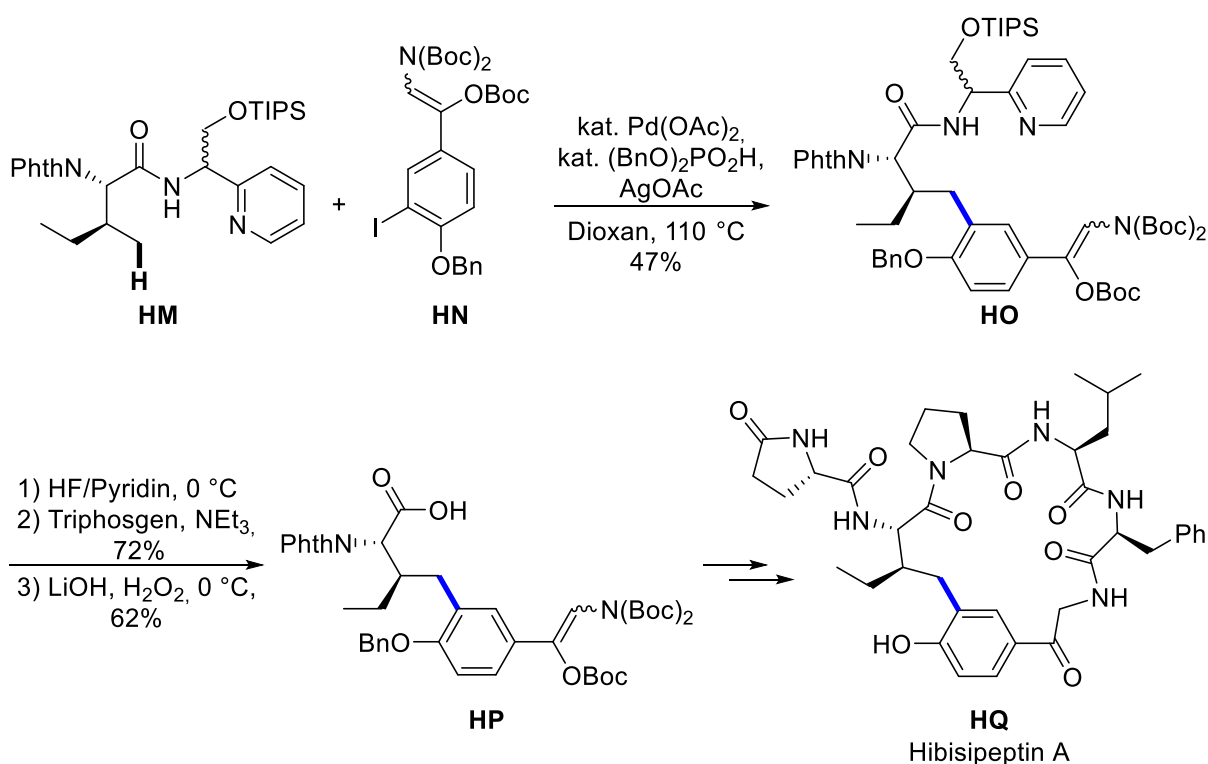
Schema 38: **A)** Perfluoranilin-vermittelte C-H Arylierung primärer C_{sp}³-H Bindungen^[128] und **B)** sekundärer C_{sp}³-H Bindungen^[129] nach Yu *et al.*

Neben den hier hauptsächlich beschriebenen Arylierungen mittels C-H Aktivierung wurden ebenfalls Methoden zur Alkylierung,^[122,130,131] Alkenylierung^[132,133] oder Alkinylierung^[134,135] sowie Aminierung,^[136] Acetoxylierung^[137] und Alkoxy-carbonylierung^[138] entwickelt. Weiterhin können neben C-C Bindungen in geeigneten Systemen ebenso die Knüpfung von C-O, C-N oder C-B Bindungen realisiert werden.^[107] Da in Reaktionen zur C-H Aktivierung zwar oftmals erhöhte Temperaturen erforderlich sind, sie ansonsten aber eher unter milden Bedingungen ablaufen, werden verschiedene funktionelle Gruppen oftmals toleriert und ermöglichen die einfache Knüpfung mit vorfunktionalisierten Synthesebausteinen. Ein solches Beispiel findet sich in der Synthese des Naturstoffs (+)-Psigudial B (**HL**) nach Reisman *et al.* (Schema 39), wobei das zyklische Alken **HJ** mit Acetal-Gruppe mittels C-H Aktivierung erfolgreich zum komplexen Substrat **HK** geknüpft werden konnte.^[139]



Schema 39: Teilschritt aus der Totalsynthese von (+)-Psigudial B (**HL**) nach Reisman *et al.*^[139]

Neben den in diesem Kapitel beschriebenen dirigierenden Gruppen wurde eine Vielzahl weiterer Auxiliare entwickelt.^[120] Diese stellen oftmals Modifikationen bereits bekannter Gruppen dar, die eine veränderte Reaktivität aufweisen und alternative Reaktionsbedingungen zulassen. Insbesondere die Regioselektivität kann durch unterschiedliche dirigierende Gruppen beeinflusst werden und ermöglicht somit den Aufbau einer Vielzahl unterschiedlicher Substrate. Eine nicht zu vernachlässigende Eigenschaft der dirigierenden Gruppen stellt die Abspaltbarkeit dar, die für eine praktikable Anwendung in komplexen Synthesen gegeben sein muss. In der Totalsynthese des Naturstoffs Hibispeptin A (**HQ**) wurde von Chen *et al.* beispielsweise eine modifizierte dirigierende Gruppe verwendet, die durch den TIPS-geschützten Alkohol unter dem Aspekt der Abspaltung modifiziert wurde (Schema 40).^[140] Die verwendete Pyridylmethylamin-basierte dirigierende Gruppe ermöglichte die selektive γ -Funktionalisierung des Isoleucin-Derivates **HM** mit dem sterisch anspruchsvollen Aryliodid **HN**. Das erhaltene Produkt **HO** konnte im Anschluss durch selektive Abspaltung der dirigierenden Gruppe in die freie Carbonsäure **HP** überführt werden und ermöglichte so die Synthese des Naturstoffs Hibispeptin A (**HQ**).



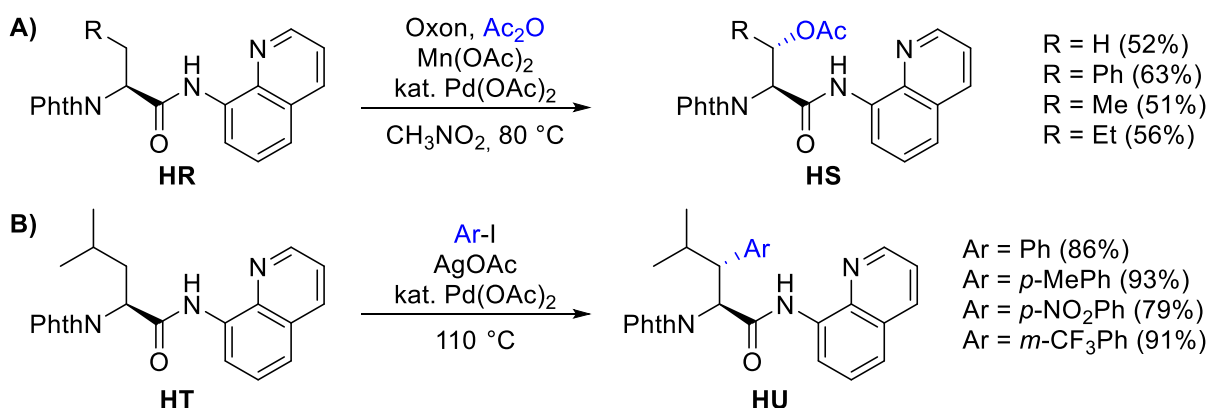
Schema 40: Synthese des Naturstoffs Hibispeptin A (**HQ**) nach Chen *et al.*^[140]

2.2.2 C-H Funktionalisierung von Aminosäuren und Peptiden

Nach der Entdeckung der C-H Aktivierung mittels dirigierender Gruppen kam es zur Weiterentwicklung der Methode als Anwendung zur Funktionalisierung von Aminosäuren. Durch die mangelnde Toleranz mancher Methoden bezüglich funktioneller Gruppen ergeben sich jedoch oftmals Einschränkungen, die sich auch durch die in der Literatur beschriebenen dirigierenden Gruppen sowie Schutzgruppen zeigen. Der überwiegende Anteil an Veröffentlichungen zur Umsetzung von Aminosäurederivaten beschreibt die Verwendung von *N*-Phthaloyl-geschützten Substraten, woran der entscheidende Einfluss der Schutzgruppe deutlich wird. Durch die Phthaloyl-Schutzgruppe lassen sich keine Peptide zur Funktionalisierung der C-terminalen Aminosäure realisieren, was in Kombination mit der erhöhten

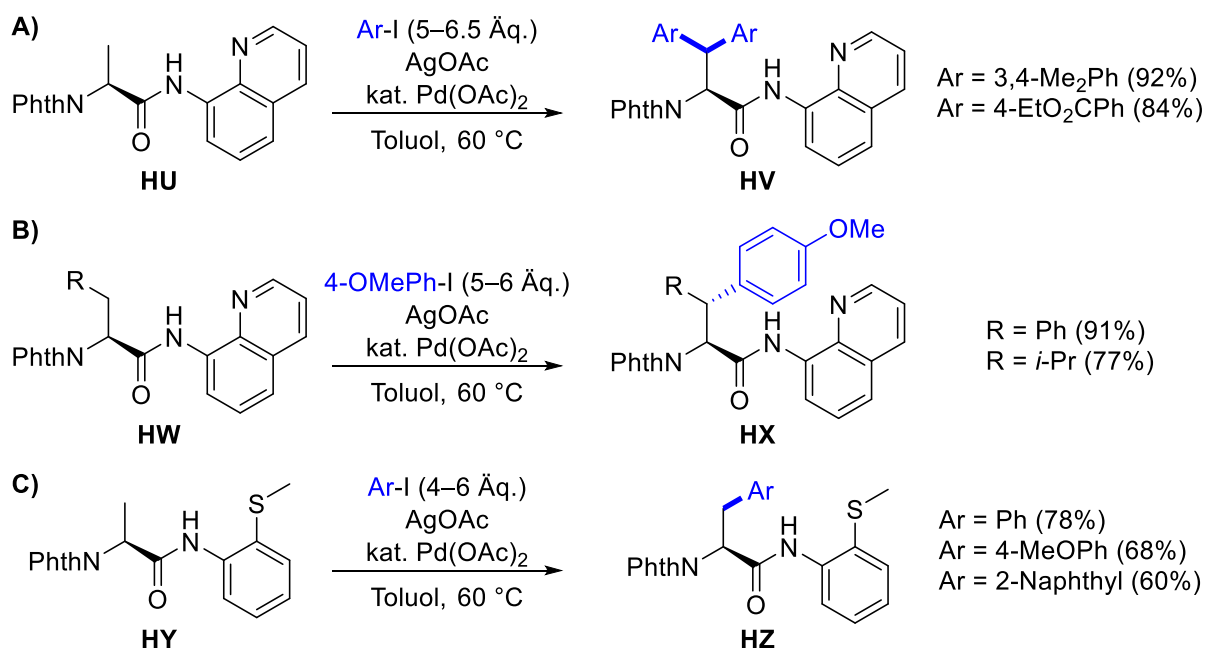
Komplexität solcher Systeme dazu führt, dass sich hierzu nur wenige Beispiele finden. Mit der Einschränkung des Substratspektrums auf *N*-Phthaloyl-geschützte Aminosäuren wird jedoch eine Vielzahl an Modifizierungen möglich, die den Aufbau unnatürlicher Aminosäuren als hochinteressante Synthesebausteine ermöglichen.

Nach der erfolgreichen Anwendung *N*-haltiger dirigierender Gruppen zur regioselektiven C_{sp}³-H Funktionalisierung aromatischer und aliphatischer Amide durch die Arbeitsgruppen Sanford^[141], Yu^[142] und Daugulis^[118] 2004–2005 folgten bald die ersten Pd-katalysierten C-H Funktionalisierungen von Aminosäurederivaten. Eine der Pionierarbeiten hierzu beschreibt die in Schema 41 gezeigten β-Acetoxylierungen sowie β-Arylierungen *N*-Phthaloyl-geschützter Aminosäurederivate nach Corey *et al.*^[121]. Unter Verwendung der dirigierenden Gruppe 8-Aminochinolin gelang die β-Funktionalisierung der Aminosäurederivate **HR** und **HT** in hoher Regio- und Diastereoselektivität und bot somit die Grundlage für viele der später entwickelten Methoden. Durch Weiterentwicklung dieser Methode konnte 2015 von B. Shi *et al.* eine praktikable Prozedur zur Herstellung von *anti*-β-Hydroxy-α-Aminosäuren vorgestellt werden.^[143]



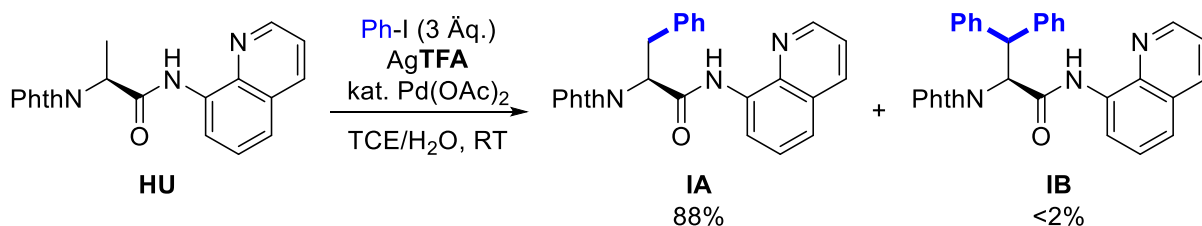
Schema 41: **A)** Acetoxylierung und **B)** Arylierung durch β-C-H Aktivierung von Aminosäurederivaten nach Corey *et al.*^[121]

Weitere wichtige Beiträge zur Etablierung der Modifizierung von Aminosäuren mittels C-H Aktivierung als leistungsfähiges Werkzeug in der organischen Synthese wurden von Daugulis *et al.* geleistet. So wurde beispielsweise 2012 systematisch die Arylierung verschiedener Aminosäuren mittels C-H Aktivierung untersucht (Schema 42).^[144] Dabei wurde schnell deutlich, dass bei der Verwendung von Alanin-Derivaten (**HU**) und der damit verbundenen Aktivierung primärer C-H Bindungen überwiegend diarylierte Produkte (**HV**) erhalten werden (Schema 42, A). Bei der Aktivierung sekundärer C-H Bindungen wie im Fall von Phenylalanin- oder Leucin-Derivaten (**HW**) findet hingegen nur die einfache Funktionalisierung statt und liefert hochselektiv das entsprechende *anti*-Produkt **HX** (Schema 42, B). Durch die Verwendung der alternativen dirigierenden Gruppe 2-(Methylthio)anilin (MTA) konnte auch die selektive Monoarylierung von Alanin-Derivaten **HY** realisiert werden. (Schema 42, C).



Schema 42: **A)** 8-Aminochinolin-vermittelte Arylierung primärer und **B)** sekundärer C_{sp^3} -H Bindungen sowie **C)** 2-(Methylthio)anilin-vermittelte C-H Arylierung nach Daugulis *et al.*^[144]

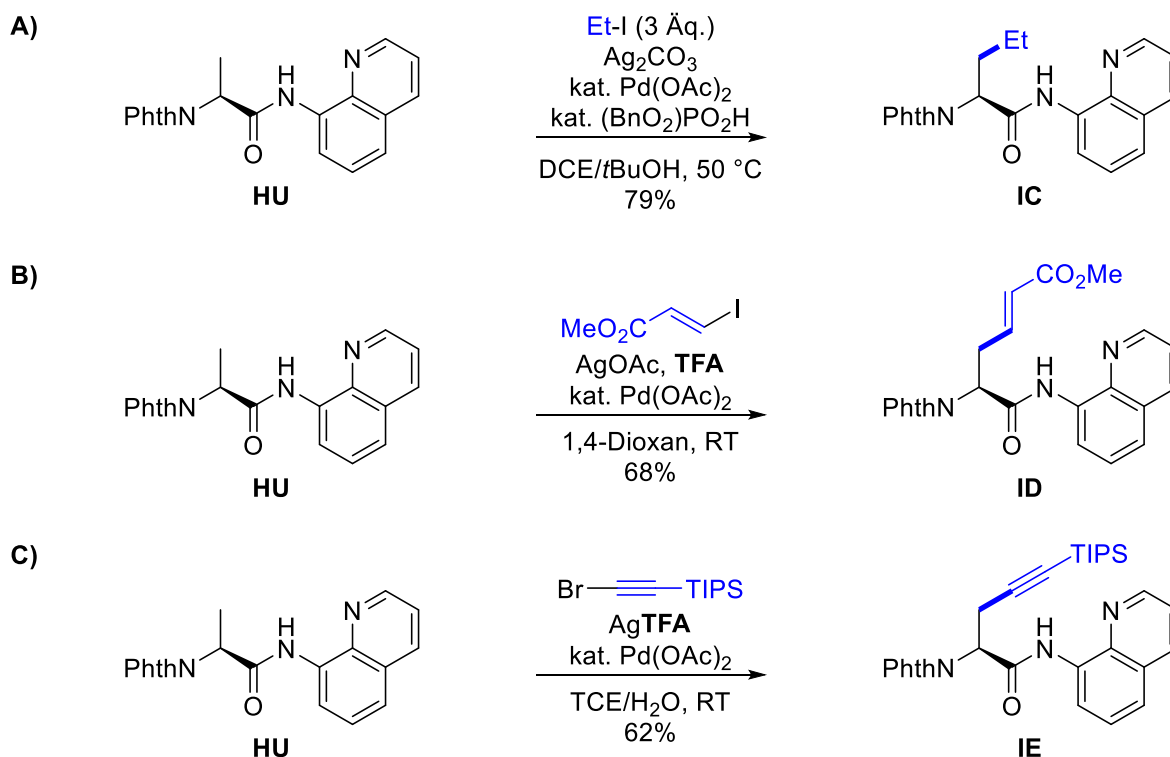
Wenige Jahre später konnte von Chen *et al.* die mono-selektive Arylierung von Alanin-Derivaten (**HU**) unter Verwendung der dirigierenden Gruppe 8-Aminochinolin ebenfalls realisiert werden (Schema 43).^[145] Der entscheidende Faktor war dabei die Verwendung des Trifluoressigsäure-Silbersalzes (AgTFA) anstatt Silberacetat (AgOAc) als Hilfsreagenz, wodurch die C-H Aktivierung bereits bei Raumtemperatur stattfand und somit eine deutlich bevorzugte Bildung des monoarylierten Produktes **IA** beobachtet wurde. Wie in weiteren Veröffentlichungen gezeigt wurde, kann ein ähnlicher Effekt auch bei der Zugabe von TFA und der Verwendung von AgOAc erzielt werden, ebenso lässt sich der Katalysator $Pd(OAc)_2$ durch $Pd(TFA)_2$ ersetzen.^[145–147]



Schema 43: 8-Aminochinolin-vermittelte, monoselektive C_{sp^3} -H Arylierung nach Chen *et al.*^[145]

Obwohl die C-H Arylierung die am intensivsten untersuchte Art der Funktionalisierung von Aminosäuren darstellt, lassen sich ebenfalls Alkylierungen, Alkenylierungen und Alkinylierungen durchführen. Dabei zeigte sich, dass diese Reaktionen oftmals schwieriger zu realisieren sind und stark von den Reaktionsbedingungen wie der Wahl des Lösemittels oder der Zugabe von Additiven abhängen können. Ein typisches Beispiel für die Alkylierung (**IC**) von Aminosäuren (**HU**) mittels C-H Aktivierung stellt die in Schema 44 (A) gezeigte Reaktion nach Shi *et al.* dar.^[130] Auf gleiche Art konnte von Chen *et al.* eine Vielzahl primärer und sekundärer C_{sp^3} -H Bindungen mit einer Vielzahl von Alkylhalogeniden in respektablen Ausbeuten modifiziert werden.^[148] Der Einsatz von Ag_2CO_3 als Additiv mit nicht-nukleophilem Gegenion sowie die Zugabe von Dibenzylphosphat wurde von Chen *et al.* bereits bei Verwendung der dirigierenden Gruppe Picolinamid beschrieben^[131] und zeigte sich in einem Screening verschiedener Reaktionsparameter als entscheidender Faktor für hohe Ausbeuten. Der Einsatz von Ag^+ -Salzen zur Regeneration der Palladium-Katalysatoren in der C-H Aktivierung erwies sich durch die

Iodid-abfangenden Eigenschaften als besonders effektiv. Darüber hinaus wird vermutet, dass die oxidative Addition von Alkyljodiden durch Ag^+ -Salze in den Fällen erleichtert wird, in denen ein S_{N}^2 -artiger Mechanismus abläuft.^[131,149] Gleichzeitig kann es durch hohe Konzentrationen freier Ag^+ -Ionen in der Reaktionslösung zur Zersetzung der Elektrophile kommen. Nachdem von Toste *et al.* der Einsatz organischer Phosphorsäuren als fest-flüssig Phasentransferkatalysatoren für Ag^+ -Salze wie Ag_2CO_3 beschrieben wurde,^[150] konnte von Chen *et al.* Dibenzylphosphat erfolgreich als Additiv für C-H Aktivierungen eingesetzt werden. Dadurch konnten in C-H Funktionalisierungen mit Alkyljodiden höhere Umsätze erzielt werden, die von den Autoren auf eine bessere Kontrolle der Ag^+ -Ionen in Lösung zurückgeführt wurden.^[131]

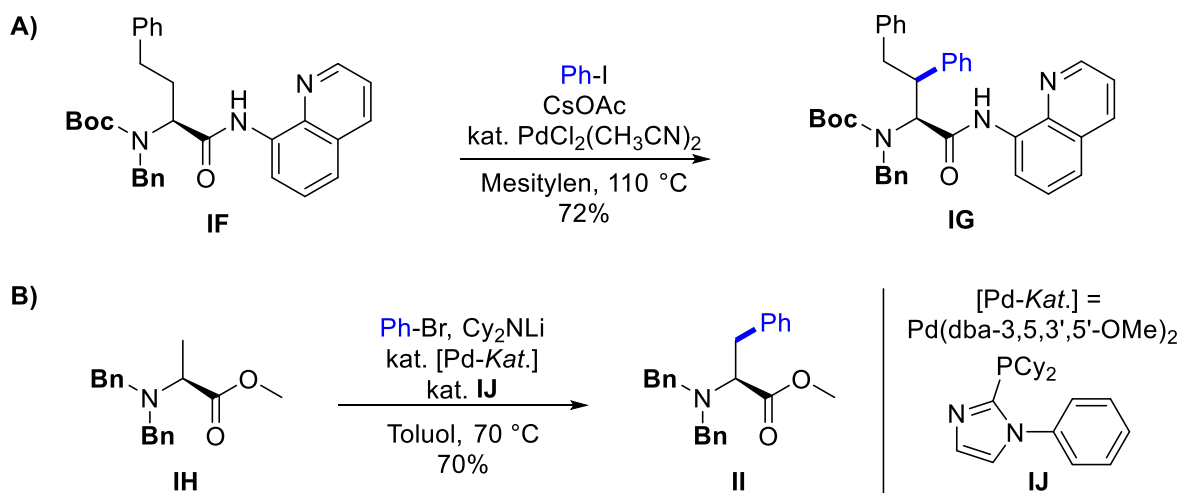


Schema 44: β - C_{sp}^3 -H Funktionalisierung des Alaninderivates **HU** durch **A)** Alkylierung,^[130] **B)** Alkenylierung^[146] und **C)** Alkinylierung.^[132,146]

Eine effiziente Methode zur β -Alkenylierung (**ID**) von Alanin-Derivaten (**HU**) mit verschiedenen Vinyljodiden wurde von Chen *et al.* beschrieben (Schema 44, B).^[146] Dabei erwies sich zunächst die hohe Reaktivität der eingesetzten Vinylhalogenide als problematisch, ebenso wie die potentielle Bindung der Substrate an das verwendete Metall und die resultierende Inhibierung der C-H Funktionalisierung. Wie schon im Fall der Diarylierung konnte hier das Problem jedoch durch die Zugabe von TFA oder die alternative Verwendung von AgTFA statt AgOAc gelöst werden, wodurch die Reaktion bei Raumtemperatur und ohne Bildung von Nebenprodukten ablief. Auf gleiche Art konnte die Alkinylierung (**IE**) von Alaninderivaten (**HU**) durchgeführt werden^[146] (Schema 44, C) und bereits kurze Zeit später ebenso erfolgreich zur Modifizierung sekundärer C_{sp}^3 -H Bindungen in Aminosäure-Derivaten eingesetzt werden.^[132]

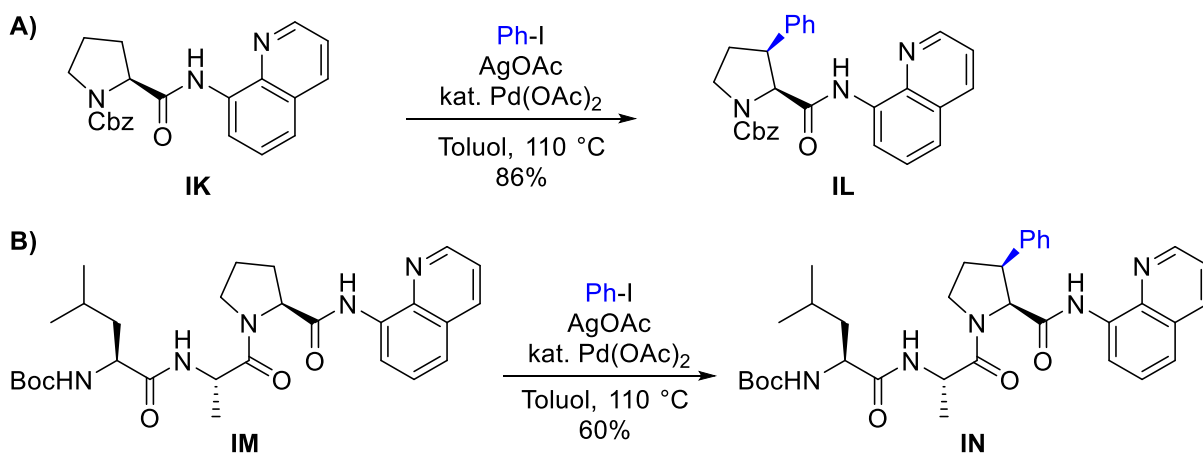
Zur C-H Funktionalisierung nicht-zyklischer Aminosäuren, bei denen keine *N*-Phthaloyl-Schutzgruppe verwendet wird, finden sich deutlich weniger Beispiele. Die bekannten Reaktionen haben dabei mit den Phthaloyl-Derivaten gemeinsam, dass die Aminogruppe als tertiärer Stickstoff vorliegt, somit also insbesondere kein freies N-H außer in der dirigierenden Gruppe zu finden ist. So wurde beispielsweise von Qin *et al.* bei der Verwendung von 8-Aminochinolin als dirigierende Gruppe die α -Aminogruppe

der Verbindung **IF** als *N*-Benzyl und *N*-Boc doppelt geschützt (Schema 45, A) und ermöglichte so die β -Arylierung zum funktionalisierten Aminosäure-Derivat **IG**.^[151] Eine ähnliche Methode wurde von Baudoin *et al.* bei der β -C-H Arylierung von Aminosäure-Methylestern **IH** angewendet, in dem die Aminogruppe doppelt *N*-Benzyl-geschützt wurde (Schema 45, B).^[152,153] Unter Verwendung geeigneter Pd-Katalysatoren und Phosphan-Liganden (**IJ**) konnten so ebenfalls modifizierte Aminosäuren wie der Phenylalaninmethylester **II** erfolgreich mittels C-H Aktivierung aufgebaut werden.



Schema 45: β -C-H Arylierung der doppelt geschützten Aminosäurederivate A) **IF**^[151] und B) **IH**.^[152,153]

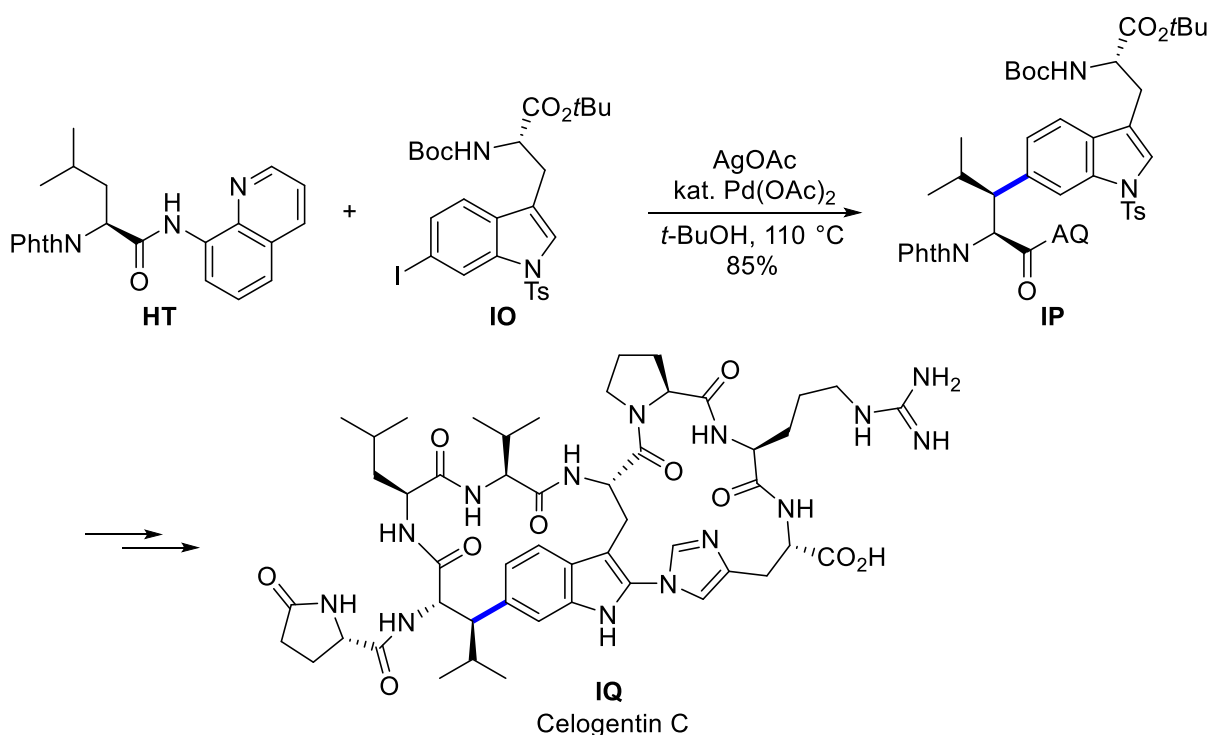
Zyklische Aminosäurederivate stellen eine besondere Klasse von Aminosäuren dar, bei denen aufgrund des inhärenten zyklischen sekundären Amins keine *N*-Phthaloyl-Schutzgruppe verwendet werden kann. Eine weitere Besonderheit ergibt sich aus der fixierten Ringgeometrie, die eine selektive *cis*-Funktionalisierung erzwingt. So konnte von Bull *et al.* 2014 die selektive β -C-H Arylierung zu *cis*-Prolinen **IL** mittels C-H Aktivierung realisiert werden (Schema 46, A).^[154] Weitere Untersuchungen von Zhang *et al.* zeigten den Einfluss der *N*-Schutzgruppe auf die Reaktion.^[155] Während mit der Boc-Schutzgruppe keine Reaktion stattfand, wurden mit Fmoc-, Cbz- und Pivaloyl-Schutzgruppen gute Ergebnisse erzielt. Durch weitere Forschung konnte wenige Jahre später von Bull *et al.* jedoch die C-H Funktionalisierung zyklischer Aminosäuren ebenfalls mit *N*-Boc-geschützten Derivaten realisiert werden, sowie die Übertragung der Methode auf die analogen *O*-haltigen THF- und THP-Derivate.^[156]



Schema 46: A) β -Arylierung von Prolinen **IK** nach Bull *et al.*^[154] und B) β -Arylierung von Peptiden **IM** nach Kazmaier *et al.*^[157]

Im Fall zyklischer Aminosäuren wie Prolin oder Pipecolinsäure lassen sich ebenso daraus abgeleitete Di- oder Tripeptide mittels C-H Aktivierung modifizieren. So konnte beispielsweise von Kazmaier *et al.* die in Schema 46 (B) gezeigte β -Arylierung zum Tripeptid **IN** sowie weitere Funktionalisierungen komplexer Strukturen durchgeführt werden. Mit *N*-Phthaloyl-geschützten Aminosäure-Derivaten lassen sich die C-H Funktionalisierungen zwar oftmals leichter durchführen, jedoch erfordert der Einbau in Makromoleküle zusätzliche Reaktionsschritte. Im Sinne einer *late stage modification*, also einer Substrat-Modifizierung auf später Stufe der Gesamtsynthese, stellt die direkte C-H Funktionalisierung von Peptiden somit die synthetisch elegantere Methode dar. Während die Funktionalisierung unreaktiver β -C-H Bindungen in größeren Peptiden bislang nur unter bestimmten Voraussetzungen wie internen dirigierenden Gruppen möglich ist,^[158] wurden bereits C-H Funktionalisierungen von Oligopeptiden an aktivierten C_{sp^2} -H Bindungen realisiert.^[159]

Die C-H Aktivierung als synthetisch einfache Methode, die eine Derivatisierung von Aminosäuren mit komplexen Strukturen in wenigen Schritten ermöglicht, findet somit auch immer häufiger Verwendung bei der Synthese komplexer Naturstoffe. Ein Paradebeispiel für die Synthese eines hochkomplexen Synthesebausteins mittels C-H Aktivierung zeigt sich im Schlüsselschritt der Synthese des Naturstoffs Celogentin C (**IQ**) nach Chen *et al.* (Schema 47).^[160] Durch die Funktionalisierung nicht-aktivierter C-H Bindungen können somit Reaktionen durchgeführt werden, deren Produkte mittels konventioneller Methoden oftmals nicht oder nur über Umwege zugänglich sind.



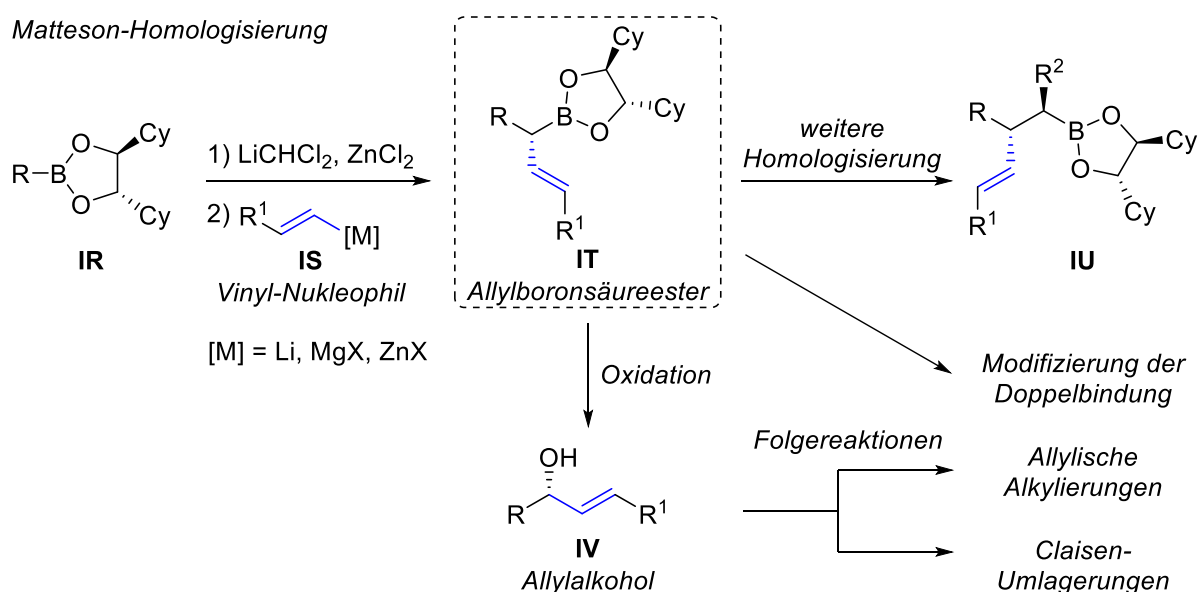
Schema 47: Teilschritt aus der Totalsynthese von Celogentin C (**IQ**) nach Chen *et al.*^[160]

Der in Schema 47 gezeigte Teilschritt aus der Totalsynthese des Naturstoffs Celogentin C (**IQ**) nach Chen *et al.* zeigt besonders eindrücklich die Leistungsfähigkeit der C-H Aktivierung als Methode zum Aufbau komplexer Strukturen.^[160] Das Leucin-Derivat **HT** konnte durch β -C-H Aktivierung mit dem Indol-Derivat **IO** verknüpft werden und lieferte die modifizierte Aminosäure **IP** in perfekter Diastereoselektivität. Bei dem eingesetzten Indolderivat **IO** handelt es sich zudem um ein modifiziertes Tryptophan, das im Anschluss die Synthese des Celogentin C (**IQ**) auf elegante Art und Weise ermöglichte.

3. Themenstellung

3.1 Synthese von Polyketiden und Aminosäuren via Matteson-Homologisierung mit Vinyl-Nukleophilen

Ein Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der Anwendbarkeit von Vinylierungsreaktionen im Rahmen von Matteson-Homologisierungen. Dabei sollte zunächst untersucht werden, inwiefern sich Vinyl-Nukleophile wie entsprechende Organolithium- oder Grignard-Verbindungen (**IS**) zum Aufbau chiraler Allylboronsäureester **IT** eignen. Bei erfolgreicher Reaktion werden dadurch wie in Schema 48 gezeigt hochinteressante Verbindungen erhalten, die als Ausgangsmaterialien für eine Vielzahl von Folgereaktionen eingesetzt werden können.



Schema 48: Matteson-Homologisierung mit Vinyl-Nukleophilen **IS** und Folgereaktionen.

So könnten die chiralen Allylboronsäureester **IT** beispielsweise als Grundlage für Derivatisierungen ausgehend von der eingeführten Doppelbindung dienen. Ebenfalls untersucht werden sollte die Möglichkeit nachfolgender Homologisierung durch Matteson-Reaktionen (**IU**), um so die Synthese von Polyketiden zu ermöglichen. Weiterhin lassen sich nach Oxidation chirale Allylalkohole **IV** erhalten, wodurch der Aufbau komplexer Aminosäuren durch Claisen-Umlagerungen oder allylische Alkylierungen ermöglicht werden sollte.

4. Ergebnisse und Diskussion

Die beiden großen Themenblöcke der Matteson-Homologisierung und der C-H Aktivierung, die im Folgenden in den Unterkapiteln 4.1 und 4.2 beschrieben werden, wurden im Laufe der Arbeit unabhängig voneinander bearbeitet und sind somit auch nicht zusammenhängend. Beide Methoden sind hervorragend geeignete Werkzeuge in der modernen Synthesechemie zur Herstellung und Modifikation von Naturstoffen und verwandten Verbindungen, beispielsweise in der Medizinischen Chemie.

Dabei eignet sich die Matteson-Homologisierung insbesondere zum Aufbau von Polyketiden oder entsprechenden Polyketid-Fragmenten, wie exemplarisch in Abschnitt 4.1.9 gezeigt wurde. Auch der Aufbau komplexer Aminosäuren gelingt durch Matteson-Homologisierung in Kombination mit Zink-chelatisierter Ester-Enolat Claisen-Umlagerung auf elegante Weise (Abschnitt 4.1.7). Die C-H Funktionalisierung, die im Laufe der Arbeit untersucht wurde, zielt hingegen insbesondere auf den Aufbau und die Modifikation *N*-methylierter Aminosäuren ab. Weisen Strukturen entsprechende Fragmente auf, so kann durch die Verwendung der C-H Aktivierung die Synthese im Gegensatz zur Verwendung herkömmlicher Methoden teilweise erheblich vereinfacht werden, wie in Abschnitt 4.2.4 an den Naturstoffen Abyssenin A und Mucronin E gezeigt wurde.

Unter den Natur- und Wirkstoffen gibt es eine Vielzahl von Verbindungen, die als Peptid-Polyketid Hybride sowohl aus Aminosäuren als auch aus polyketidischen Strukturelementen aufgebaut sind.^[5,161,162] Darunter finden sich auch solche Verbindungen, die *N*-methylierte, komplexe Aminosäuren enthalten und sowohl die Matteson-Homologisierung als auch die C-H Aktivierung im Rahmen möglicher Synthesen zu interessanten Methoden machen. Dazu zählen beispielsweise die in Abbildung 3 gezeigten Geodiamolide oder das Cyclodepsipeptid (–)-Doliculid, welches 2021 von Kazmaier *et al.* durch Matteson-Homologisierung als Schlüsselreaktion aufgebaut werden konnte.^[163]

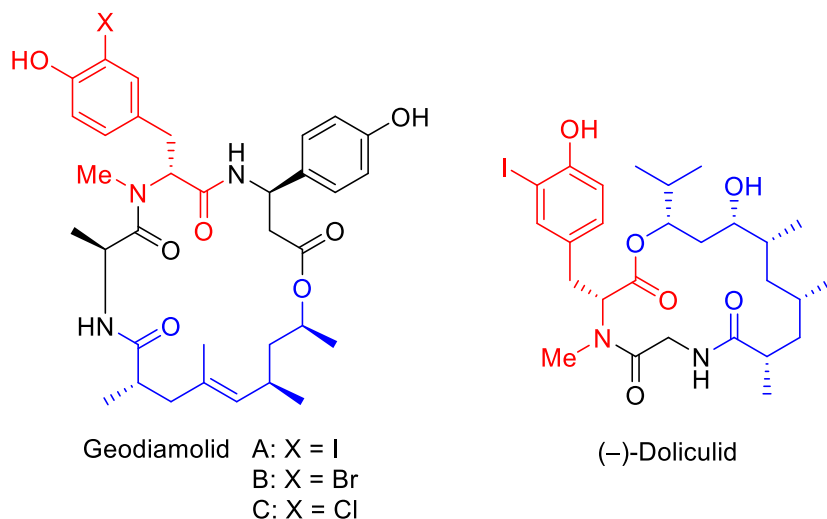
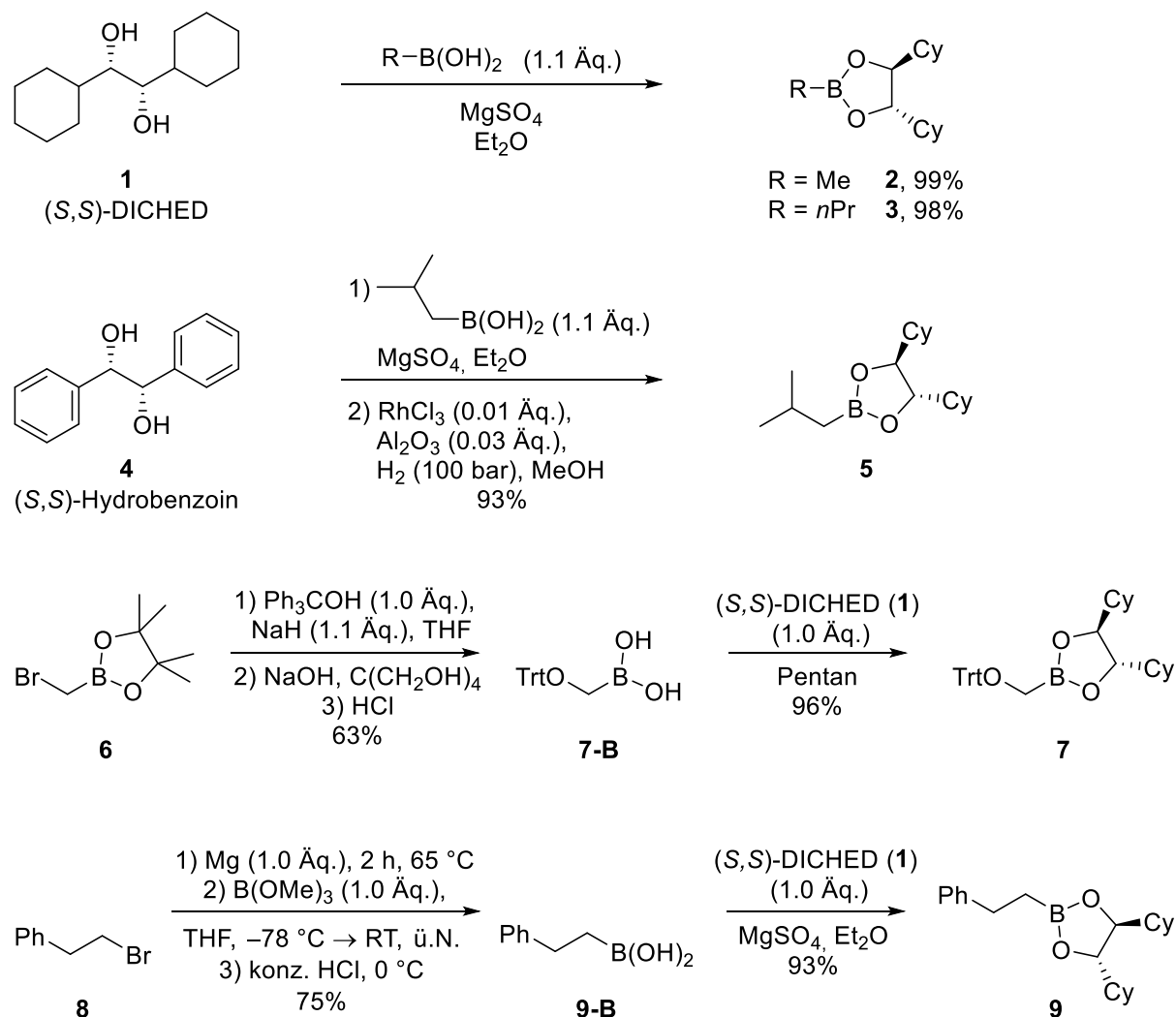


Abb. 3: Strukturen ausgewählter Naturstoffe mit nicht-proteinogenen *N*-methylierten Aminosäuren (rot) und Polyketid-Strukturen (blau).

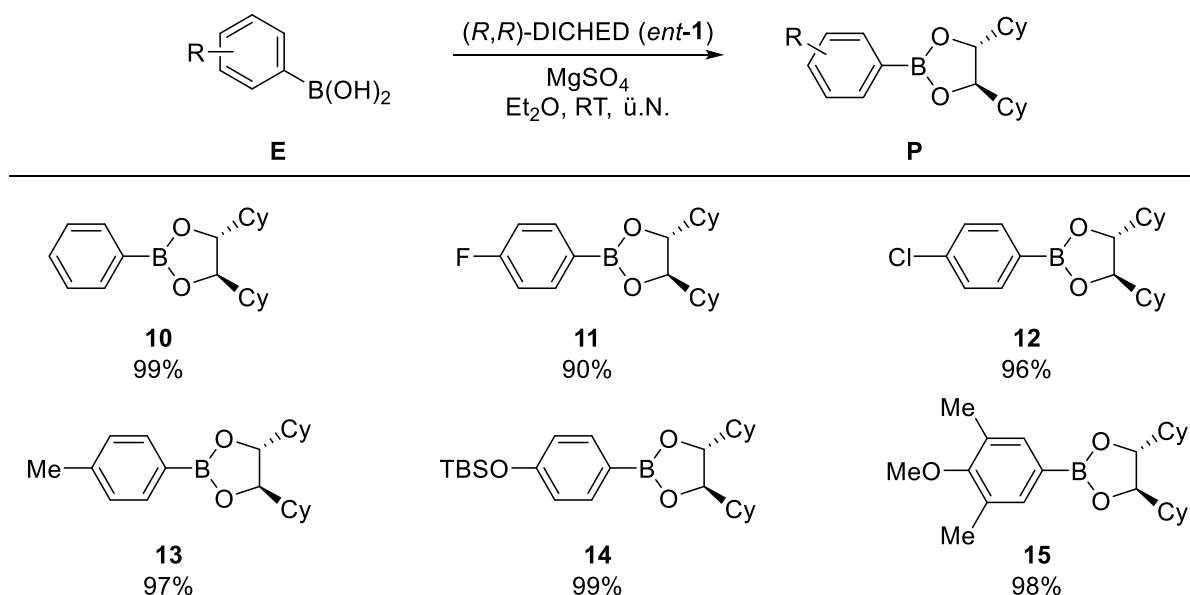
4.1 Matteson-Homologisierungen

Zu Beginn der Untersuchungen zur Matteson-Homologisierung mit Vinyl-Nucleophilen wurden zunächst verschiedene Boronsäureester hergestellt (Schema 50). Die als chirale Auxiliare eingesetzten Dirole (*S,S*)-DICHED sowie (*R,R*)-DICHED wurden dazu nach literaturbekannten Synthesen durch Sharpless-Dihydroxylierung^[164] von *trans*-Stilben sowie katalytische Hydrierung^[36] nach Matteson *et al.* hergestellt. Die einfachen Methyl- und *n*-Propyl-Boronsäureester **2** und **3** wurden im Anschluss durch Veresterung mit den entsprechenden kommerziell erhältlichen Boronsäuren erhalten. Alternativ dazu kann die Veresterung auch vor der Hydrierung des Hydrobenzoin (**4**) stattfinden, wie im Fall des *iso*-Butyl-Boronsäureesters **5** gezeigt wurde.



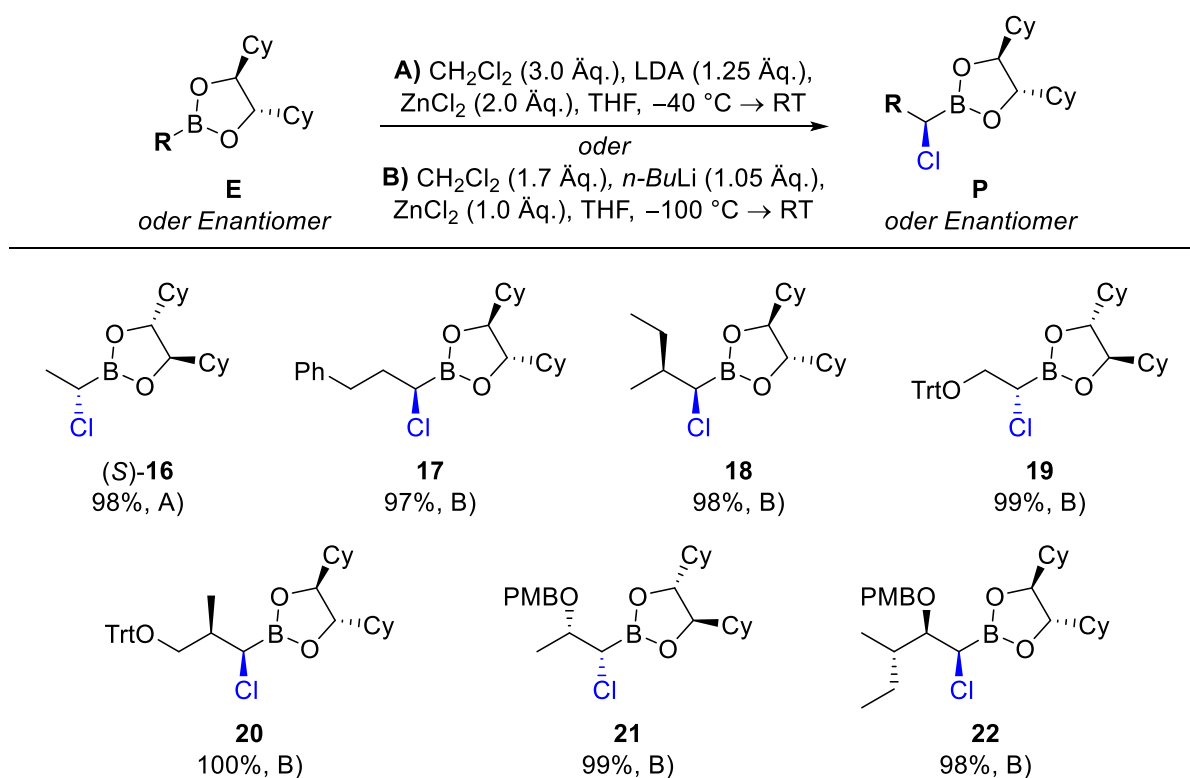
Schema 50: Synthese von DICHED-Boronsäureestern für Matteson-Homologisierungen.

Für die Herstellung der Boronsäureester **7** und **9** wurden die ebenfalls literaturbekannten Synthesen^[165,166] durch Modifizierung optimiert. Dazu wurden die entsprechenden freien Boronsäuren **7-B/9-B** zunächst isoliert und nicht weiter mit Pinakol verestert. Dadurch wurde eine Umesterung zum DICHED-Derivat vermieden und die freien Boronsäuren konnten direkt mit (*R,R*)- oder (*S,S*)-DICHED (**1**) verestert werden, was in einer insgesamt höheren Ausbeute resultierte. Zur Herstellung der Arylboronsäureester **10–15** konnten die größtenteils kommerziell erhältlichen Arylboronsäuren wie in Schema 51 zusammengefasst ebenfalls problemlos mit den DICHED-Auxiliaren verestert werden.



Schema 51: Synthese der Aryl-Borons\u00e4ureester **10–15**.

Obwohl in Matteson-Homologisierungen die Synthese des α -Chlorborons\u00e4ureesters und die nachfolgende Umsetzung mit Nukleophilen oftmals ohne Isolierung der Zwischenstufe durchgef\u00fchrt wird, wurden die in Schema 52 zusammengefassten α -Chlorborons\u00e4ureester **16–22** zun\u00e4chst hergestellt und isoliert. Dadurch konnte die Umsetzung mit verschiedenen Vinylnukleophilen (siehe Abschnitte 4.1.2 und 4.1.3) gezielt untersucht werden, ohne dass der erste Schritt der Homologisierung bei jedem Nukleophil erneut durchgef\u00fchrt werden musste. Weiterhin erlaubt die Umsetzung der isolierten Borons\u00e4ureester die Untersuchung des Einflusses von Zinkchlorid auf die Reaktion. Die isolierten α -Chlorborons\u00e4ureester erwiesen sich bei Lagerung unter K\u00fchlung (4 °C) \u00fcber einen langen Zeitraum (>6 Monate) als stabil, lediglich die β -Alkoxy-Derivate **21** und **22** sowie vergleichbare β -O-substituierte α -Chlorborons\u00e4ureester zeigten langsame Zersetzung.

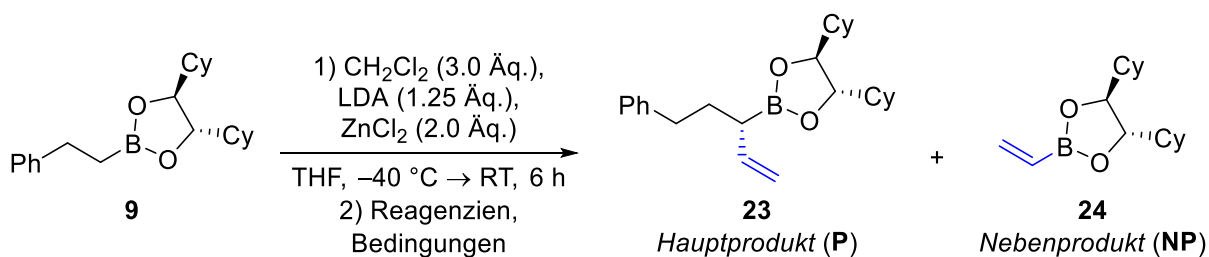


Schema 52: Synthese der α -Chlorborons\u00e4ureester **16–22** durch Matteson-Homologisierung.

Zur Herstellung der Boronsäureester wurden die beiden in Schema 52 gezeigten Methoden A) und B) verwendet. Diese unterscheiden sich in der Herstellung des Dichlormethylolithiums, welches aus CH_2Cl_2 bei Methode A) durch LDA bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ generiert wird und bei Methode B) durch *n*-BuLi bei $-100\text{ }^\circ\text{C}$. Durch das bei der Deprotonierung in Methode A) entstehende DIPA wird dort ein zusätzliches Äquivalent ZnCl_2 eingesetzt. Zur Herstellung der gezeigten α -Chlorboronsäureester **16–22** sind jedoch beide Methoden gleichermaßen geeignet. Signifikant unterschiedliche Ergebnisse wurden bei der Umsetzung der Arylboronsäureester **10–15** festgestellt, die in Abschnitt 4.1.5 diskutiert werden.

4.1.1 Voruntersuchungen zur Matteson-Homologisierung mit Vinyl-Nukleophilen

Für die ersten Versuche zu Matteson-Homologisierungen wurde als Testverbindung das Phenylethyl-Substrat **9** verwendet und ein einfacher unsubstituierter Vinylrest im zweiten Schritt der Homologisierungs-Sequenz eingeführt (Tab. 1). Dabei wurden die üblichen Bedingungen der Matteson-Homologisierung angewendet, bei denen zunächst durch Zugabe von LDA zum Boronsäureester in Gegenwart von CH_2Cl_2 bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ das Nukleophil Dichlormethylolithium (LiCHCl_2) erzeugt wurde. Dadurch kommt es zur Bildung des At-Komplexes, der nach Zugabe von ZnCl_2 und Erwärmung auf Raumtemperatur die 1,2-Umlagerung zum α -Chlorboronsäureester durchläuft. Dieser bildet sich in der Regel quantitativ und ohne Probleme, was auch durch NMR-spektroskopische Analysen bestätigt werden konnte. Im weiteren Verlauf sieht die Standard-Prozedur der Matteson-Homologisierung das erneute Abkühlen der Reaktionslösung und die Zugabe des zweiten Nukleophils vor, was daraufhin erneut zur Bildung eines At-Komplexes und 1,2-Umlagerung resultierend in der Bildung des Endproduktes führt. Dabei ist erwähnenswert, dass in den meisten Fällen keine Isolierung des α -Chlorboronsäureesters stattfindet, sondern dieser nach Entstehung weiter umgesetzt wird. Weiterhin ist bei der Zugabe des zweiten Nukleophils, sofern es sich um Alkylgrignard-Reagenzien wie MeMgCl oder EtMgBr handelt, ein Abkühlen auf lediglich $0\text{ }^\circ\text{C}$ erforderlich.^[24,167] Ausgehend von diesem Verfahren wurden die in Tabelle 1 zusammengefassten Versuche mit Vinylgrignard- und Vinyl-Lithium-Reagenzien durchgeführt.

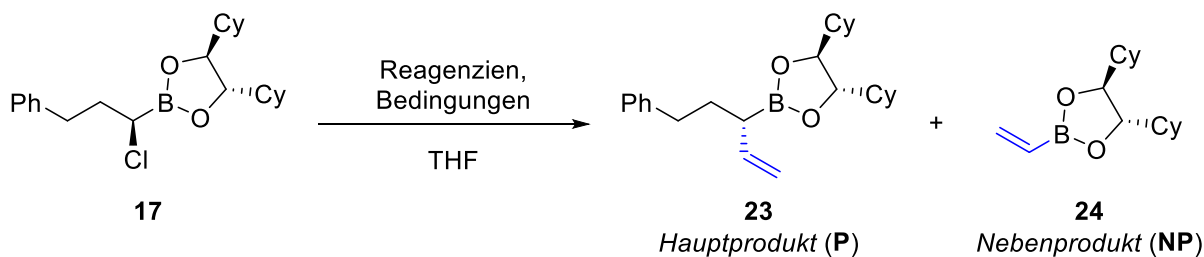
Tab. 1: Matteson-Homologisierung der Verbindung **9** mit Vinyl-Nukleophilen.

Eintrag	Reagenzien (Äq.)	Bedingungen	Umsatz ^{a)}	P/NP
1	VinylMgBr (2.5)	0 °C – RT, ü.N.	100%	62:38
2	VinylMgBr (2.5)	–20 °C – RT, 2 d	100%	76:24
3	VinylMgBr (1.5)	–78 °C – RT, ü.N.	82%	81:19
4	VinylMgCl (2.0)	–78 °C – RT, 2 d	100%	27:73
5	VinylMgCl (1.5)	0 °C – RT, ü.N.	100%	41:59
6	VinylMgCl (1.0)	–78 °C, 4 h	3%	40:60
7	Vinyl-Li (1.3)	–78 °C – RT, ü.N.	100%	n.b. ^{b)}

^{a)} Umsatz bezüglich des α -Chlorboronsäureesters. ^{b)} Zersetzung, P/NP nicht bestimmbar.

Bereits bei den ersten Versuchen unter den genannten Standard-Bedingungen mit dem Boronsäureester **9** (Tab. 1, Eintrag 1) zeigte sich die Bildung eines Nebenproduktes in gleichen Anteilen zu dem erwarteten Hauptprodukt **23**. Durch die charakteristischen Doppelbindungssignale konnte das Nebenprodukt schnell als das gezeigte Vinyl-Substrat **24** identifiziert werden, bei dem der ursprüngliche Alkylrest des Boronsäureesters durch den Vinylrest des Nukleophils ersetzt wurde. Das Auftreten des Nebenproduktes deckt sich mit den teilweise in der Literatur beschriebenen Nebenreaktionen (siehe Abschnitt 2.1.3), jedoch war der Anteil im durchgeführten Versuch mit nahezu 50% unerwartet hoch. Um dem entgegenzuwirken, wurde die Reaktion wiederholt, wobei die Zugabe des Vinylmagnesiumbromid bei –20 °C erfolgte (Eintrag 2). Nach 2 Tagen Reaktionszeit wurde vollständiger Umsatz erreicht und die Bildung des Nebenproduktes konnte auf 24% reduziert werden. Die Verringerung der Nukleophilmenge von 2.5 auf 1.5 Äquivalente und die Herabsenkung der Reaktionstemperatur bei Nukleophilzugabe auf –78 °C hatten zur Folge, dass der Nebenproduktanteil geringfügig auf 19% sank, der Umsatz jedoch mit 82% nach einem Tag nicht vollständig war und auch nach längerer Reaktionszeit nicht weiter anstieg (Eintrag 3). Der Wechsel des Nukleophils zum reaktiveren Vinylmagnesiumchlorid^[168,169] zeigte bei verschiedenen Reaktionstemperaturen einen höheren Anteil an Nebenprodukt (Einträge 4–6). Die Umsetzung mit stöchiometrischer Menge an Vinylmagnesiumchlorid bei –78 °C zeigte nach 4 h Reaktionszeit bereits einen höheren Anteil an Nebenprodukt mit P/NP 40:60 (Eintrag 6). Die Umsetzung mit Vinyl-Lithium (generiert aus Tetravinylzinn und *n*-BuLi) führte zur Bildung eines undefinierten Gemisches, das keine Produktbildung erkennen ließ (Eintrag 7).

Um die Reaktionsbedingungen bezüglich der Nebenproduktbildung besser untersuchen und gegebenenfalls optimieren zu können, wurde der α -Chlorboronsäureester **17** nach dem ersten Schritt der Homologisierung isoliert und gezielt mit verschiedenen Nukleophilen mit und ohne Zugabe von Zinkchlorid umgesetzt. Eine repräsentative Zusammenstellung ausgewählter Reaktionen ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tab. 2: Untersuchung der Umsetzung von Verbindung **17** mit Vinyl-Nukleophilen.

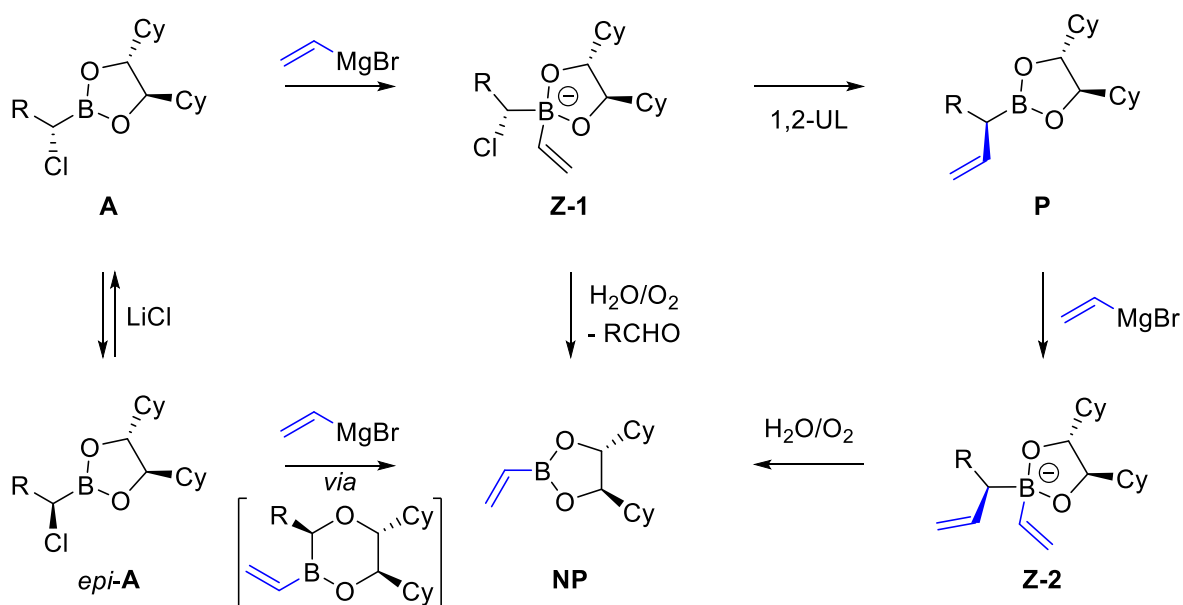
Eintrag	Reagenzien (Äq.)	Bedingungen	Umsatz	P/NP
1	VinylMgCl (2.5)	-40 °C, 1 h	100%	28:72
2	VinylMgCl (2.5), ZnCl ₂ (2.0)	-40 °C, 1 h	55%	58:42
3	Vinyl-Li (2.5)	-40 °C, 1 h	90%	8:92
4	VinylMgBr (1.3)	-78 °C, 19 h	44%	83:17
5	VinylMgBr (1.3), ZnCl ₂ (2.0)	-78 °C, 19 h	19%	100:0
6	VinylMgBr (2.1)	-78 °C, 23 h	78%	69:31
7	VinylMgBr (2.1), ZnCl ₂ (2.0)	-78 °C, 23 h	31%	93:7
8	VinylMgBr (4.7), ZnCl ₂ (2.0)	-78 °C, 91 h	74%	83:17
9	VinylMgBr (5.0), ZnCl ₂ (1.5)	-78 °C, 1 h	100%	82:18

Dabei wurde schnell deutlich, dass die Zugabe von ZnCl₂ zur Verringerung der Nebenprodukt-Bildung erforderlich ist, gleichzeitig jedoch auch zu einer Verlangsamung der Reaktionsgeschwindigkeit führt. Bezüglich der Selektivität wurden die besten Ergebnisse erreicht, wenn die Reaktion bei -78 °C gehalten wurde und ein Überschuss an ZnCl₂ vorhanden war, jedoch wurden dabei nur geringe Umsätze erreicht. Um einen vollständigen Umsatz zu erhalten, war ein hoher Überschuss an Grignard-Reagenz erforderlich, wodurch nach einer Stunde die Reaktion mit einem Nebenproduktanteil von 18% beendet werden konnte (Eintrag 9). Das hochreaktive Vinyl-Lithium erwies sich als ungeeignet, im Fall der Grignard-Reagenzien wurde wie schon zuvor das weniger reaktive Vinylmagnesiumbromid gegenüber dem -chlorid bevorzugt.

Ähnliche Versuche mit anderen Substraten wie beispielsweise dem entsprechenden Methyl- und Propylboronsäureester lieferten vergleichbare Ergebnisse bezüglich der Bildung des Nebenproduktes. Wie sich in späteren Versuchen jedoch noch zeigen sollte (siehe Abschnitt 4.1.2 und Folgende), geht der Anteil an gebildetem Nebenprodukt bei höherem sterischem Anspruch des Boronsäureesters zurück. Dieser Effekt zeigt sich insbesondere bei Verwendung von α -verzweigten Boronsäureestern, welche selbst wiederum aus vorangehenden Matteson-Homologisierungen erhalten werden können.

Wie in Abschnitt 2.1.1 im Rahmen des Reaktionsmechanismus der Matteson-Homologisierung bereits vorgestellt wurde, liefert das Epimer des bevorzugt gebildeten α -Chlorboronsäureesters ein instabiles Produkt, welches bei Aufarbeitung zerfällt und somit eine doppelte Stereodifferenzierung zur Folge hat. Bei dem erhaltenen Zerfallsprodukt handelt es sich um einen Boronsäureester, der eine Verknüpfung des Restes des eingesetzten Nukleophils mit dem DICHD-Boronsäureester aufweist, was im vorliegenden Fall dem hier beobachteten Vinyl-Nebenprodukt entspricht. Da die α -Chlorboronsäureester allerdings in hoher Diastereoselektivität erhalten werden und eine Epimerisierung zwar möglich ist, jedoch sehr langsam stattfindet,^[83] lässt sich die Nebenproduktbildung mit Vinylnukleophilen in der beobachteten Größenordnung nicht ausschließlich über diesen

Reaktionsweg erklären. Weitere mögliche Mechanismen zur Bildung des Nebenproduktes sind in Schema 53 gezeigt.



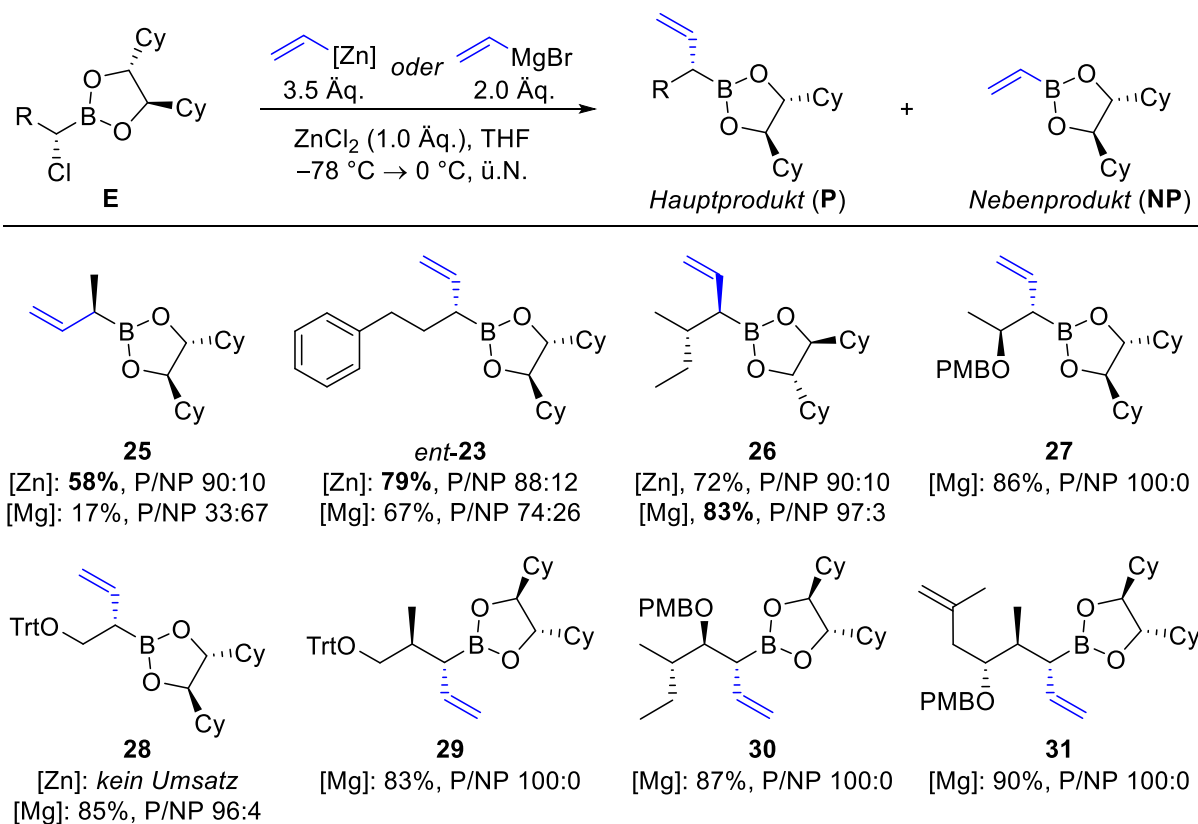
Schema 53: Bildung des Vinylboronsäureesters **NP** als Nebenprodukt mit Vinyl-Nucleophilen.

Neben der bereits erwähnten Bildung des Nebenproduktes aus dem „falschen“ α -Chlorboronsäureester *epi-A* (vergleiche Reaktionsmechanismus, Abschnitt 2.1.1) lässt sich die Bildung ebenfalls aus dem At-Komplex **Z-1** erklären. Findet auf dieser Stufe keine 1,2-Umlagerung statt, so kann bei Abbruch der Reaktion der ursprüngliche Chloralkylrest statt des eingeführten Vinylrestes abgespalten werden, jedoch mit geringer Wahrscheinlichkeit. Findet die 1,2-Umlagerung wie gewollt statt, so kommt es zur Bildung des Produktes **P**. Als Allylboronsäureester kann das Produkt von noch vorhandenem Nucleophil erneut angegriffen werden, so dass der At-Komplex **Z-2** entsteht. Da dieser keine 1,2-Umlagerung mehr durchlaufen kann, kommt es bei Abbruch der Reaktion zwangsläufig zur Abspaltung des Vinyl- oder Allylrestes, wobei im zweiten Fall das Nebenprodukt **NP** gebildet wird. Die in den durchgeführten Versuchen beobachtete erhöhte Nebenprodukt-Bildung mit reaktiveren Vinyl-Nucleophilen wie Vinyl-Lithium legt nahe, dass die At-Komplexe **Z-1** oder **Z-2** signifikant für die Bildung des Nebenproduktes verantwortlich sind.

Insgesamt lassen sich bei den Modellversuchen bezüglich der Nebenprodukt-Bildung verschiedene Abhängigkeiten von den Reaktionsbedingungen erkennen. Zunächst wird deutlich, dass mit steigender Reaktivität des eingesetzten Nucleophils ($\text{VinylMgBr} < \text{VinylMgCl} < \text{Vinyl-Li}$) der Anteil an Nebenprodukt ebenfalls steigt. Weiterhin führt die Zugabe von ZnCl_2 zu einer verringerten Bildung des Nebenproduktes bei gleichzeitiger Herabsenkung der Reaktionsgeschwindigkeit. Als mögliche Ursache lässt sich einerseits die Vorkoordination des ZnCl_2 an den Boronsäureester und entsprechende Komplexbildung vermuten, die durch konformative, sterische oder elektronische Einflüsse die Nebenproduktbildung unterdrücken könnte. Andererseits gilt es zu berücksichtigen, dass durch die Zugabe von ZnCl_2 bei Verwendung von Grignardreagenzien auch das entsprechende Zinkorganyl gebildet wird, welches selbst wiederum eine geringere Nucleophilie aufweist.^[170] Weiterhin zeigt sich, dass eine Reaktionsführung bei tiefen Temperaturen wie beispielsweise -78°C ebenfalls zu höherer Selektivität zugunsten des gewünschten Produktes führt. Wie sich in weiteren Versuchen zeigte, gilt es dabei zu berücksichtigen, dass einige der erhaltenen Allylboronsäureester in der Reaktionslösung bei Temperaturen über 0°C nur bedingt stabil sind und sich insbesondere bei langen Reaktionszeiten zersetzen können.

4.1.2 Matteson-Homologisierungen mit einfachen Vinyl-Nukleophilen

Da aus den Voruntersuchungen bekannt war, dass die Nucleophilie des eingesetzten Metallorganyls im zweiten Schritt der Matteson-Homologisierung einer der Hauptfaktoren für die Bildung des Nebenproduktes ist, wurden die in Schema 54 gezeigten Reaktionen mit verschiedenen Vinylnucleophilen durchgeführt. Da die Lithium-Verbindungen eine zu hohe Reaktivität aufwiesen, wurde auf den Einsatz dieser für die weiteren Reaktionen vorerst verzichtet. Auch bei den Vinylgrignard-Verbindungen wurde das im Vergleich zu Vinylmagnesiumbromid deutlich reaktivere Vinylmagnesiumchlorid nicht verwendet. Da die Voruntersuchungen positive Ergebnisse bei der Verwendung von Zinkchlorid lieferten, wurde auch Vinylzink als Nucleophil untersucht. Dieses wurde durch Vorrühren von Vinylmagnesiumbromid mit $ZnCl_2$ erhalten und ohne nähere Charakterisierung eingesetzt. Sowohl bei Verwendung des Zinkorganyls als auch der Grignard-Reagenzien wurden die Boronsäureester zusätzlich mit einem Äquivalent Zinkchlorid vorgelegt.



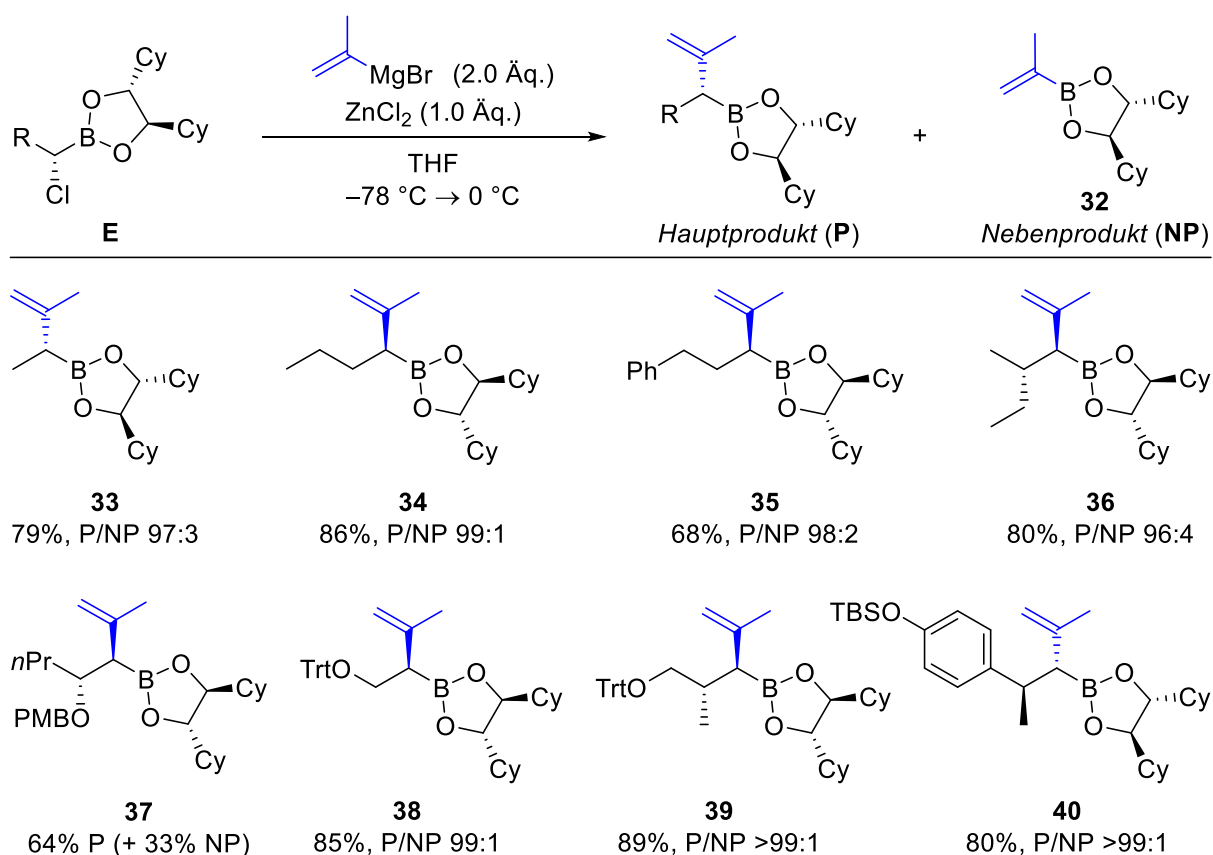
Schema 54: Matteson-Homologisierungen mit Vinyl-Grignard und Vinyl-Zink Nucleophilen.

Im Fall des einfachen Methyl-Substrates **25** zeigte die Verwendung des Zinkorganyls bereits eine erhebliche Verbesserung bezüglich der Nebenproduktbildung. Obwohl die Ausbeute mit 58% moderat ist, wurde die Menge an gebildetem Nebenprodukt auf lediglich 10% reduziert. Auch im Falle des bereits für die Voruntersuchungen genutzten Phenylethyl-Substrates **23** wurde sowohl bezüglich der Ausbeute als auch Selektivität mit dem Zinkorganyl das beste Ergebnis erreicht. Im Fall der β -verzweigten α -Chlorboronsäureester (**26**, **27**) zeigte sich jedoch, dass eine Herabsenkung der Nucleophilie nicht mehr notwendig und sogar kontraproduktiv ist, dort lieferte die Verwendung von Vinylmagnesiumbromid das bessere Ergebnis. Im Fall des sterisch anspruchsvollen Trityloxyderivates **28**, dass durch den Alkoxy-Substituent zusätzlich deaktiviert wird,^[58] wurde mit dem Zinkorganyl kein Umsatz erzielt. Mit dem Grignard-Reagenz hingegen wurde eine gute Ausbeute (85%) und Selektivität ermöglicht. Die Vermutung, dass mit sterischem Anspruch und höherem Substitutionsgrad der Alkylkette die Problematik der Nebenproduktbildung abnimmt, bestätigte sich bei den weiteren

Versuchen (**29–31**). Im Fall der Verbindung **31** konnte so eine Ausbeute von bis zu 90% erhalten werden, wobei auch in der Rohlösung keinerlei Nebenproduktbildung festgestellt wurde.

4.1.3 Matteson-Homologisierungen mit substituierten Vinyl-Nukleophilen

Da bei der Einführung des unsubstituierten Vinylrestes in der Matteson-Homologisierung abhängig vom verwendeten Boronsäureester mäßige bis sehr gute Ergebnisse erzielt wurden, bestand der nächste Schritt in der Untersuchung eines substituierten Vinylrestes. Dazu wurde Isopropenylmagnesiumbromid als Nukleophil gewählt, da somit die Einführung eines Methylsubstituierten Vinylrestes untersucht werden konnte. Als Ausgangsmaterialien wurden die entsprechenden α -Chlorboronsäureester in Kombination mit einem Äquivalent ZnCl_2 umgesetzt, wobei die Zugabe der Nucleophilösung bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ erfolgte und die Reaktionslösungen nur bis $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt wurden. Die Ergebnisse sind in Schema 55 zusammengefasst.

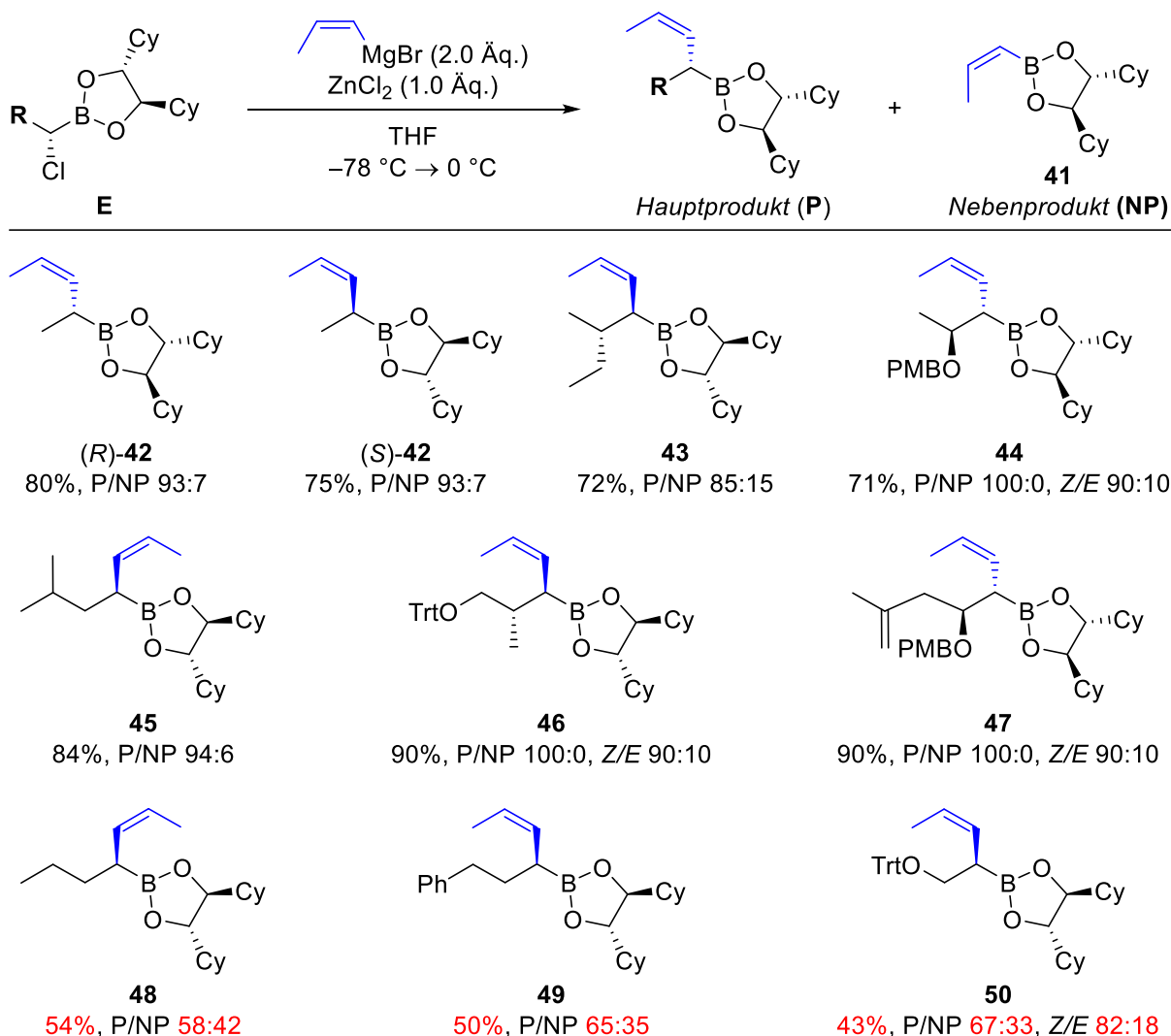


Schema 55: Matteson-Homologisierungen mit *iso*-Propenylmagnesiumbromid.

Bereits anhand des einfachen Methylsubstrates **33** zeigte sich deutlich der Einfluss der zusätzlichen Methylgruppe im Nucleophil im Vergleich zum unsubstituierten Vinylgrignard (vgl. Abschnitt 4.1.2). Hier wurde eine gute Ausbeute von 79% bei einem geringen Nebenproduktanteil von 3% erreicht, ohne dass die Nucleophilie des Grignard-Reagenzes durch zusätzliches ZnCl_2 herabgesenkt werden musste. Auch bei den weiteren Substraten (**34–40**) konnten gute Ausbeuten bei geringen Nebenproduktanteilen von 1–4% erreicht werden. Eine Ausnahme hiervon stellt lediglich das Substrat **37** dar, bei dem mit 33% Nebenprodukt eine deutlich schlechtere Selektivität vorlag. Die Besonderheit hierbei stellt der β -Alkoxyrest dar, der durch den zusätzlichen Sauerstoff ebenfalls an der Komplexierung des ZnCl_2 beteiligt sein könnte und somit offensichtlich zu Problemen führt. Allgemein handelt es sich bei Boronsäureestern mit vergleichbaren β -Alkoxy-Substitutionsmustern um Substrate,

die zu Problemen wie längerer Reaktionszeit, geringerer Selektivität oder unvollständigem Umsatz führen können. Im Fall der Nebenproduktbildung erweist sich der zusätzliche Sauerstoff dabei jedoch auch als Vorteil, da durch den höheren Polaritätsunterschied von Produkt und Nebenprodukt diese relativ einfach getrennt werden können.

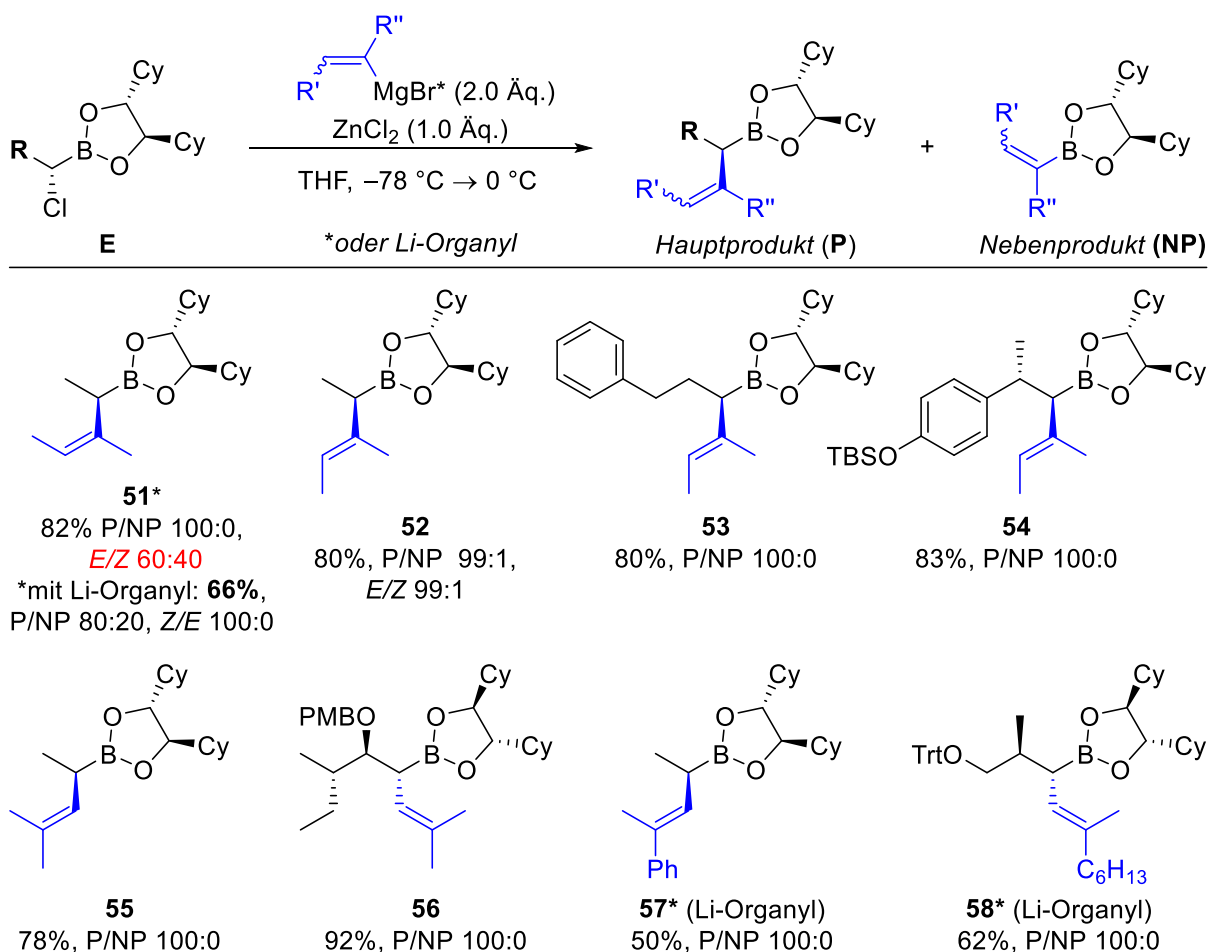
Als weiteres substituiertes Vinyl-Nukleophil wurde *Z*-Propenylmagnesiumbromid untersucht. Dieses wurde als klassisches Grignard-Reagenz aus *Z*-Propenylbromid und Magnesium in THF durch Erwärmen auf 40 °C für 1 h hergestellt. Da bei längerer Lagerung von *Z*-Propenylbromid bei Temperaturen >0 °C eine *E/Z*-Isomerisierung stattfindet, wurde ebenfalls untersucht, ob es unter den Bedingungen der Grignard-Herstellung zur Isomerisierung kommt. Dabei wurde festgestellt, dass in THF-*d*₈ in Abwesenheit von Magnesium keine Isomerisierung auch nach längerer Zeit bei Temperaturen von 40 °C auftritt. Wie die in Schema 56 zusammengefassten Ergebnisse der Matteson-Homologisierung jedoch zeigen, wurde in vielen der Produkte ein *Z/E*-Verhältnis von 90:10 festgestellt, was nahelegt, dass in Anwesenheit von Magnesium unter den verwendeten Bedingungen eine entsprechende Isomerisierung auftritt. Im Fall der Substrate, bei denen kein *Z/E*-Verhältnis angegeben ist, wurde kein Isomer im ¹H-NMR-Spektrum festgestellt. Aufgrund möglicher überlagerter Signale ist das Vorhandensein des *E*-Isomers jedoch nicht vollkommen auszuschließen.



Schema 56: Matteson-Homologisierungen mit *Z*-Propenylmagnesiumbromid.

Unabhängig von der Problematik der Doppelbindungsisomere, die auf das Grignardreagenz an sich zurückzuführen ist, wurde bei den Matteson-Homologisierungen erneut die Bildung des entsprechenden Nebenproduktes (**41**) in geringen Anteilen beobachtet. Bei den beiden Enantiomeren des Methylsubstrates **42** handelt es sich um bekannte Verbindungen, die von Hoffmann *et al.* bereits erfolgreich in diversen Allylierungsreaktionen eingesetzt wurden (siehe Abschnitt 2.1.3, Verbindung **DM**) und daher in der Literatur oftmals als „Hoffmanns Boronat“ bezeichnet werden.^[171,172] Während der Großteil der untersuchten Substrate gute Ergebnisse lieferte (**42–47**), bei denen die Nebenproduktbildung teilweise sogar komplett unterdrückt wurde, gab es auch solche, bei denen erhebliche Mengen an Nebenprodukt gebildet wurden (**48–50**). In diesen Fällen resultierte dadurch eine deutlich geringere Ausbeute. Auch wenn sich die Tendenz einer geringeren Nebenproduktbildung bei höherem sterischem Anspruch in β -Position noch teilweise erkennen lässt, so scheint diesbezüglich die Einführung des Z-Propenyl-Nucleophils deutlich unvorhersehbarer zu verlaufen.

Als nächster Schritt in der Untersuchung substituierter Vinylnucleophile wurde die Reaktion mit diversen mehrfach substituierten Vinylgrignard- bzw. Vinylolithium-Reagenzien untersucht (Schema 57). Dabei wurde als Grignard-Reagenz entweder das kommerziell erhältliche 1-Methyl-1-propenylmagnesiumbromid verwendet (Substrate **52–54**) oder aus dem entsprechenden Vinylbromid und Magnesium das Grignard-Reagenz erhalten (Substrate **51, 55, 56**). Für Substrat **58** wurde für das Nucleophil zunächst eine Carbozirkonierung^[173,174] von 1-Oktin mittels $ZrCp_2Cl_2/AlMe_3$ gefolgt von einer Iodierung und Umwandlung in das Lithium-Organyl durchgeführt. Diese Reaktionssequenz lässt sich generell anwenden, um aus endständigen Alkinen hochinteressante Vinyl-Nucleophile zu erhalten.



Schema 57: Matteson-Homologisierungen mit diversen substituierten Vinyl-Nucleophilen.

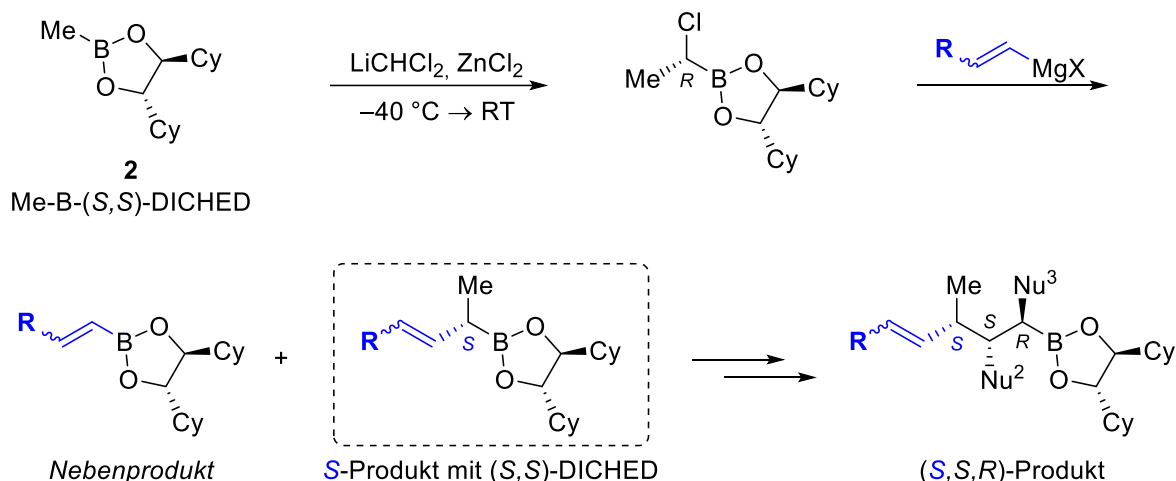
Im Fall des Methylsubstrates **51** wurde bei Verwendung des aus (*Z*)-2-Brombut-2-en erhaltenen Grignard-Reagenzes eine gute Ausbeute von 82% ohne Bildung des Nebenproduktes erzielt. Jedoch wurde ebenfalls eine Isomerisierung der Doppelbindung beobachtet, wodurch das Produkt als *E/Z*-Isomerengemisch im Verhältnis von 60:40 erhalten wurde. Das Problem konnte unter Verwendung des Lithiumorganyls (erhalten aus (*Z*)-2-Brom-2-buten und elementarem Lithium) umgangen werden, allerdings resultierte aus der erhöhten Nukleophilie wie erwartet eine höhere Nebenproduktbildung (20%), so dass die Ausbeute des gewünschten Produktes **51** auf 66% fiel. Bei der Verwendung des *E*-Isomers des Nukleophils (1-Methyl-1-propenylmagnesiumbromid) kam es hingegen zu keiner signifikanten Isomerisierung oder Nebenproduktbildung, so dass die entsprechenden Verbindungen **52–55** in guten Ausbeuten (80–83%) erhalten wurden. Die Verwendung des endständig dimethylierten Nukleophils verlief ebenfalls erfolgreich und lieferte sogar im Fall des β -Alkoxyderivates **56** eine sehr gute Ausbeute von 92%. Mit dem aus 2-Methylstyrylbromid und *tert*-Butyllithium erhaltenen Lithiumorganyl wurde das Substrat **57** in einer mäßigen Ausbeute von 50% erhalten, die Reaktion verlief jedoch selektiv und ohne Nebenproduktbildung. Interessanterweise erfolgte unter Einsatz von Styrylmagnesiumbromid keine derartige Reaktion (nicht gezeigt), so dass es ohne die zusätzliche Methylgruppe am Nukleophil zur vollständigen Zersetzung kam. Auch der Einsatz des nach Carbozirkonierung/Iodierung/Lithiierung erhaltenen Nukleophils lieferte das Substrat **58** in einer akzeptablen Ausbeute von 62% ohne Nebenprodukte. Im Fall der Verbindungen **57** und **58** wäre für zukünftige Untersuchungen ebenfalls die Verwendung der entsprechenden Magnesium-Nukleophile interessant. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass im Gegensatz zum hochselektiven Prozess des Halogen-Lithium-Austausches die Generierung des Grignard-Reagenzes aus derartigen Vinylhalogeniden oftmals mit einer Isomerisierung der Doppelbindung einhergeht (vergleiche Substrat **51**).

4.1.4 Variation der Reaktionssequenz zum Erhalt inverser Stereozentren

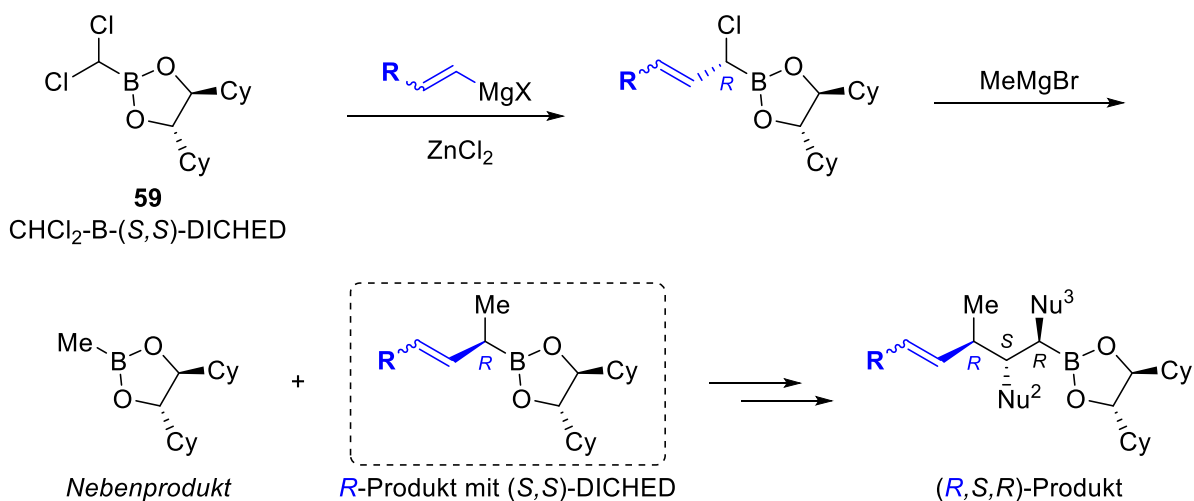
Bei der Matteson-Homologisierung wird üblicherweise ausgehend von einem Boronsäureester im ersten Schritt mit Dichlormethylithium formal eine Methylenechlorid-Einheit in die Alkylkette des Boronsäureesters in α -Position eingebaut. Nach der weiteren Umsetzung mit einem Nukleophil wird ein α -verzweigter Boronsäureester erhalten, dessen α -Kohlenstoff die ursprüngliche Alkylkette sowie den neuen Nukleophil-Rest aufweist. Dieser chirale Kohlenstoff weist eine Konfiguration auf, die durch die Konfiguration des DICHD-Auxiliars gesteuert wird (vergleiche Abschnitt 2.1.1). So wird wie in Schema 58 (A) gezeigt aus dem Methyl-Boronsäureester **2** mit (*S,S*)-DICHD nach beiden Schritten der Homologisierung das α -(*S*)-Produkt erhalten. Weitere Homologisierungen führen zu einer 1,2-*anti*- bzw. 1,3-*syn*-Konfiguration der eingeführten Reste.

Muss nun ein Stereozentrum mit Konfiguration entgegen dieser Abfolge eingeführt werden, so besteht der große Nachteil der Matteson-Homologisierung darin, dass dazu das DICHD-Auxiliar durch das entsprechende Enantiomer ersetzt werden muss. Liegt jedoch ausschließlich das erste einzuführende Stereozentrum in der bezüglich der Standard-Sequenz unerwünschten Konfiguration vor, so gibt es eine alternative Vorgehensweise, die in der Literatur bislang wenig Beachtung findet. Bereits 1984 wurde von Matteson *et al.* im Rahmen der Untersuchung C_2 -symmetrischer Diole erkannt, dass Dichlormethyl-Boronsäureester mit geeigneten Auxiliaren durch Umsetzung mit Nukleophilen ebenso zu den α -Chlorboronsäureestern führen wie die Homologisierung von Alkylboronsäureestern mit LiCHCl_2 .^[175] Ob diese Methode wie in Schema 58 (B) zusammengefasst ebenfalls bei der Matteson-Homologisierung mit Vinyl-Nukleophilen anwendbar ist, wurde im Folgenden untersucht.

A) Konventionelle Matteson-Homologisierungs-Sequenz

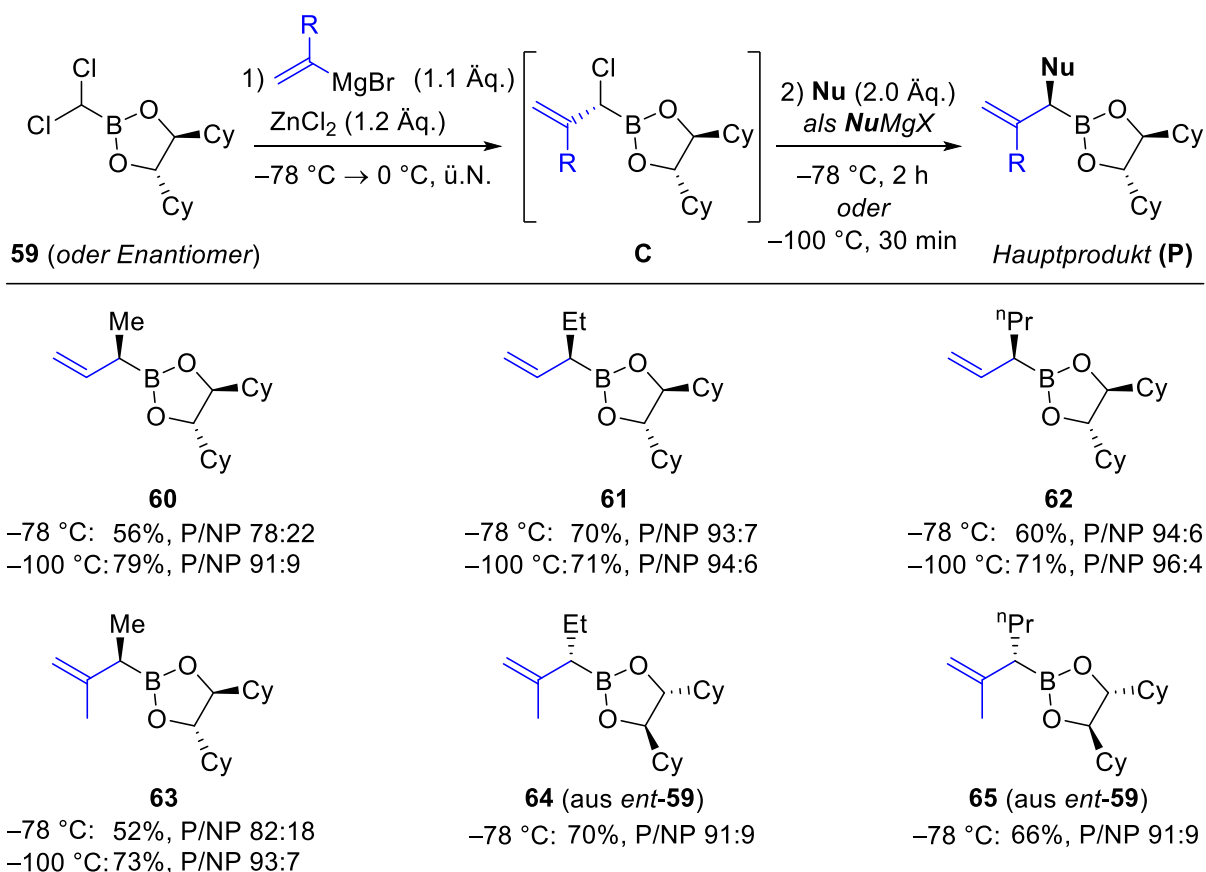


B) Alternative Matteson-Homologisierungs-Sequenz



Schema 58: A) Konventionelle und B) Alternative Matteson-Homologisierungs-Sequenz zum Aufbau chiraler Boronsäureester.

Die Methode basiert auf der Verwendung des Dichlormethyl-Boronsäureesters **59** als Startmaterial. Dabei wird im ersten Schritt das ursprüngliche Nukleophil eingeführt, so dass ein α -Chlorboronsäureester mit definierter Konfiguration entsteht. Im zweiten Schritt kann nun ein alternatives Nukleophil eingesetzt werden, so dass erneut der α -verzweigte Boronsäureester entsteht. Wird dort ein Nukleophil gewählt, welches als Rest die Alkylkette des ursprünglichen Boronsäureesters aus Teil A) überträgt, so entsteht insgesamt das Diastereomer, welches am α -Kohlenstoff die inverse Konfiguration aufweist. Formal gesehen liegt also mit dem Dichlormethyl-Substrat **59** eine Ausgangsverbindung vor, die eine Einführung zweier Reste in beliebiger Reihenfolge ermöglicht und je nach gewählter Reihenfolge das α -(R)- oder das α -(S)-Diastereomer liefert. Um dies mit Vinyl-Nukleophilen zu erreichen, wurden entsprechende Reaktionen unter Optimierung der Menge an Nukleophil und Reaktionstemperatur durchgeführt. Die Ergebnisse unter optimierten Bedingungen sind in Schema 59 zusammengefasst.



Schema 59: Alternative Matteson-Homologisierungs-Sequenz zum Aufbau unterschiedlicher Allylboronsäureester.

Zunächst wurde festgestellt, dass der Einsatz von Vinylgrignard-Reagenzien im leichten Überschuss in Anwesenheit von ZnCl_2 sauber zur Bildung des entsprechenden α -Chlorboronsäureesters **C** führte, wenn die Zugabe bei -78 °C erfolgte und die Reaktionstemperatur 0 °C nicht überstieg. Da der gebildete α -Chlorboronsäureester **C** nur eine bedingte Stabilität aufweist, kam es bei höheren Temperaturen zur Zersetzung des gebildeten Zwischenproduktes. Interessanterweise kam es trotz leichtem Überschuss von 1.1 Äquivalenten des Nucleophils im ersten Schritt nicht zu einem erneuten Angriff, so dass kein Divinyl-Nebenprodukt erhalten wurde. Der α -Chlorboronsäureester **C** lässt sich ebenso durch Homologisierung des entsprechenden Vinylboronsäureesters mit LiCHCl_2 erhalten. Mit dem Dichlormethyl-Substrat **59** liegt jedoch eine allgemein einsetzbare Ausgangsverbindung vor, die den Zugang zu beliebigen α -Chlorboronsäureestern mit geringem synthetischem Aufwand ermöglicht.

Als deutlich problematischer erwies sich der zweite Schritt der Homologisierung, bei dem Methyl-, Ethyl- oder Propylgrignard-Reagenzien eingesetzt wurden. Dort kam es erneut zur Bildung des bekannten Nebenproduktes aus Verknüpfung von Nucleophil-Rest und DICHED-Boronsäureester. Eine genauere Analyse des Reaktionsverlaufes in Abhängigkeit von der Temperatur zeigte, dass im zweiten Schritt der Angriff des Nucleophils inklusive der folgenden 1,2-Umlagerung überraschend schnell ablief. So wurde bei -78 °C nach 2 Stunden² und bei -100 °C nach 30 min bereits vollständiger Umsatz beobachtet. Durch die Zugabe des Nucleophils bei tiefer Temperatur und Abbrechen der Reaktion nach 30 min konnte insbesondere bei den Methyl-Substraten **60** und **63** der Anteil an Nebenprodukt herabgesenkt werden, so dass in allen untersuchten Fällen (**60–65**) unter optimierten Bedingungen weniger als 10% Nebenprodukt gebildet wurden.

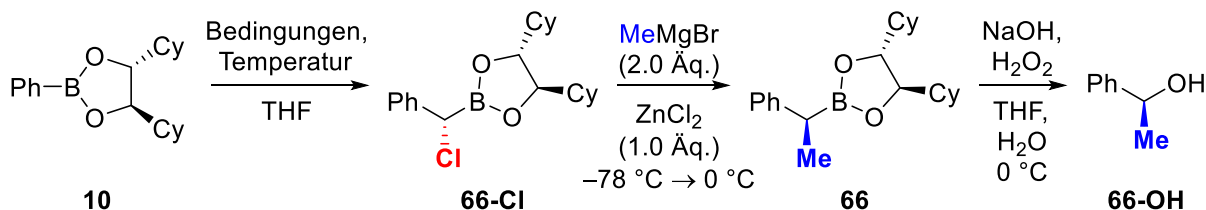
² Zeitpunkt der Reaktionskontrolle; vollständiger Umsatz ist bereits früher zu erwarten.

Eine Einführung von Alkoxy-Nukleophilen wie LiOMe oder NaOPMB im zweiten Schritt der Reaktion war jedoch nicht möglich. Diese deutlich schwächeren Nukleophile reagieren erst bei Temperaturen über 0 °C. Wie schon von Matteson *et al.* festgestellt wurde,^[40] findet auch die 1,2-Umlagerung von Alkoxy-Resten deutlich langsamer als im Fall der entsprechenden Kohlenstoff-Reste statt. Da sich die untersuchten α -Chlorboronsäureester **C** jedoch bei Temperaturen über 0 °C zersetzen, konnten in entsprechenden Versuchen keine Produkte erhalten werden.

4.1.5 Matteson-Homologisierungen mit Arylboronsäureestern

Nach der erfolgreichen Untersuchung und Anwendung von Vinyl-Nukleophilen als C_{sp^2} -Nukleophile in der Matteson-Homologisierung bietet sich ebenso eine Untersuchung von Arylboronsäureestern als C_{sp^2} -Boronsäureester an. Insbesondere durch die 1979–1981 entwickelte Suzuki-Miyaura-Kupplung^[9,10] und ihre breite Anwendung in der pharmazeutischen Industrie und Forschung^[176,177] steht heute eine breite Auswahl an kommerziell erhältlichen aromatischen Boronsäuren und -estern zur Verfügung.^[178]

Wie schon bei der Matteson-Homologisierung mit Vinyl-Nukleophilen findet die Matteson-Homologisierung mit Arylboronsäureestern in der Literatur vergleichsweise wenig Beachtung. Einer der Gründe dafür ist die schon früh von Matteson^[83] *et al.* berichtete erhöhte Epimerisierung von benzylichen α -Chlorboronsäureestern in der Gegenwart von LiCl (vergleiche Abschnitt 2.1.3, Schema 24). So wurde in der Matteson-Homologisierung mit Pinandiol als chiraalem Auxiliar von Brown^[84] *et al.* zur Synthese von (*S*)-1-Phenyl-1-ethanol ein Enantiomerenüberschuss von lediglich 88% erreicht. Auch mit alternativen Auxiliaren wie beispielsweise einem von Kabalka *et al.* eingesetzten Mannitol-Derivat wurden bei der Matteson-Homologisierung solcher aromatischer Boronsäureester geringere *ee*-Werte und Ausbeuten als mit aliphatischen Boronsäureestern erzielt.^[85] Zur Untersuchung, inwiefern sich Arylboronsäureester mit dem DICHD-Auxiliar in der Matteson-Homologisierung einsetzen lassen, wurden die in Tabelle 3 zusammengefassten Reaktionen mit dem einfachen Phenylboronsäureester **10** durchgeführt.

Tab. 3: Untersuchung der Matteson-Homologisierung des Phenylboronsäureesters **10**.

Eintrag	Bedingungen (Äq.)	Temperatur	66-Cl isoliert	P/NP ^{a)}	Ausbeute 66	ee 66-OH
1	LDA (1.25), CH ₂ Cl ₂ (3.0), ZnCl ₂ (2.0)	-40 °C – 0 °C	ja	90:10	50%	30%
2	LDA (1.25), CH ₂ Cl ₂ (3.0), ZnCl ₂ (2.0)	-40 °C – 0 °C	nein	98:2	80%	84%
3	<i>n</i> -BuLi (1.05), CH ₂ Cl ₂ (1.7), ZnCl ₂ (1.0)	-100 °C – 0 °C	nein	93:7	74%	95.3%

^{a)} Nebenprodukt (NP) = (*R,R*)-DICHD-Methylboronsäureester (*ent*-**2**).

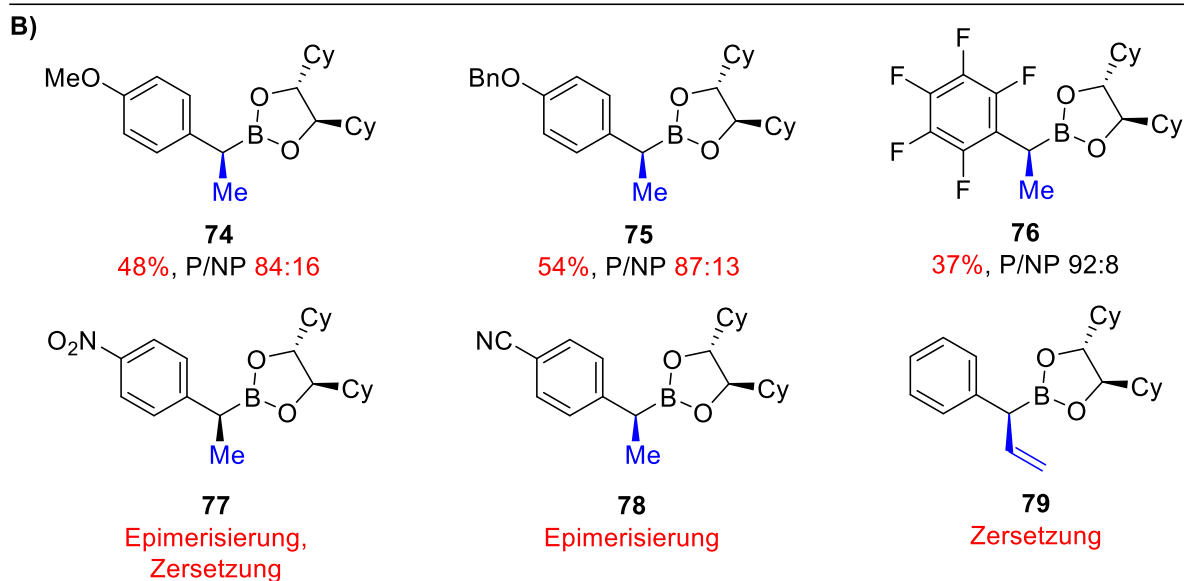
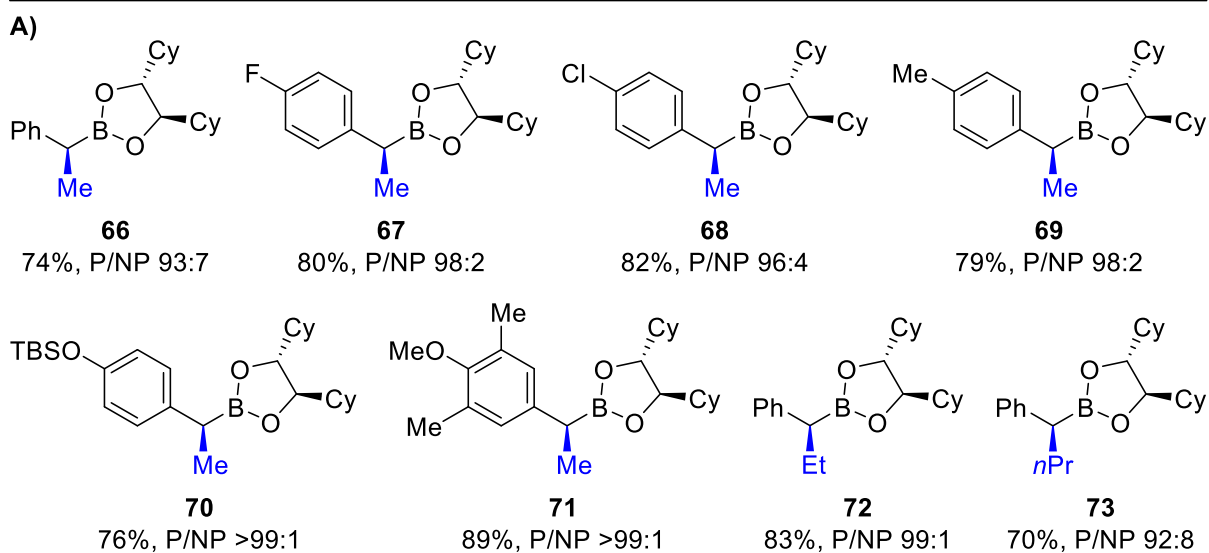
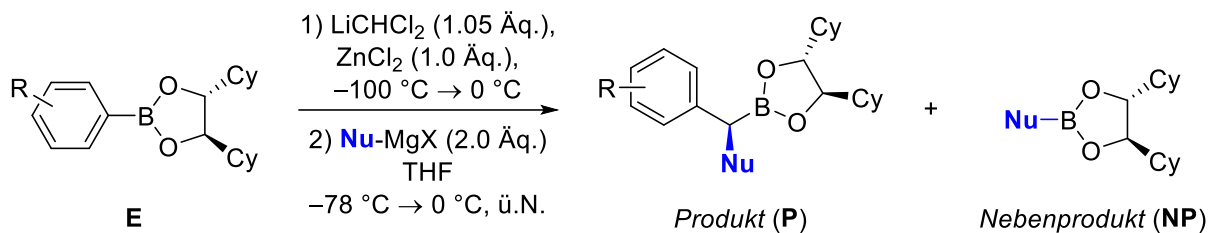
Zunächst wurde dazu die Variante der Matteson-Homologisierung verwendet, bei der die Erzeugung des Dichlormethylolithiums durch LDA und CH₂Cl₂ bei -40 °C stattfindet. Wurde die Reaktionslösung daraufhin unter den üblichen Bedingungen weiter gerührt, d.h. insbesondere bis auf Raumtemperatur erwärmt, so wurde bereits signifikante Zersetzung des α -Chlorboronsäureesters **66-Cl** zu Benzaldehyd festgestellt (nicht gezeigt) und die Reaktion daraufhin abgebrochen. Eine Anpassung der Bedingungen durch Erwärmung auf maximal 0 °C erlaubte die Isolation des α -Chlorboronsäureesters **66-Cl**, der unmittelbar darauf weiter umgesetzt wurde (Eintrag 1). Die Einführung des Methylrestes zum Substrat **66** gelang dabei lediglich in einer Ausbeute von 50% und führte weiterhin zur Bildung des Methylboronsäureester-Nebenproduktes (*ent*-**2**) in Höhe von 10%. Das Hauptproblem jedoch zeigte sich nach oxidativer Abspaltung des Boronsäureesters zum Alkohol **66-OH**, welcher lediglich mit einem Enantiomerenüberschuss von 30% erhalten wurde.

Eine deutliche Verbesserung wurde dadurch erreicht, dass der α -Chlorboronsäureester **66-Cl** nicht isoliert wurde, sondern das Nukleophil direkt zur Reaktionslösung nach Abkühlen von 0 °C auf -78 °C bei tiefer Temperatur zugegeben wurde (Eintrag 2). Dadurch wurde die Nebenproduktbildung aufgrund des höheren Zinkchlorid-Anteils größtenteils unterdrückt und die Ausbeute auf 80% gesteigert. Der *ee*-Wert des entsprechenden Alkohols **66-OH** war mit 84% jedoch für eine Matteson-Homologisierung noch sehr niedrig. Auch wenn die Stereoselektivität damit im Bereich der mit Pinandiol als Auxiliar erzielten Ergebnisse liegt, so ist bei Verwendung des DICHD-Auxiliars durch die in Abschnitt 2.1.1 beschriebene doppelte Stereodifferenzierung eine höhere Selektivität zu erwarten.

Zur weiteren Optimierung wurde die Methode zur Erzeugung des Dichlormethylolithiums nochmals angepasst. Dabei wurde *n*-BuLi statt LDA bei einer deutlich tieferen Temperatur von -100 °C verwendet (Eintrag 3). Die dabei erzielte Ausbeute von 74% und das Produkt/Nebenprodukt-Verhältnis von 93:7 sind geringfügig niedriger als im Fall der LDA-Methode. Es zeigt sich jedoch, dass die Stereoselektivität mit einem *ee*-Wert des Alkohols **66-OH** von 95.3% deutlich besser ist und die *n*-BuLi/-100 °C-Methode somit für die Matteson-Homologisierung von Arylboronsäureestern besser geeignet ist. Hierbei gilt es zu beachten, dass im Gegensatz zur LDA/-40 °C-Methode nicht nur eine geringere Temperatur vorliegt, sondern auch keine potentiell störenden Verbindungen wie DIPA

entstehen. Aufgrund des bei der LDA-Verwendung entstehenden Diisopropylamins muss weiterhin ein zusätzliches Äquivalent ZnCl_2 verwendet werden, welches ebenfalls eine Epimerisierung begünstigen kann.^[83]

Mit den optimierten Bedingungen wurde die in Schema 60 zusammengefassten Matteson-Homologisierungen mit verschiedenen substituierten Arylboronsäureestern und Alkyl-Nukleophilen durchgeführt. Dabei wurden aufgrund der erhöhten Epimerisierungsanfälligkeit der entstehenden benzylichen α -Chlorboronsäureester diese nicht isoliert, sondern direkt mit dem entsprechenden Nukleophil weiter umgesetzt. Der vollständige Umsatz zu den α -Chlorboronsäureestern wurde in der Regel mit dem Erwärmen des Kältebades auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erreicht (ca. 6–8 h).

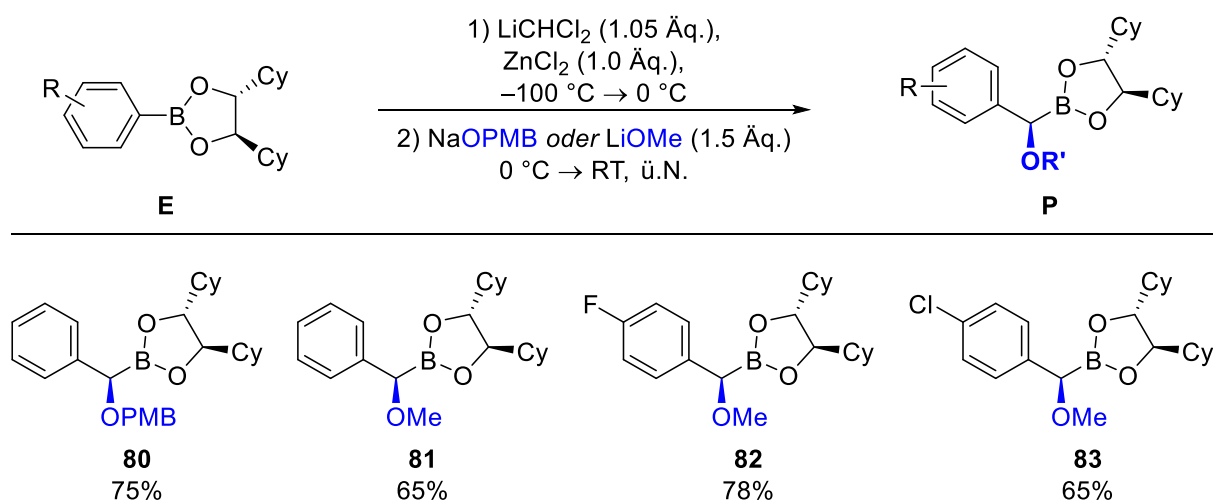


Schema 60: **A)** Matteson-Homologisierungen verschiedener Arylboronsäureester (**66–73**) und **B)** Limitierungen im Substratspektrum der Arylboronsäureester (**74–79**).

Unter Verwendung von Methylmagnesiumbromid als Nukleophil gelang die Herstellung verschiedener α -methylierter Benzylboronsäureester in guten Ausbeuten. Dabei konnten sowohl halogenierte (**67**, **68**) als auch methylierte Aromaten (**69**) eingesetzt werden. Elektronenreiche Aromaten (**70**, **71**) wurden ebenfalls toleriert. Die *ee*-Werte der entsprechenden Alkohole, welche nach oxidativer Abspaltung der Boronsäureester erhalten wurden, lagen im Fall der Methyl-Substrate **66–71** zwischen 94.4–98.8% (für Details siehe Kapitel 5, Experimenteller Teil). Bei den in Schema 60 (B) gezeigten aromatischen Boronsäureestern mit Methoxy- und Benzyloxy-Substituenten **74** und **75** handelt es sich jedoch um elektronenreiche Aromaten, die nur mäßige Ausbeute und erhöhte Nebenproduktbildung lieferten. Hier lässt sich vermuten, dass es neben elektronischen Effekten zu einer zusätzlichen, störenden Koordination über die Sauerstoff-Substituenten kommt. Wurden sterisch anspruchsvolle Schutzgruppen wie die TBS-Gruppe in Substrat **70** oder benachbarte Methylgruppen wie in Substrat **71** eingesetzt, so wurden deutlich bessere Ergebnisse erzielt. Wie die Substrate **72** und **73** zeigen, lassen sich auch Ethyl- oder *n*-Propyl-Reste einführen.

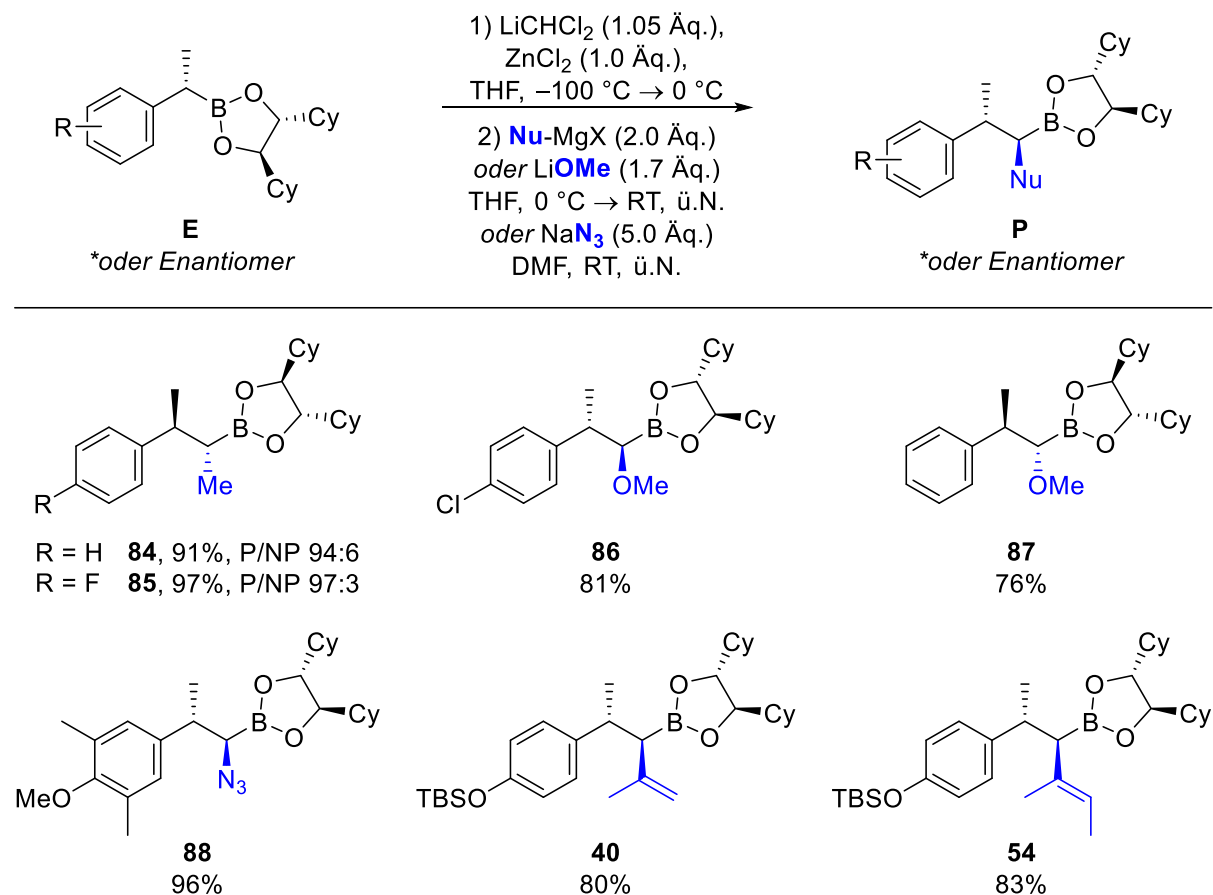
Wurden stark elektronenarme Aromaten wie im Fall des Nitro- oder Cyano-Derivates **77** bzw. **78** verwendet, so ließ sich bereits auf der Stufe der entsprechenden α -Chlorboronsäureester eine vollständige Epimerisierung beobachten, so dass diese Substrate nicht geeignet sind. Ebenfalls problematisch ist die Kombination der Arylboronsäureester mit Vinyl-Nukleophilen. Wie am Beispiel des Vinyl-Substrats **79** untersucht wurde, konnten hierbei keine signifikanten Mengen an Produkt beobachtet oder isoliert werden. Mit dem perfluorierten Arylsubstrat **76** wurde mit 37% nur eine geringe Ausbeute erzielt, welche möglicherweise auf Löslichkeitsprobleme und Epimerisierung zurückzuführen ist.

Wie in Schema 61 gezeigt, lassen sich auch Alkoholate als Nukleophile in der Matteson-Homologisierung von Arylboronsäureestern einsetzen, jedoch mit geringeren Ausbeuten (65–78%). Bereits bei der Betrachtung der Rohlösungen mittels NMR-Spektroskopie fällt dabei auf, dass erhöhte Mengen der entsprechenden aromatischen Aldehyde als Spaltprodukte der Boronsäureester gebildet werden. Weiterhin wurde festgestellt, dass die entstehenden benzylichen α -Alkoxyboronsäureester (**80–83**) derart instabil sind, dass diese schon bei Lagerung unter $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ und Luftausschluss bereits nach kurzer Zeit signifikanten Zerfall zeigen. Aufgrund der Instabilität konnten diese Boronsäureester daher auch nicht als Ausgangsmaterialien für weitere Matteson-Homologisierungen eingesetzt werden, was ihren synthetischen Nutzen deutlich einschränkt.



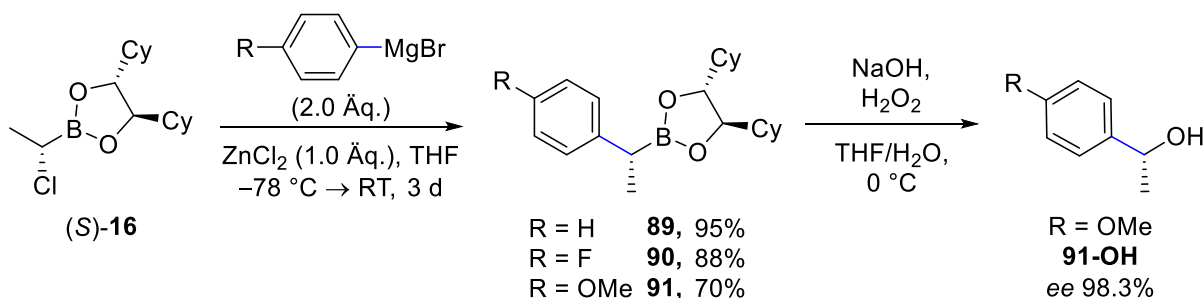
Schema 61: Matteson-Homologisierungen von Arylboronsäureestern mit *O*-Nukleophilen.

Im Gegensatz zu den benzylichen α -Alkoxyboronsäureestern konnten die benzylichen α -Alkylboronsäureester problemlos für weitere Matteson-Homologisierungen verwendet werden (Schema 62). Dabei konnten in der zweiten Matteson-Homologisierung sowohl Alkyl- (**84**, **85**), Methoxy- (**86**, **87**), Azido-Reste (**88**) als auch substituierte Vinyl-Reste (**40**, **54**) erfolgreich eingeführt werden. Dadurch wird deutlich, dass die Problematik der Epimerisierung von α -Chlorboronsäureestern in der Homobenzyl-Position nicht mehr gegeben ist und somit auch nachfolgende Matteson-Homologisierungen problemlos möglich sein sollten.



Schema 62: Matteson-Homologisierungen von α -alkylierten Benzylboronsäureestern.

Eine weitere Möglichkeit zu den homologisierbaren, α -alkylierten Benzylboronsäureestern zu gelangen besteht in der Verwendung von Aryl-Nukleophilen. Wie in Schema 63 zusammengefasst, lassen sich durch Verwendung von Aryl-Grignard-Reagenzien die verschieden substituierten aromatischen Substrate **89–91** herstellen. Dabei zeigte sich, dass die Reaktion aufgrund der geringeren Nukleophilie der aromatischen Grignard-Reagenzien eine längere Reaktionszeit erfordert. Im Gegensatz zu den benzylichen α -Chlorboronsäureestern sind die hier eingesetzten aliphatischen α -Chlorboronsäureester (**16**) jedoch stabil und können somit als Ausgangsverbindung verwendet werden, ohne den vorherigen Homologisierungsschritt mehrfach durchführen zu müssen.

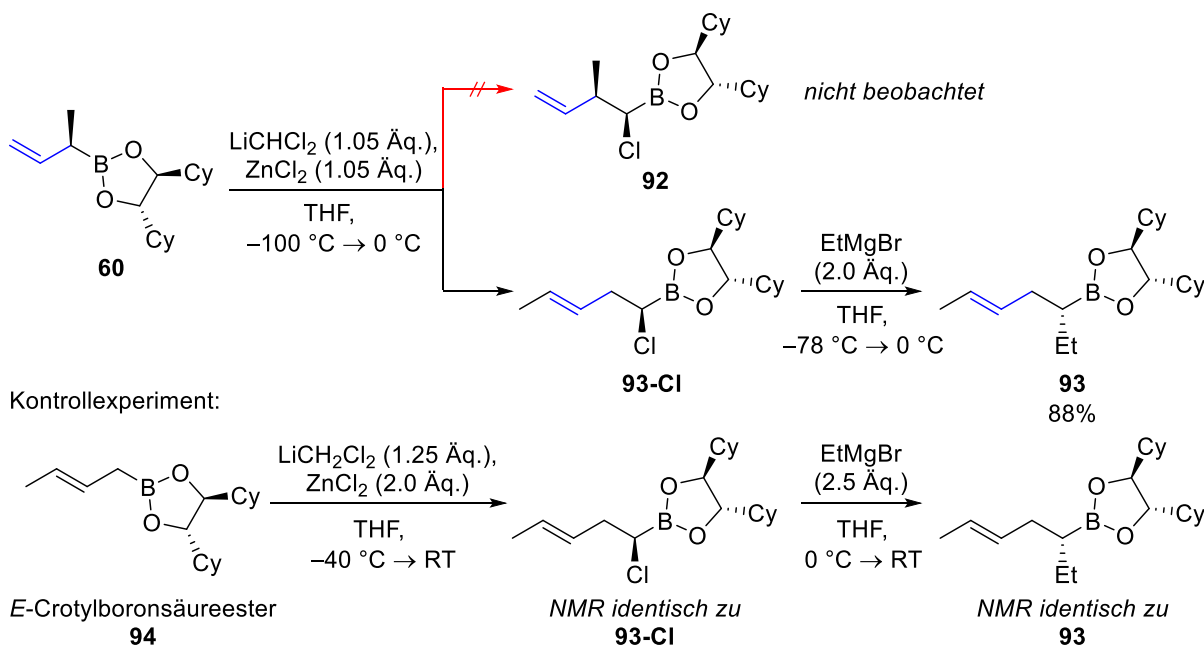


Schema 63: Matteson-Homologisierungen mit Aryl-Nucleophilen.

Ebenfalls gilt hierbei zu beachten, dass bei gleichem chiralem Auxiliar durch den formalen Austausch des mit dem Nucleophil eingeführten Restes und dem bereits im Boronsäureester vorhandenen Restes das inverse α -Stereozentrum erhalten wird. Wie im Fall des Anisol-Derivates **91** gezeigt, lassen sich dadurch ebenfalls Strukturen aufbauen, die in der Sequenz Arylboronsäureester–Alkylnucleophil zu deutlich schlechteren Ergebnissen führen (vergleiche Substrat **74**, Schema 60). Der hohe Enantiomerenüberschuss des entsprechenden Alkohols **91-OH** von 98.3% zeigt darüber hinaus, dass der Aufbau des α -Stereoentrums mit hoher Selektivität erfolgt.

4.1.6 Matteson-Homologisierungen der erhaltenen Allylboronsäureester

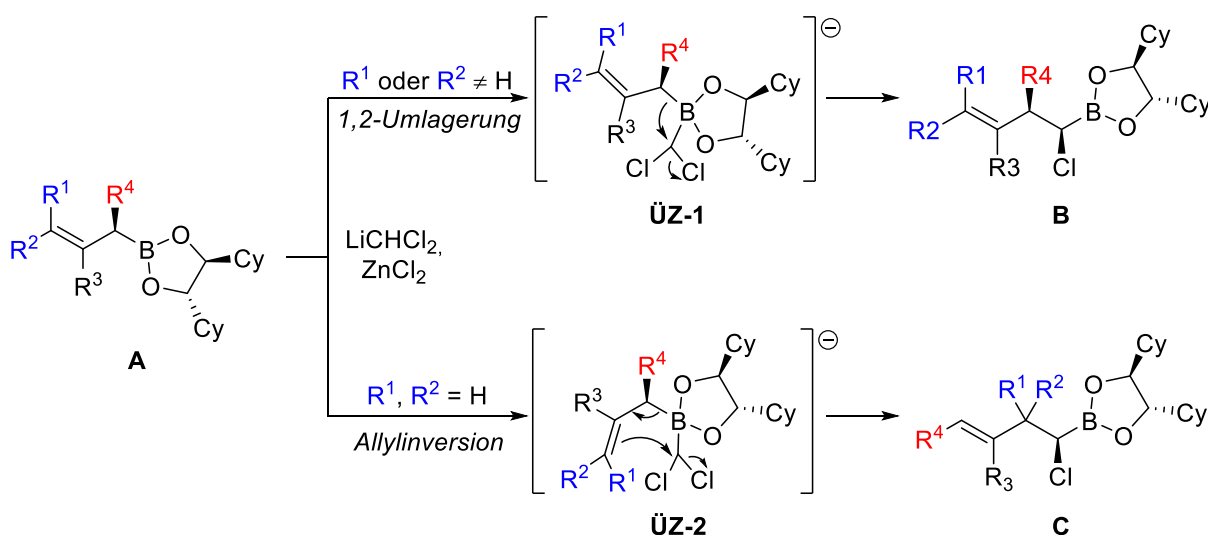
Werden in der Matteson-Homologisierung Vinyl-Nucleophile eingesetzt, so bilden sich als Produkte Allylboronsäureester. Auch wenn in der Literatur vereinzelt Matteson-Homologisierungen mit Vinyl-Nucleophilen beschrieben sind, so fällt jedoch auf, dass bis auf wenige Ausnahmen (siehe Abschnitt 2.1.3) keine nachfolgende Homologisierungen der erhaltenen Allylboronsäureester durchgeführt wurden. Einer der einfachsten chiralen Allylboronsäureester ist das Methyl-Substrat **60**. Um zu untersuchen, inwiefern sich dieser Allylboronsäureester auch in Homologisierungsreaktionen einsetzen lässt, wurden die in Schema 64 gezeigten Reaktionen durchgeführt.



Schema 64: Matteson-Homologisierung des Allylboronsäureesters **60** und Kontrollversuch³ zur Bestätigung des gebildeten Produktes **93**.

Bereits auf Stufe des α -Chlorboronsäureesters wurde dabei durch $^1\text{H-NMR}$ -Analyse festgestellt, dass es sich bei dem tatsächlich gebildeten Produkt nicht um die erwartete Verbindung **92** handelte. Der Umsatz wurde bereits bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ als vollständig festgestellt. Durch die nicht mehr vorhandene endständige Doppelbindung wurde die Struktur dabei als Verbindung **93-Cl** identifiziert, was durch NMR-spektroskopischen Vergleich mit dem α -Chlorboronsäureester erhalten aus der Homologisierung des *E*-Crotylboronsäureesters **94** bestätigt wurde.³ Im zweiten Schritt der Reaktion wurde die erhaltene Zwischenstufe **93-Cl** mit Ethylmagnesiumbromid umgesetzt und lieferte den entsprechenden Boronsäureester **93**, auch hier wieder identisch mit dem Produkt des *E*-Crotyl-Derivates.

Durch die Bildung der *E*-konfigurierten nicht-endständigen Doppelbindung im α -Chlorboronsäureester **93-Cl** wurde gefolgert, dass im ersten Schritt der Homologisierung keine klassische 1,2-Umlagerung, sondern eine Allylinversion abläuft (Schema 65). Da der *E*-Crotylboronsäureester **94** keine derartige Allylinversion zeigte, wurde zunächst grundsätzlich zwischen internen Doppelbindungen (R^1 oder $\text{R}^2 \neq \text{H}$) und endständig unsubstituierten Doppelbindungen (R^1 und $\text{R}^2 = \text{H}$) unterschieden. Somit ergeben sich für die Homologisierung von Allylboronsäureestern die beiden in Schema 65 gezeigten Reaktionswege.



Schema 65: Reaktionsmechanismus der klassischen 1,2-Umlagerung sowie Allylinversion bei der Matteson-Homologisierung von Allylboronsäureestern **A**.

Findet eine Allylinversion statt, so verläuft die Reaktion über den Übergangszustand **ÜZ-2** und führt zum α -Chlorboronsäureester **C**. Wird ein unsubstituierter Allylboronsäureester mit endständiger Doppelbindung ($\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}$) ohne α -Substituenten ($\text{R}^4 = \text{H}$) eingesetzt, so führen beide Reaktionswege zum identischen Produkt. Beispiele für die Homologisierung eines solchen Substrates (**117**) finden sich in Abschnitt 4.1.8, Schema 72. Handelt es sich um eine interne Doppelbindung (R^1 oder $\text{R}^2 \neq \text{H}$), so ist eine klassische 1,2-Umlagerung möglich und führt zum Produkt **B**. Wie in späteren Versuchen festgestellt wurde, besteht jedoch mit solchen Verbindungen ebenfalls die Problematik, dass es zu keiner Reaktion oder zur Zersetzung kommen kann (vergleiche Schema 67).

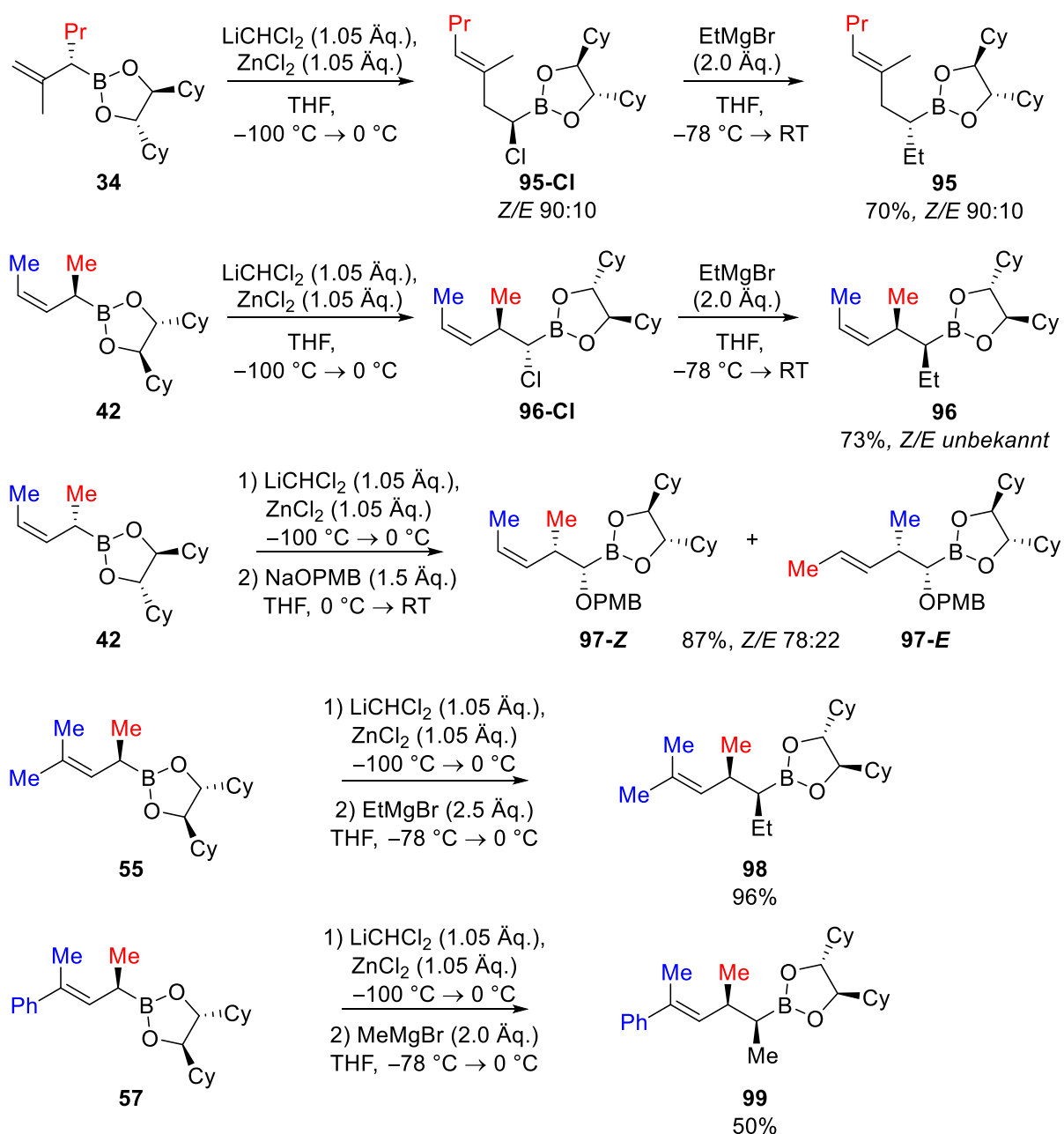
Die Tendenz von Allylboronsäureestern zur Umlagerung wurde bereits 1990 von Brown *et al.* beschrieben, jedoch findet diese in der Regel erst bei erhöhten Temperaturen statt.^[59] In der Literatur finden sich nur wenige Reaktionen zur Homologisierung von Allylboronsäureestern, die jedoch wenn beschrieben oftmals problematisch verlaufen. So führte beispielsweise der Versuch der

³ Das Kontrollexperiment wurde von O. Andler durchgeführt.

Homologisierung eines komplexeren Allylboronsäureesters von Matteson *et al.* nicht zum Erfolg.^[47] Auch von Hirschhäuser *et al.* wurden zur Homologisierung vergleichbarer Allylboronsäureester Probleme berichtet.^[81,82] So wurden beispielsweise geringe Diastereoselektivitäten von 80% *d.e.* beobachtet, die die Autoren auf eine nicht stattfindende doppelte Stereodifferenzierung aufgrund der hohen Wanderungstendenz der eingeführten Vinylgruppe zurückführen.^[82] Dass eine Homologisierung ohne Allylinversion in diesen Reaktionen überhaupt stattfindet, liegt möglicherweise an der Verwendung von LiCH₂Cl (statt LiCHCl₂) zur Einführung einer Methylengruppe.

Die erfolgreiche Matteson-Homologisierung eines Allylboronsäureesters unter Verwendung von Dichlormethylithium ohne Allylinversion konnte von Matteson *et al.* im Rahmen von Versuchen zur Synthese von Kainsäure-Derivate durchgeführt werden.^[179] Wie von Matteson *et al.* berichtet wird, konnten bei der Homologisierung nach Einführung eines *iso*-Propenyl-Restes unter den üblichen Bedingungen zunächst nur geringe Ausbeute und verunreinigte, nicht näher beschriebene Produkte erhalten werden. Erst der Verzicht auf Zinkchlorid führte zu einer erfolgreichen Reaktion, jedoch mit geringeren Diastereoselektivitäten. Auch wenn in diesem Beispiel mit Pinandiol ein anderes chirales Auxiliar benutzt wurde, so ist dies doch ein Hinweis auf eine mögliche Beteiligung des Zinkchlorids bei der Allylinversion. In der vereinfachten Darstellung des vermuteten Mechanismus zur Allylinversion wird nicht auf die Rolle des Zinkchlorids eingegangen, jedoch ist anzunehmen, dass auch dieses einen Einfluss auch den Reaktionsverlauf hat. In den Übergangszuständen **ÜZ-1** und **ÜZ-2** ist zu beachten, dass das zu substituierende Chlor-Atom durch die Koordination an ZnCl₂ beispielsweise zusätzlich aktiviert wird.

Die Untersuchung der Homologisierung weiterer unterschiedlich substituierter Allylboronsäureester ist in Schema 66 dargestellt. Bei der Homologisierung des *iso*-Propenyl-Substrates **34** als Allylboronsäureester mit endständig unsubstituierter Doppelbindung wurde wie erwartet ebenfalls eine Allylinversion unter Bildung des Produktes **95** festgestellt. Hierbei wurde jedoch nicht ausschließlich das *E*-Produkt beobachtet, möglicherweise durch den sterischen Einfluss der zusätzlichen Methylgruppe wurde das entsprechende *Z*-Produkt ebenfalls zu etwa 10% gebildet.

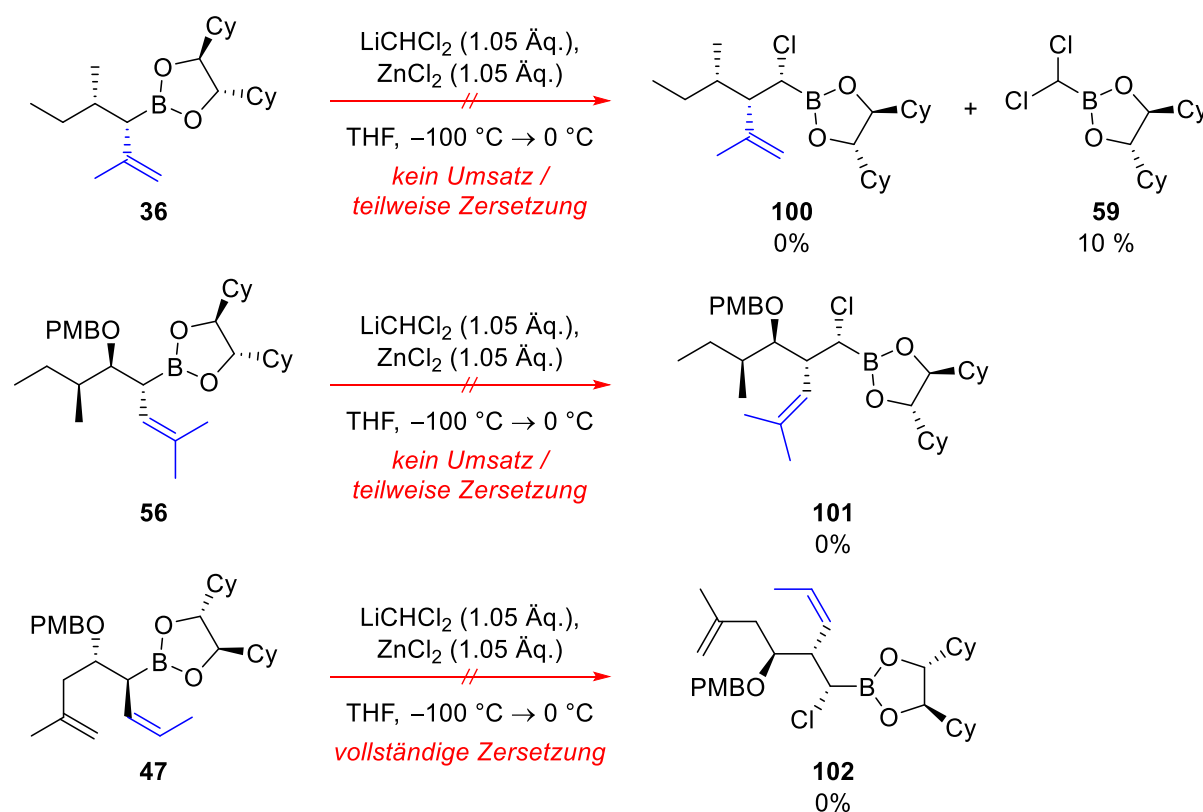


Schema 66: Matteson-Homologierungen verschiedener Allylboronsäureester zur Untersuchung der Allylinversion.

Mit dem *iso*-Propenyl-Substrat **42** als Allylboronsäureester mit endständig einfach substituierter und somit internen Doppelbindung kam es zur Bildung des Produktes der regulären 1,2-Umlagerung. Die Umsetzung mit Ethylmagnesiumbromid führte zum Produkt **96** in guter Ausbeute, jedoch war eine genaue Bestimmung des *E/Z*-Verhältnisses aufgrund überlagerter Signale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nicht möglich. Daher wurde die Reaktion mit dem Substrat **42** unter Einführung eines PMB-Ethers erneut durchgeführt und lieferte die Produkte **97-Z** und **97-E**, die besser unterschieden werden konnten. Das *E*-Produkt kann dabei entweder durch Isomerisierung der Doppelbindung entstehen oder aber als Produkt der Allylinversion. Das beobachtete *Z/E*-Verhältnis von 78:22 ist deutlich niedriger als das bei der Verwendung von *Z*-Propenylmagnesiumbromid als Nukleophil erzielte Verhältnis von 90:10 (siehe Abschnitt 4.1.3, Schema 56). Dadurch ist anzunehmen, dass hier beide Faktoren eine Rolle spielen und die Allylinversion in geringem Maße ebenfalls abläuft.

Wurden endständig doppelt substituierte Allylboronsäureester verwendet, so wurde keine Allylinversion beobachtet. Sehr gut zur Homologisierung eignet sich das Prenyl-Substrat **55**, welches zur Herstellung des Produktes **98** in einer Ausbeute von 96% eingesetzt werden konnte. Das mit Phenyl- und Methyl-Rest an der Doppelbindung unterschiedlich substituierte Derivat **57** konnte in einer Ausbeute von mäßigen 50% homologisiert werden. Die Reaktion verlief dabei insgesamt weniger sauber, zeigte neben undefinierten Zersetzungsprodukten und dem gewünschten Produkt **99** jedoch kein Produkt einer möglichen Allylinversion.

Nach den Erkenntnissen über die Allylinversion wurden weitere Matteson-Homologisierungen von komplexen Allylboronsäureestern untersucht (Schema 67). Dabei bestand die Hoffnung, dass bei Boronsäureestern, die durch mehrfache Matteson-Homologisierung erhalten wurden und als zuletzt eingeführten Rest eine substituierte Vinylgruppe aufweisen, eine weitere Homologisierung ohne Allylinversion möglich ist. Dabei wurde jedoch in allen Fällen kein Umsatz oder vollständige Zersetzung beobachtet, somit kam es weder zur regulären 1,2-Umlagerung noch zu einer Allylinversion. Es wird vermutet, dass diese Substrate durch die komplexere Alkylkette nicht mehr in der Lage sind, eine Umlagerung zu durchlaufen, so dass sich zwar die entsprechenden At-Komplexe bilden, diese jedoch nicht weiter reagieren und nach Abbruch der Reaktion hydrolysiert werden. In der Regel wird dabei der Dichlormethyl-Rest wieder vollständig abgespalten, im Fall der Verbindung **100** wurde jedoch neben nicht umgesetztem Startmaterial der Dichlormethyl-Boronsäureester **59** in einem Anteil von etwa 10% beobachtet.

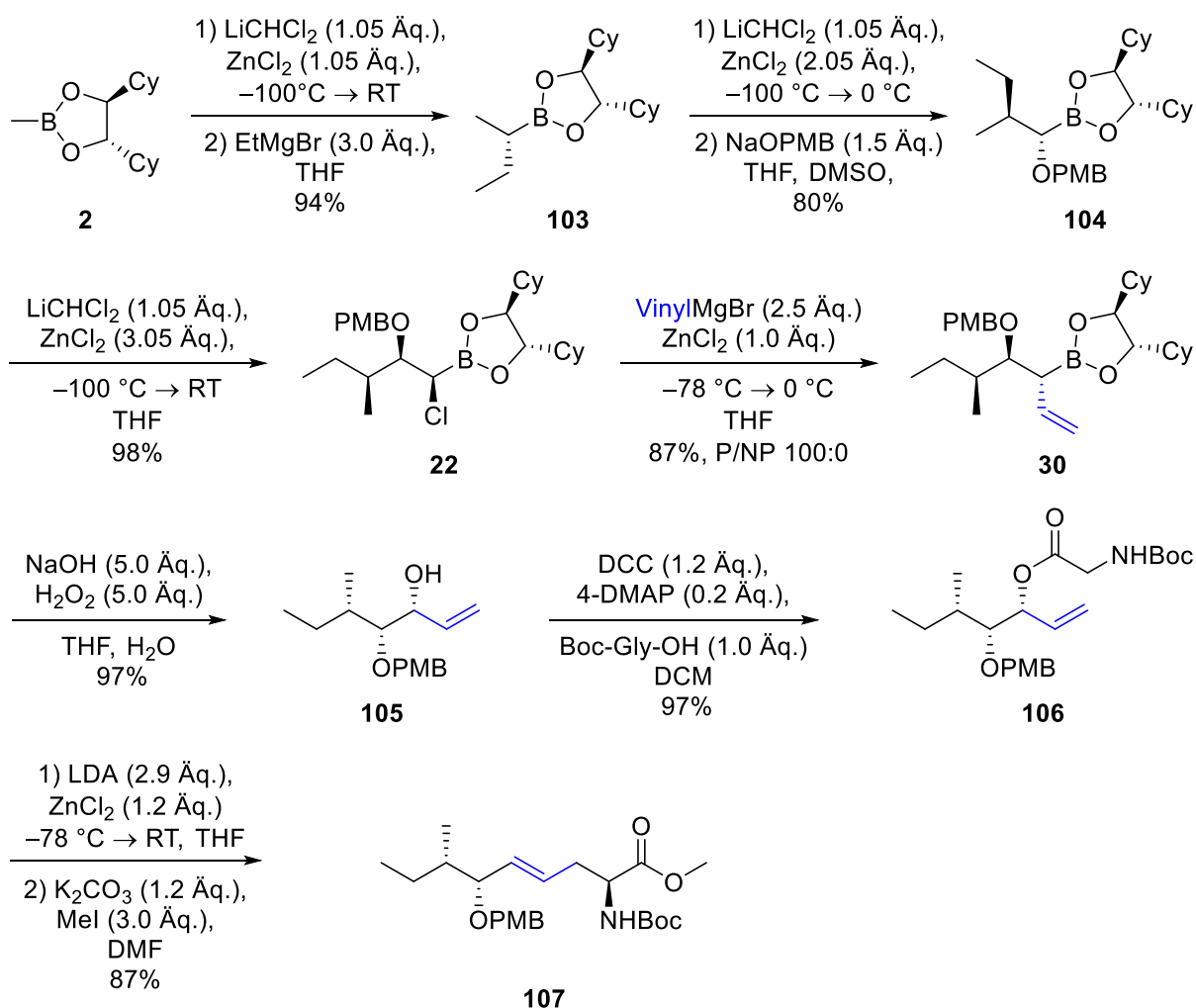


Schema 67: Untersuchungen zur Matteson-Homologisierung der komplexen Allylboronsäureester **36**, **56** und **47**.

4.1.7 Synthese komplexer Aminosäuren via Matteson-Homologisierung/Claisen-Umlagerung

Da wie im vorherigen Kapitel untersucht die Homologisierung von Boronsäureestern nach Einführung von Vinylresten oftmals problematisch ist oder nicht zum gewünschten Produkt führt, wurde ein Anwendungsgebiet gewählt, das keine weitere Homologisierung erforderlich macht. Da durch den Einsatz eines Vinylnukleophils in der Homologisierung ein Allylboronsäureester resultiert, ermöglicht die Methode nach Oxidation des Boronsäureesters den einfachen Zugang zu komplexen Allylalkoholen. Bei Allylalkoholen und deren Derivaten handelt es sich um interessante Synthesebausteine, die eine Vielzahl von Folgereaktionen wie allylische Substitutionsreaktionen oder Modifizierungen der Doppelbindung ermöglichen.^[180]

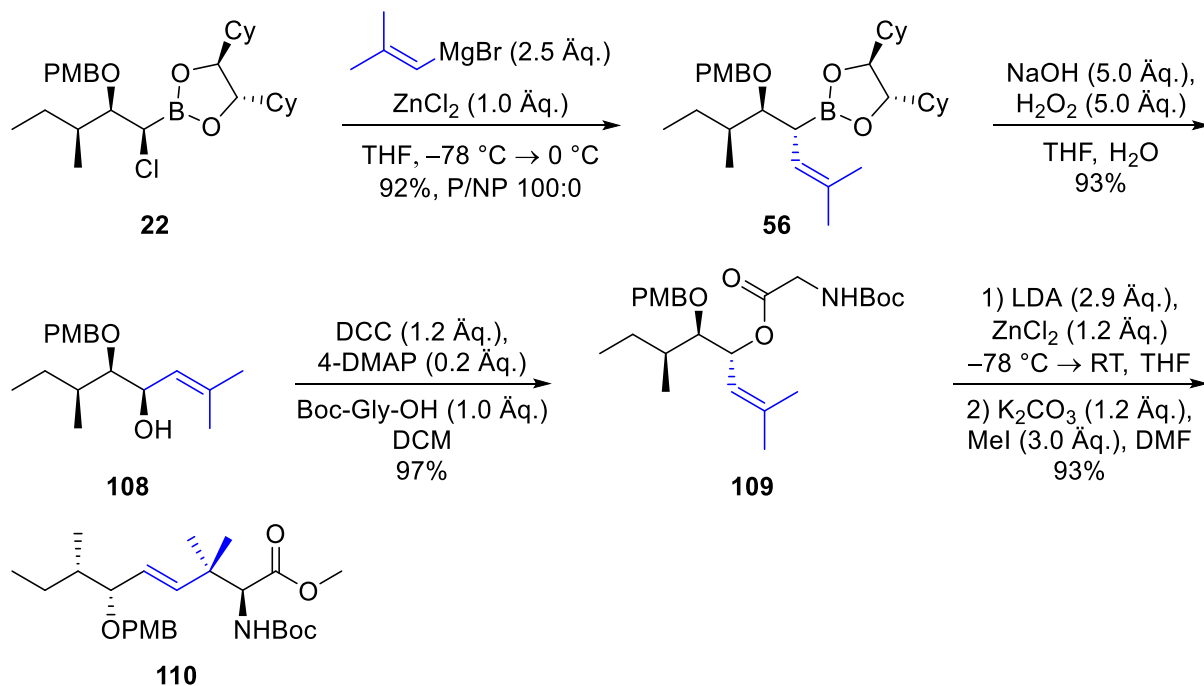
Ein weiteres Anwendungsgebiet, in dem Allylalkohole und deren Ester oder Ether eine große Rolle spielen, sind [3,3]-sigmatrope Umlagerungsreaktionen wie die Claisen-Umlagerung. Um eine solche Methode handelt es sich auch bei der im Arbeitskreis entwickelten Zink-chelatisierten Ester-Enolat Claisen-Umlagerung, die den Zugang zu Aminosäuren ermöglicht.^[181,182] Da mit dieser Methode Aminosäuren mit komplexen chiralen Seitenketten erhalten werden können, bei denen die Konfiguration des eingesetzten Allylalkohols einen entscheidenden Einfluss auf die Konfiguration der Seitenkette hat, ist die Matteson-Homologisierung hervorragend geeignet um zu entsprechenden Allylalkoholen zu gelangen. Im Folgenden werden die Synthesen verschiedener unnatürlicher Aminosäuren nach der Sequenz Matteson-Homologisierung(en), Oxidation zum Allylalkohol, Veresterung und Claisen-Umlagerung vorgestellt. Zu Beginn der Untersuchungen wurde dabei nach der in Schema 68 gezeigten Sequenz unter der Verwendung des einfachen unsubstituierten Vinylmagnesiumbromids vorgegangen.



Schema 68: Synthese des Aminosäurederivates **107** mittels Matteson-Homologisierung.

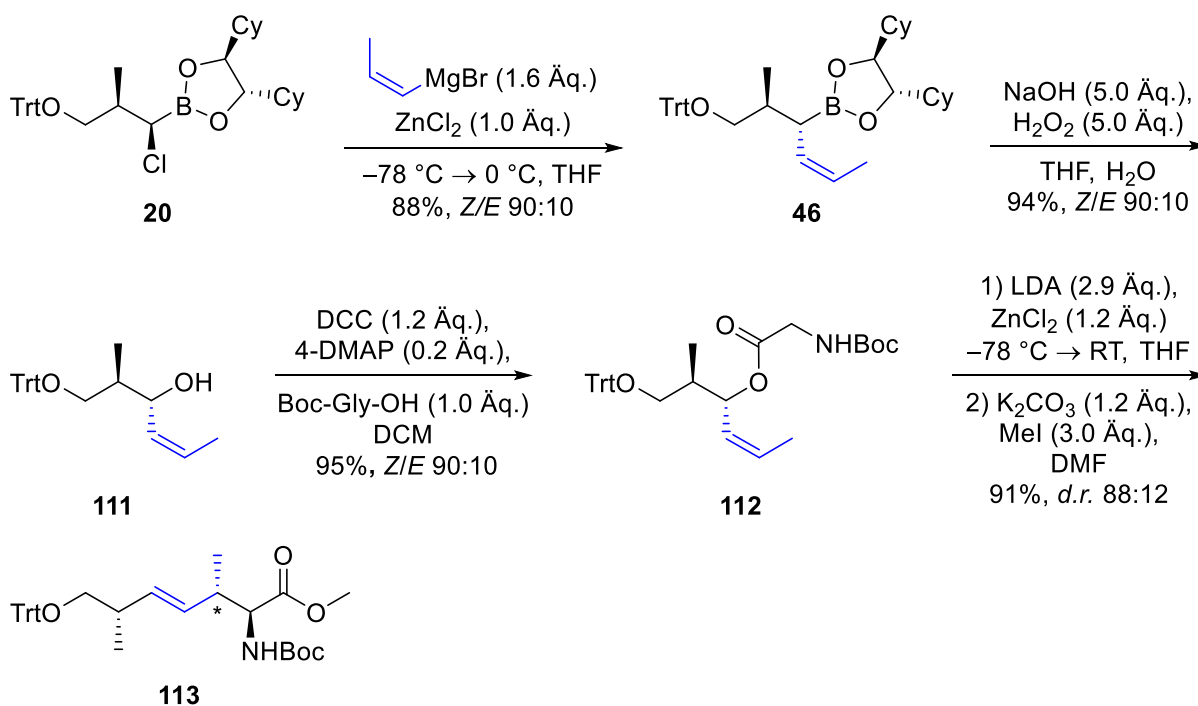
Dazu wurde ausgehend vom Methyl-Substrat **2** in drei konsekutiven Matteson-Homologisierungen der Allylboronsäureester **30** dargestellt. Als Besonderheit hierbei ist die Umsetzung des β -Alkoxyboronsäureesters **104** hervorzuheben. Durch den Einfluss des zusätzlichen Sauerstoffes in Nachbarschaft war es erforderlich, den α -Chlorboronsäureester **22** zu isolieren und mit einem Äquivalent ZnCl_2 und einem Überschuss an Vinylmagnesiumbromid umzusetzen, wodurch die Einführung des Vinylrestes in guten 87% Ausbeute ohne Nebenproduktbildung gelang. Wird auf die zweistufige Umsetzung verzichtet, so ist der Anteil ZnCl_2 mit 3 Äquivalenten in der Reaktionslösung deutlich höher, was die folgende Reaktion deutlich verlangsamt und somit die Zersetzung des Produktes begünstigt. Der erhaltene Allylboronsäureester wurde daraufhin durch oxidative Behandlung mit $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$ in den Allylalkohol **105** überführt, welcher im Anschluss in einer Steglich-Veresterung mit Boc-Glycin umgesetzt wurde. Der Allylester **106** wurde in einer Zink-chelatisierten Ester-Enolat Claisen-Umlagerung mit anschließender Methylierung der Carbonsäure schließlich zum Methylester **107** umgesetzt. Somit konnte eine komplexe, nicht-proteino gene Aminosäure mit drei Stereozentren in einer Sequenz synthetisiert werden, bei der die gesamte Stereoinformation aus dem eingesetzten (*S,S*)-DICHED-Auxiliar resultiert.

Eine weitere interessante Aminosäure wurde nach Variation der Reaktion ausgehend vom α -Chlorboronsäureester **22** erhalten (Schema 69). Dazu wurde als Nukleophil das endständig dimethylierte Vinylnukleophil Prenylmagnesiumbromid eingesetzt, wodurch nach oxidativer Abspaltung des Boronsäureesters der Prenylalkohol **108** in hervorragender Ausbeute erhalten wurde. Steglich-Veresterung, Claisen-Umlagerung und Methylester-Bildung lieferten schließlich das Aminosäurederivat **110**. Durch die Substitution des Nukleophils wurde hier in β -Position ein für Aminosäuren ungewöhnlicher quartärer Kohlenstoff erhalten.



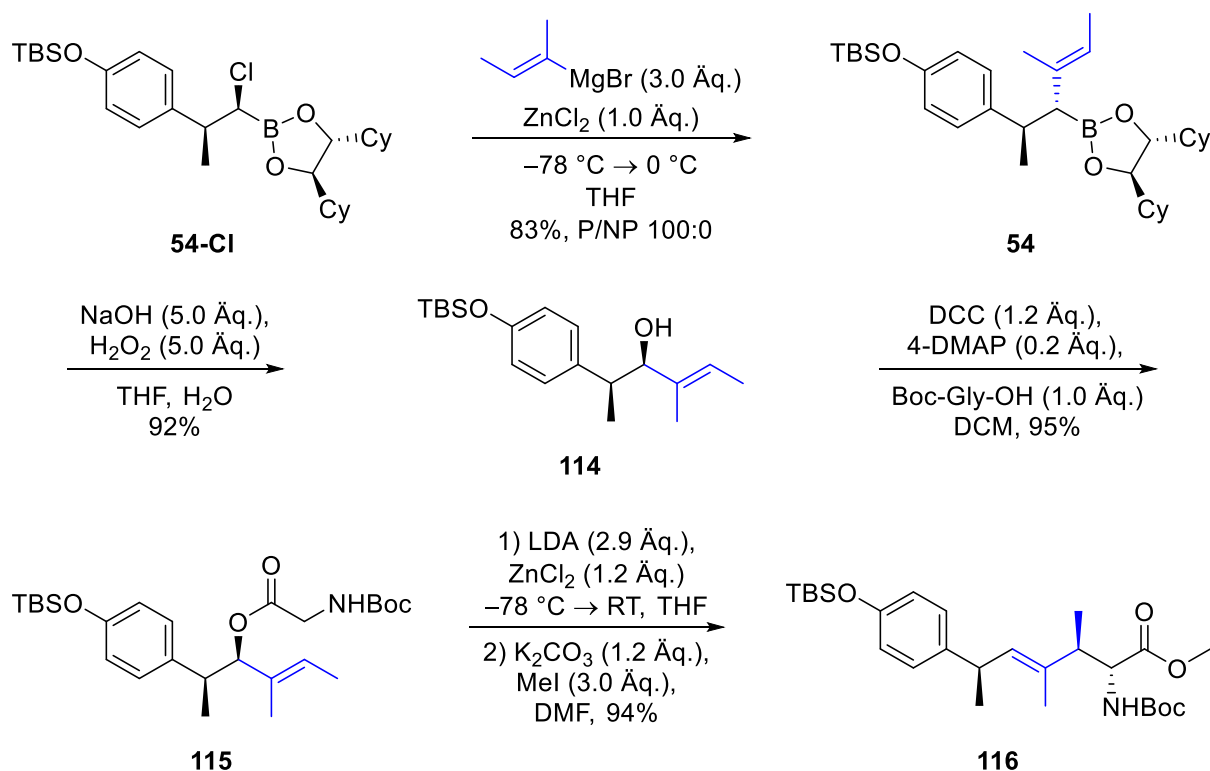
Schema 69: Synthese des Aminosäurederivates **110** mittels Matteson-Homologisierung.

Eine weitere Reaktionssequenz ist in Schema 70 dargestellt. Hier wurde der nach Matteson-Homologisierung erhaltene α -Chlorboronsäureester **20** mit *Z*-Propenylmagnesiumbromid umgesetzt. Wie schon in Abschnitt 4.1.3 diskutiert, lieferte das Grignard-Reagenz auch hier ein Produktgemisch im *Z/E*-Verhältnis von 90:10 (vergleiche auch Schema 56). Dieses Isomerenverhältnis blieb in den weiteren Stufen unverändert und fand sich sowohl im Allylalkohol **111** als auch dem Ester **112** wieder. Als direkte Konsequenz führte dies in der Claisen-Umlagerung zur Bildung zweier Diastereomere im Verhältnis 88:12, was jedoch auch den hoch stereoselektiven Verlauf der Umlagerung zeigt. Insgesamt wurde somit durch die Verwendung des *Z*-Propenyl-Nukleophils das Aminosäurederivat **113** mit chiraalem β -Substituenten in der Seitenkette erhalten.



Schema 70: Synthese des Aminos\u00e4urederivates **113** mittels Matteson-Homologisierung.

Als weiteres Beispiel wurde die in Schema 71 gezeigte Synthese des Aminos\u00e4urederivates **116** durchgef\u00fchrt. Der eingesetzte α -Chlorborons\u00e4ureester **54-Cl** wurde aus den Arbeiten zur Matteson-Homologisierung von Arylborons\u00e4ureestern erhalten (Abschnitt 4.1.5) und eignet sich somit zur Darstellung einer Aminos\u00e4ure mit aromatischer Seitenkette. Als Nukleophil wurde das komplexere 1-Methyl-1-propenylmagnesiumbromid eingesetzt, wodurch eine dreifach substituierte Doppelbindung im Borons\u00e4ureester **54** eingef\u00fchrt werden konnte. Die Sequenz von Oxidation, Steglich-Veresterung und Claisen-Umlagerung lieferte schlie\u00dflich das Aminos\u00e4urederivat **116** als einziges Diastereomer. Durch die Art des eingesetzten Vinyl-Nukleophils wurde somit nicht nur ein chiraler Substituent in β -Position erhalten, sondern auch eine dreifach substituierte Doppelbindung in der Seitenkette der Aminos\u00e4ure.



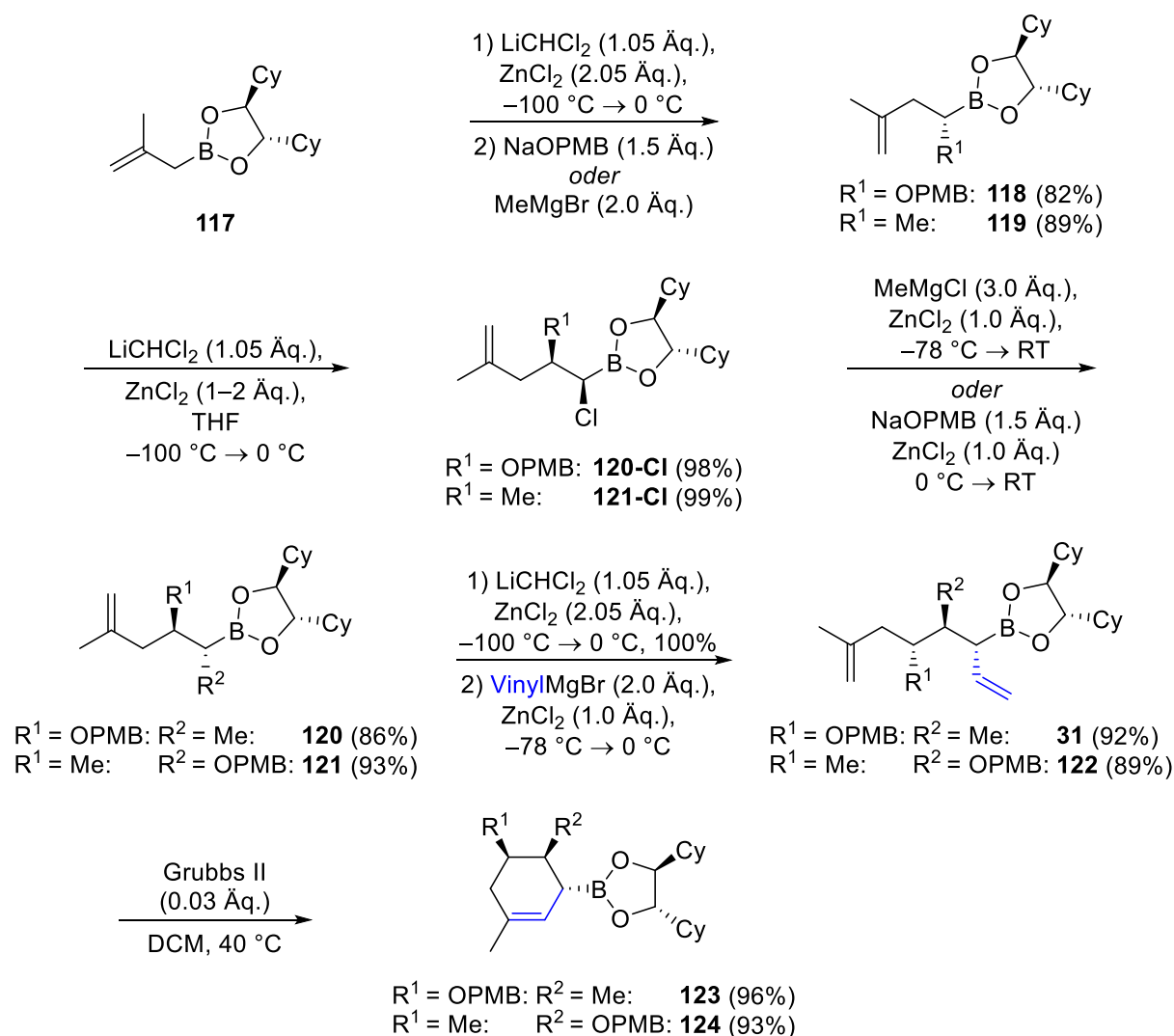
Schema 71: Synthese des Aminos\u00e4urederivates **116** mittels Matteson-Homologisierung.

Insgesamt konnten somit die vier unterschiedlich substituierten Aminos\u00e4urederivate **107**, **110**, **113** und **116** durch die Kombination von Matteson-Homologisierung und Zink-chelatisierter Ester-Enolat Claisen-Umlagerung erhalten werden. Durch unterschiedlich substituierte Vinyl-Nukleophile konnte das Substitutionsmuster der Seitenkette in den resultierenden Aminos\u00e4urederivaten beeinflusst werden. Ebenfalls zeigte sich, dass die Methode unabh\u00e4ngig vom eingesetzten Borons\u00e4ureester problemlos funktioniert und somit durch die gro\u00dfen Variationsm\u00f6glichkeiten in der Matteson-Homologisierung Zugang zu beliebig komplexen Derivaten erm\u00f6glichen sollte. Ein wichtiger Aspekt f\u00fcr die Umsetzung mit Vinyl-Nukleophilen stellt dabei die Verwendung des isolierten α -Chlorborons\u00e4ureesters dar, der nach Zugabe von st\u00f6chiometrischer Menge an Zinkchlorid eine saubere und schnelle Umsetzung erm\u00f6glicht.

4.1.8 Synthese zyklischer Allylborons\u00e4ureester via Ringschlussmetathese

Als weitere Anwendungsm\u00f6glichkeit wurde die Sequenz von Matteson-Homologisierungen untersucht, die von einem geeigneten Allyl- oder Vinylborons\u00e4ureester ausgeht und nach Einf\u00fchrung eines zweiten Vinyl-Nukleophils mittels Ringschlussmetathese (*ring-closing metathesis*, RCM) zum zyklischen Alken f\u00fchrt. Bei der Ringschlussmetathese nach Grubbs^[183,184] *et al.* handelt es sich um eine synthetisch wertvolle Methode zum Aufbau von C-C Doppelbindungen, die eine hohe Toleranz gegen\u00fcber funktionellen Gruppen aufweist.^[184,185] Insbesondere da sich in der Literatur keine Beispiele der Ringschlussmetathese von Substraten mit Borons\u00e4ureestern finden lassen, wie sie im Fall der Matteson-Homologisierung verwendet werden, bietet sich eine Untersuchung zur Kombination beider Methoden durchaus an.

Zu Beginn der Untersuchungen wurde die in Schema 72 gezeigte Reaktionssequenz ausgehend vom Methallylboronsäureester **117** durchgeführt. Bei diesem Boronsäureester handelt es sich aufgrund des nicht vorhandenen α -Substituenten um ein Substrat, welches bei potentieller Allylinversion der nachfolgenden Matteson-Homologisierung nicht zu einem alternativen Produkt führt (vergleiche Abschnitt 4.1.6). Somit konnte dieser in einer ersten Matteson-Homologisierung erfolgreich sowohl zum α -Alkoxyboronsäureester **118** als auch dem α -Methylboronsäureester **119** umgesetzt werden.



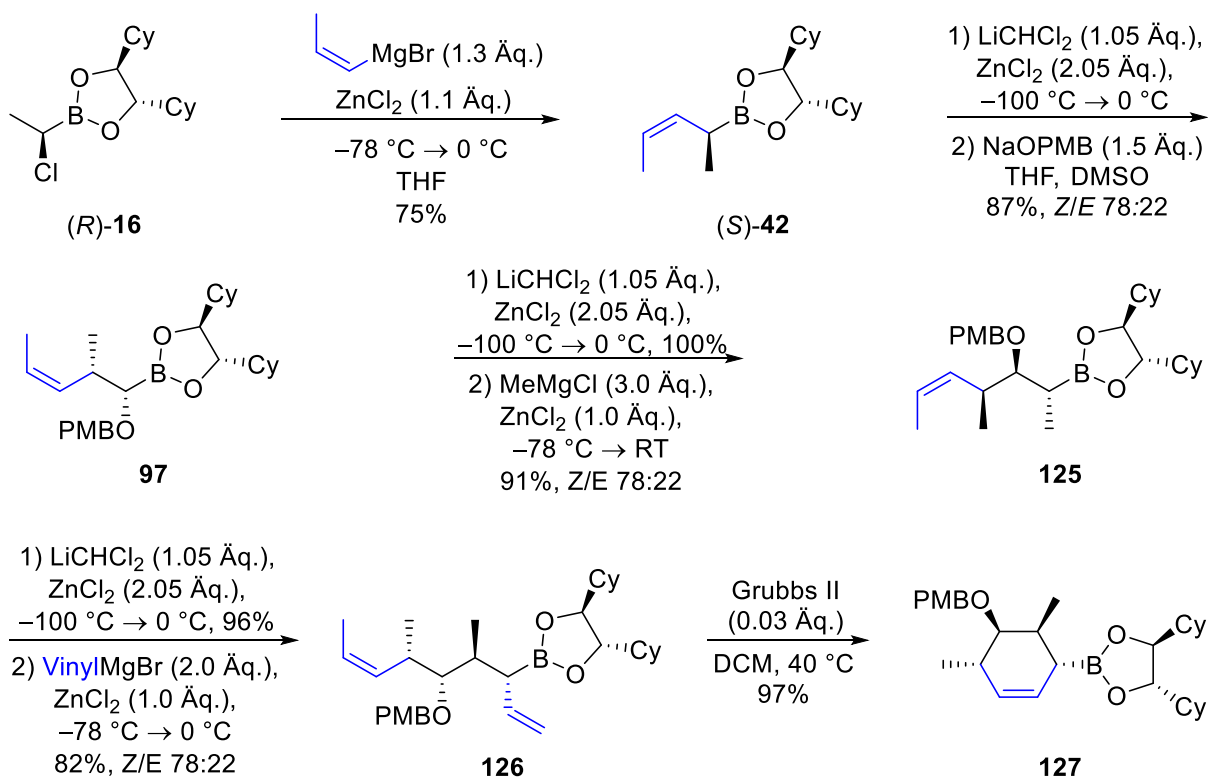
Schema 72: Synthese der zyklischen Boronsäureester **123** und **124**.

Die zweite Homologisierung wurde im Anschluss in zwei Stufen über den isolierten α -Chlorboronsäureester **120-Cl** bzw. **121-Cl** durchgeführt und lieferte nach Umsetzung mit den entsprechenden Nucleophilen die beiden Boronsäureester **120** und **121**. Bei diesen beiden Substraten handelt es sich um Boronsäureester, die sich nur in der Reihenfolge der eingeführten Methyl- und *p*-Methoxybenzyloxy-Reste unterscheiden, so dass in den Folgereaktionen mögliche Einflüsse von α -Alkyl- und α -Alkoxy-Substituenten deutlich werden. Für die nachfolgende Matteson-Homologisierung zur Einführung des Vinyl-Restes wurden erneut die entsprechenden α -Chlorboronsäureester isoliert, wodurch die Allylboronsäureester **31** und **122** in guten Ausbeuten erhalten wurden. Für die abschließende Ringschlussmetathese wurde der Grubbs-II-Katalysator⁴ eingesetzt. Nach einer leichten

⁴ (Benzyliden [1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinyliden]dichlor(tricyclohexylphosphan)ruthenium)

Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 40 °C konnten so die zyklischen Boronsäureester **123** und **124** in hervorragenden Ausbeuten erhalten werden.

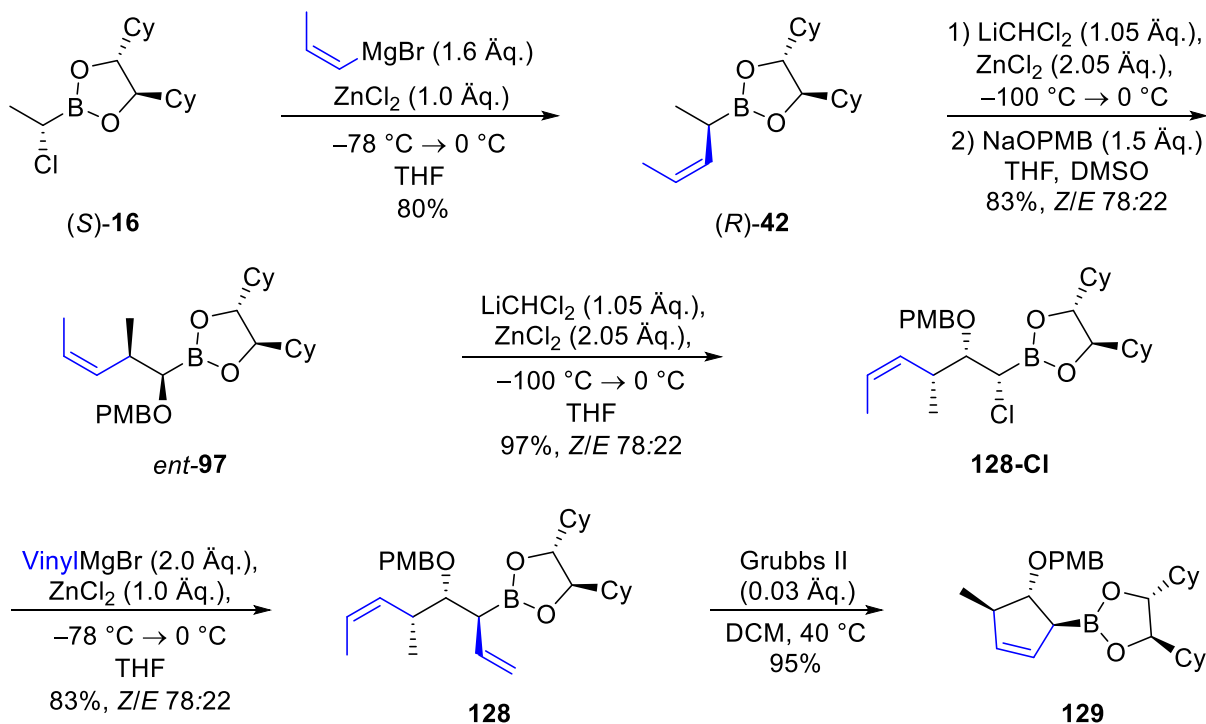
Nachdem die Kompatibilität der RCM mit den Produkten der Matteson-Homologisierung bestätigt werden konnte, wurden weitere Synthesen zyklischer Boronsäureester durchgeführt. Um einen ungesättigten Sechsring mit vier Stereozentren zu erhalten, musste eine geeignete Methode zur Einführung und Homologisierung der ersten Doppelbindung gefunden werden. Aus den Untersuchungen zur Homologisierung von Allylboronsäureestern (Abschnitt 4.1.6) war bekannt, dass nach Einführung eines unsubstituierten Vinylrestes bei der nachfolgenden Homologisierung eine unerwünschte Allylinversion auftritt. Allerdings wurde ebenfalls festgestellt, dass eine Matteson-Homologisierung nach Einführung eines *Z*-Propenylrestes größtenteils ohne Inversion zum gewünschten Produkt führte. Somit konnte diese Methode wie in Schema 73 gezeigt zum Aufbau eines entsprechenden Boronsäureesters **97** genutzt werden. Die bereits bekannte Problematik einer leichten *E/Z*-Isomerisierung spielte in diesem Fall letztendlich jedoch keine Rolle, da die Doppelbindungsgeometrie nach der Bildung des intermediären Metall-Carben-Komplexes der Grubbs-Metathese verloren geht. Im Fall der untersuchten fünf- und sechsgliedrigen Ringsysteme können aufgrund der Ringspannung ausschließlich *Z*-Alkene gebildet werden.



Schema 73: Synthese des zyklischen Boronsäureesters **127**.

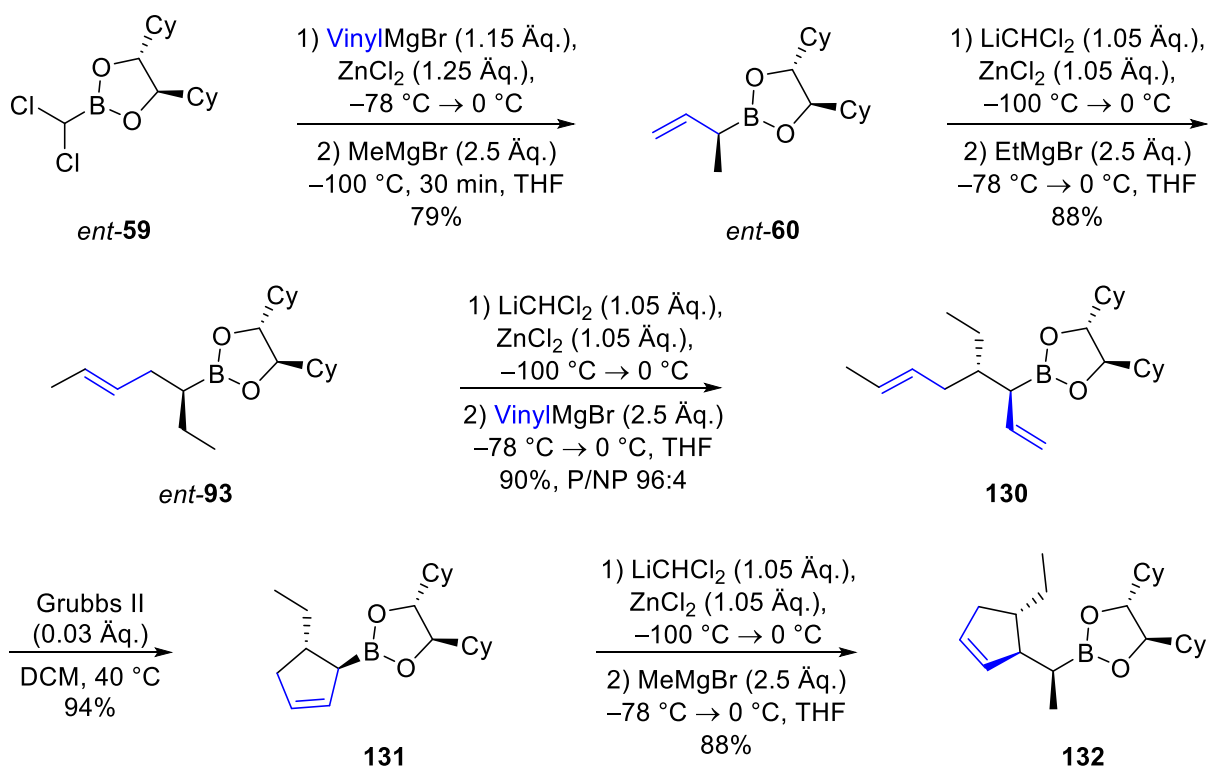
Nach Einführung des *Z*-Propenylrestes zum Substrat $(S)\text{-42}$ wurden drei weitere Matteson-Homologisierungen inklusive der Einführung des unsubstituierten Vinylrestes am Ende der Sequenz durchgeführt. Die Isolierung der α -Chlorboronsäureester und nachfolgende Umsetzung mit dem entsprechenden Nukleophilen ermöglichte auch hier wieder eine saubere Reaktion zum komplexen Allylboronsäureester **126** in guter Ausbeute. Dieses Substrat, vorliegend als *Z/E*-Gemisch im Verhältnis 78:22, konnte im Anschluss nahezu quantitativ zum zyklischen Boronsäureester **127** umgesetzt werden.

Die analoge Sequenz mit dem Verzicht auf eine Matteson-Homologisierung zur Einführung einer Methylgruppe wurde mit dem Enantiomer (*R*)-**42** durchgeführt (Schema 74). Durch den fehlenden Homologisierungsschritt wurde so ein doppelt ungesättigter Alkylboronsäureester **128** erhalten, der nach Ringschlussmetathese den zyklischen Boronsäureester **129** mit fünfgliedrigem Ringsystem lieferte. Somit konnte gezeigt werden, dass die Methode sowohl zum Aufbau sechsgliedriger als auch fünfgliedriger Ringsysteme geeignet ist und die Ringschlussmetathese unabhängig von der Art und Position der eingeführten Substituenten hervorragende Ergebnisse liefert.



Schema 74: Synthese des zyklischen Borons\u00e4ureesters **129**.

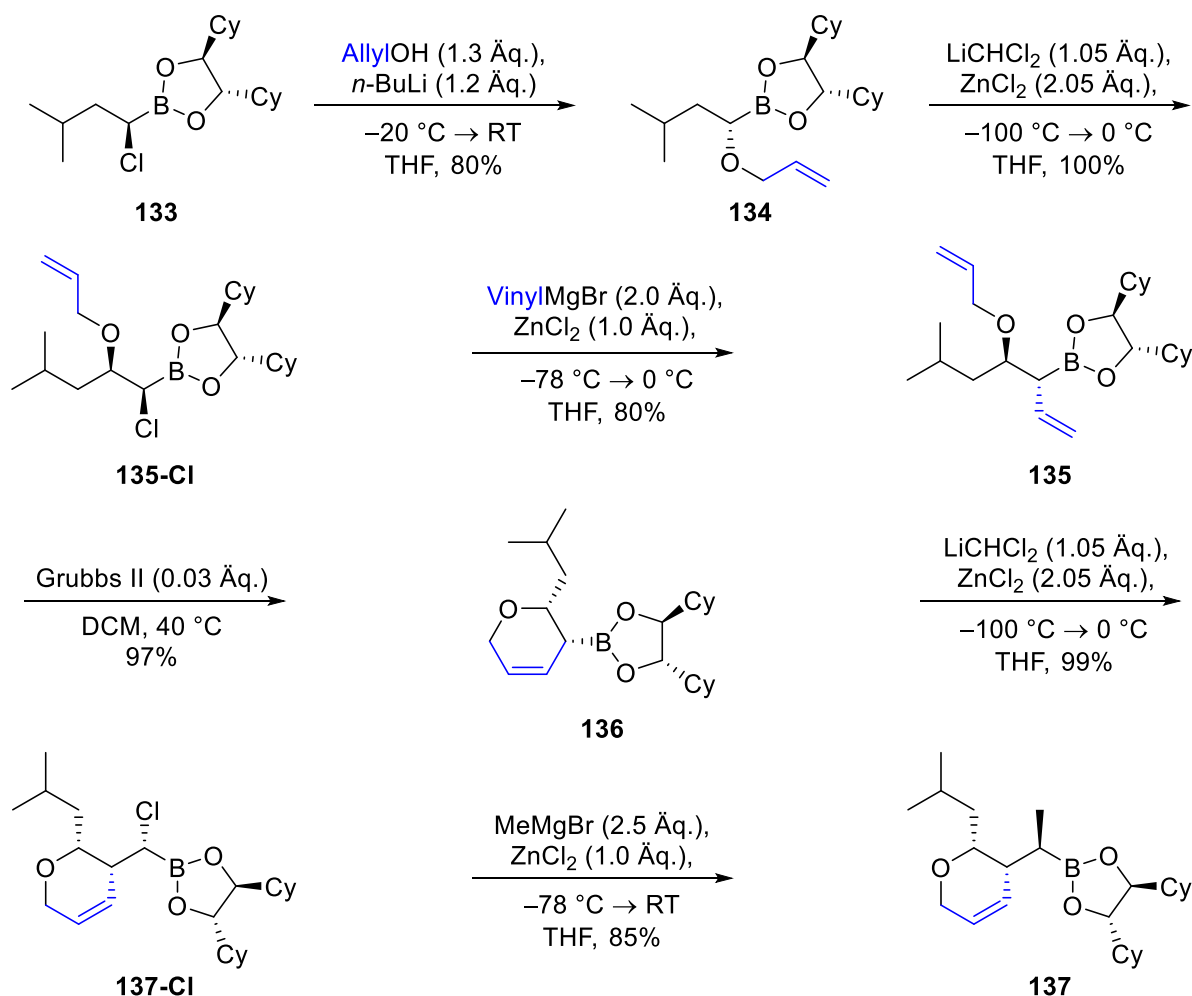
Die bereits angesprochene Problematik der Allylinversion mit α -substituierten, jedoch endst\u00e4ndig unsubstituierten Allylborons\u00e4ureestern (siehe Abschnitt 4.1.6) f\u00fchrt dazu, dass die Matteson-Homologisierung dieser Substrate nicht die gew\u00fcnschten Produkte liefert. Dennoch l\u00e4uft die Homologisierung dieser Substrate unter Allylinversion in der Regel sauber ab, so dass α -substituierte Homoallylborons\u00e4ureester erhalten werden. Dabei wandert der β -Substituent formal zum Ende der Doppelbindung. Wie in Schema 75 gezeigt, wird so beispielsweise aus dem α -Methyl-Allylborons\u00e4ureester *ent*-**60** nach Matteson-Homologisierung mit Ethyl-Nukleophil der α -Ethyl-Homoallylborons\u00e4ureester *ent*-**93** mit interner Doppelbindung gebildet. Durch die weiterhin vorhandene Doppelbindung eignet sich das erhaltene Produkt dennoch f\u00fcr den Aufbau zyklischer Borons\u00e4ureester mittels Ringschlussmetathese, lediglich die Position neben der Doppelbindung bleibt dadurch unsubstituiert. Um dies zu best\u00e4tigen, wurde die Synthese wie in Schema 75 gezeigt fortgesetzt.



Schema 75: Synthese und Homologisierung des zyklischen Boronsäureesters **131**.

Das Produkt der Allylinversion *ent-93* wurde dazu erneut homologisiert und mit Vinylmagnesiumbromid zum doppelt ungesättigten Boronsäureester **130** umgesetzt. In diesem Fall konnte auch ohne Isolation des entsprechenden α -Chlorboronsäureesters ein sehr gutes Ergebnis von 90% Ausbeute erzielt werden. Die nachfolgende Metathese-Reaktion lieferte den fünfgliedrigen zyklischen Boronsäureester **131** erneut in sehr guter Ausbeute. Aufgrund der Allylinversion enthält dieser nicht mehr den Methylsubstituenten, welcher in der ersten Homologisierung der Synthesesequenz eingeführt wurde. Da es sich bei dem zyklischen Boronsäureester ebenfalls um einen Allylboronsäureester handelt, war nicht klar, ob sich dieser erneut homologisieren lässt oder es zu Nebenreaktionen kommt. Eine entsprechende Umsetzung zum Substrat **132** zeigte jedoch, dass es hierbei nicht zu Nebenreaktionen wie beispielsweise der bei offenkettigen Substraten beobachteten Allylinversion kommt und der zyklische Boronsäureester **131** problemlos erneut als Ausgangsmaterial für weitere Matteson-Homologisierungen einsetzbar ist.

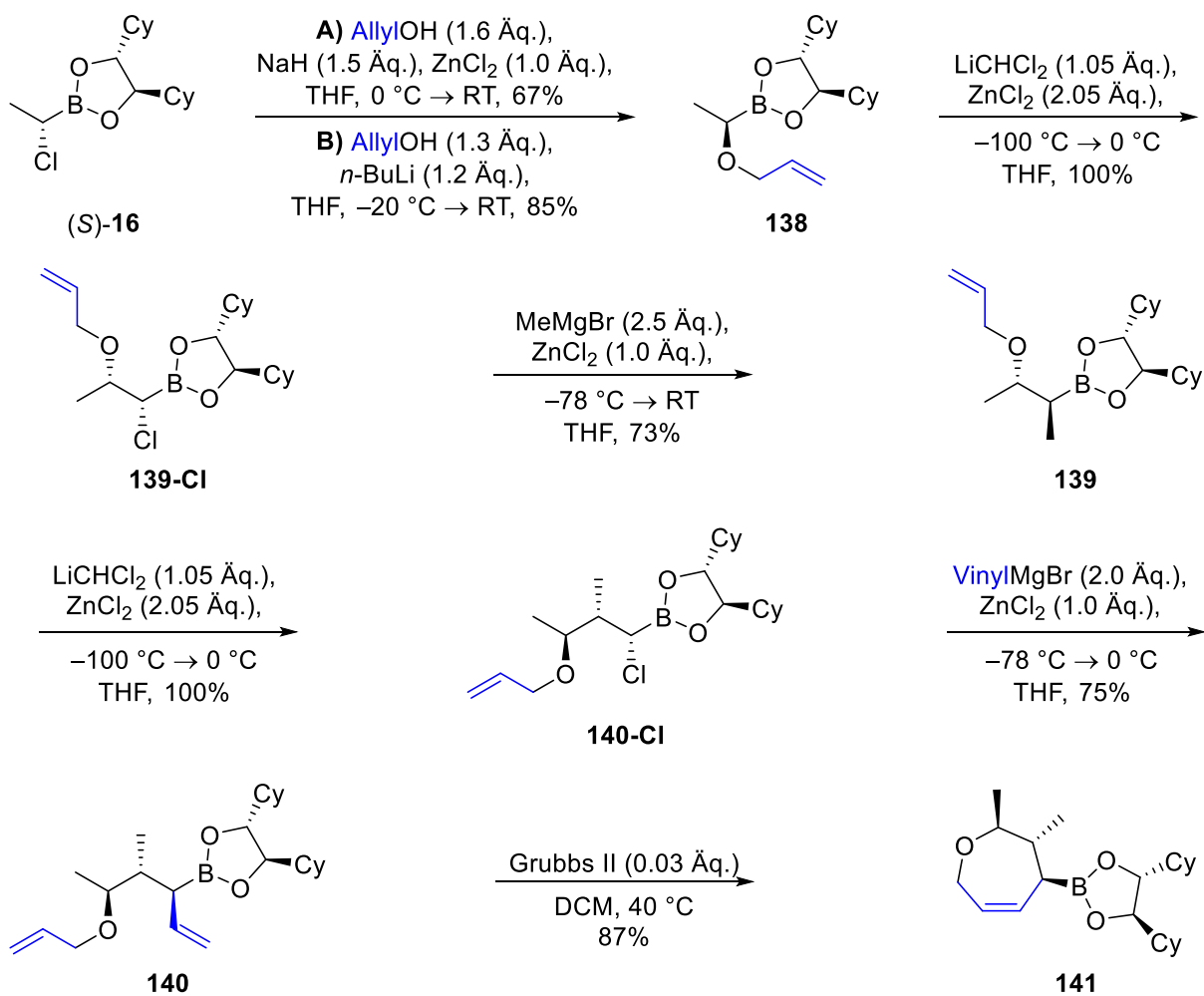
Eine weitere interessante Klasse von Verbindungen bilden zyklische Ether. Nach den guten Ergebnissen der vorherigen Versuche sollten sich diese ebenfalls über die Sequenz Matteson-Homologisierung/Ringschlussmetathese aufbauen lassen. Dazu kann eine der beiden für die Zyklisierung notwendigen Doppelbindungen über einen Allylalkohol als *O*-Nucleophil eingebaut werden. Durch einige Vorversuche (nicht gezeigt) wurden die optimalen Bedingungen für die Einführung des einfachen Allylalkohols (2-Propen-1-ol) ermittelt. Die Deprotonierung erfolgt dabei mit *n*-BuLi in THF bei $-20 \text{ } ^\circ\text{C}$ und der entsprechende α -Chlorboronsäureester wird ohne Zugabe von Zinkchlorid eingesetzt. Unter diesen Bedingungen konnte Allylalkohol als Nucleophil in der Reaktion zum *iso*-Propenyl-Derivat **134** in guter Ausbeute von 80% umgesetzt werden (Schema 76).



Schema 76: Synthese und Homologisierung des zyklischen Boronsäureesters **136**.

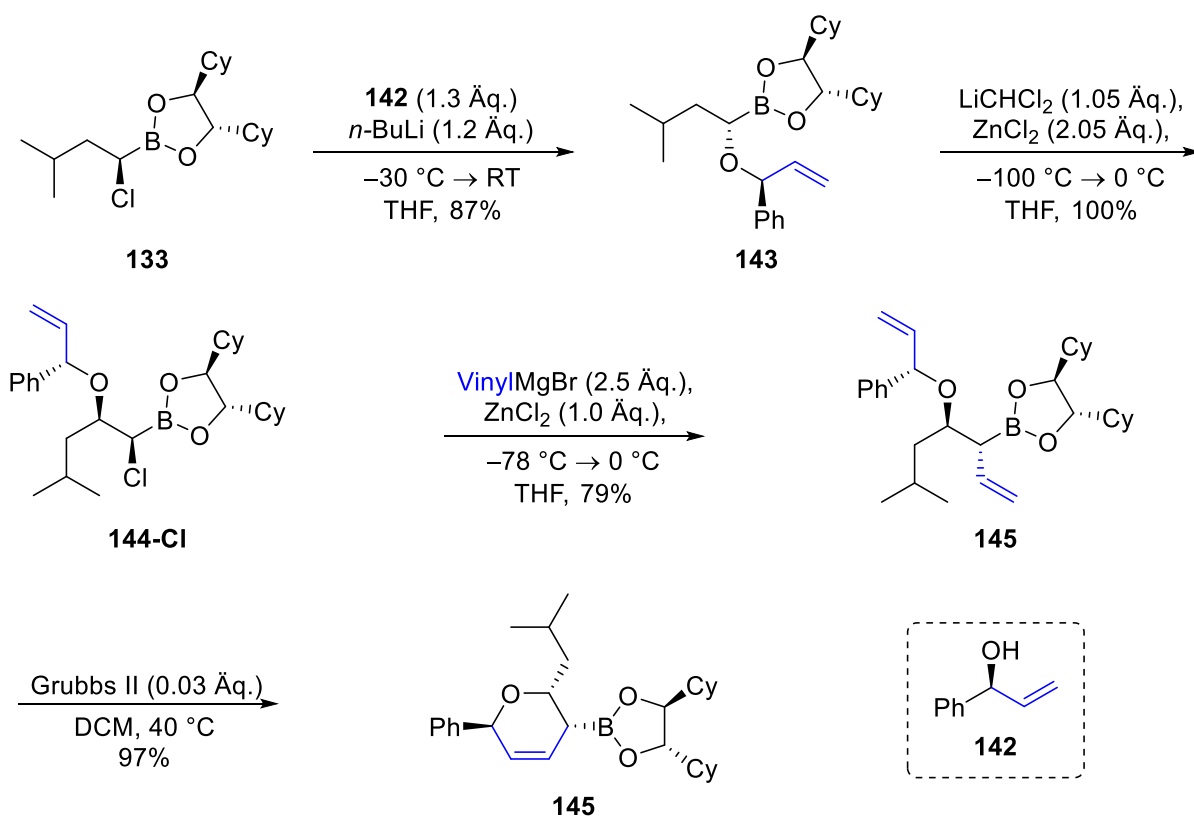
Der erhaltene Boronsäureester **134** konnte im Anschluss quantitativ zum α -Chlorboronsäureester **135-Cl** homologisiert werden und nach Zugabe von Zinkchlorid sowie Vinylmagnesiumbromid wurde der Allylboronsäureester **135** in guter Ausbeute erhalten. Wie schon im Fall der Carbozyklen gelang die Ringschlussmetathese problemlos bei leicht erhöhter Temperatur, so dass der Boronsäureester **136** mit zyklischem Ether in exzellenten 97% Ausbeute erhalten wurde. Ebenfalls problemlos gelang die weitere Matteson-Homologisierung, so dass der α -Chlorboronsäureester **137-Cl** schließlich zum Substrat **137** umgesetzt werden konnte. Somit wurde gezeigt, dass sowohl der Aufbau zyklischer Ether als auch der Einsatz dieser in weiteren Matteson-Homologisierungen möglich ist.

Als nächstes untersucht wurde der Aufbau siebengliedriger zyklischer Ether (Schema 77). Im ersten Schritt zur Einführung des Allylalkohols wird nochmals deutlich, dass mit den optimierten Bedingungen (B) ein deutlich besseres Ergebnis bei der Herstellung des Boronsäureesters **138** erzielt wird. Davon ausgehend wurde zunächst eine Matteson-Homologisierung zur Einführung eines Methylrestes durchgeführt (**139**) und anschließend nach der bewährten Methode ein Vinylrest zum Erhalt des Boronsäureesters **140** eingeführt. Dieser konnte im Anschluss unter den Bedingungen der Ringschlussmetathese zum Substrat **141** zyklisiert werden. Somit eignet sich die Methode ebenfalls zum Aufbau siebengliedriger Ringsysteme.



Schema 77: Synthese des zyklischen Boronsäureesters **141**.

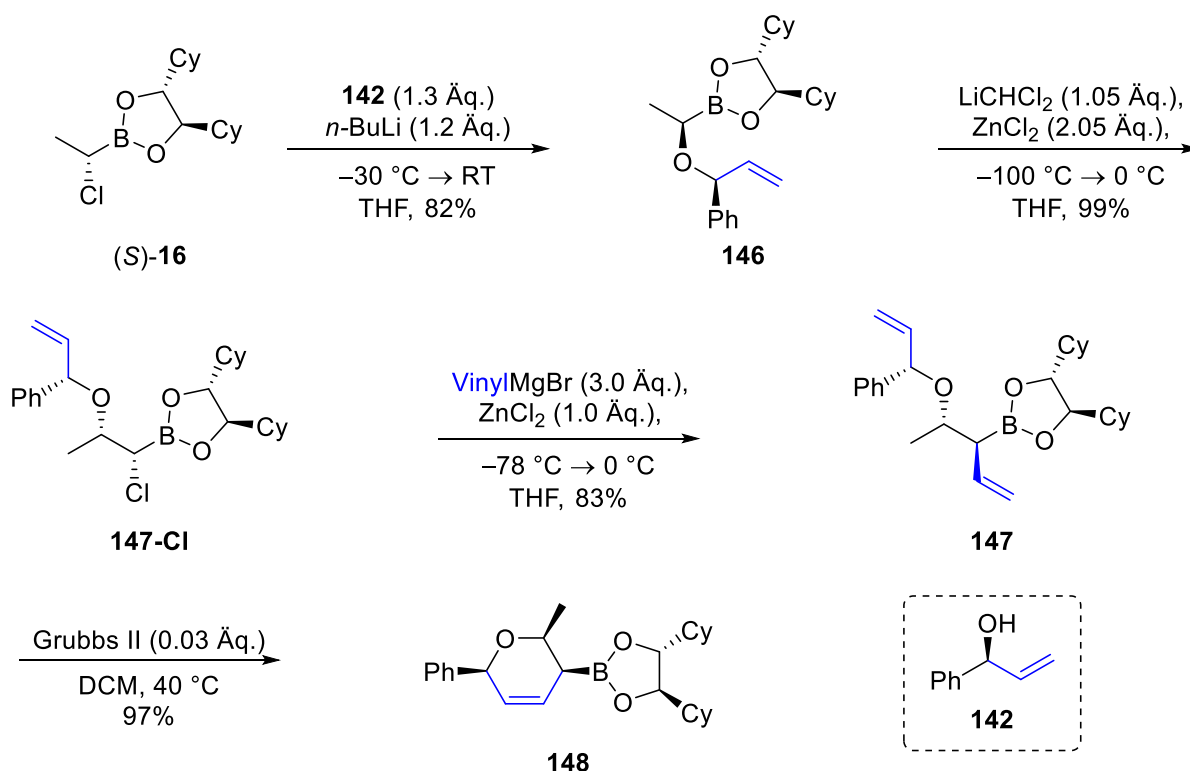
Da sich der einfache Allylalkohol gut in der Methode einsetzen ließ, wurde im nächsten Schritt die Verwendung eines chiralen, α -substituierten Allylalkohols untersucht. Dadurch sollten sich zyklische Derivate mit zusätzlichem Stereozentrum an der entsprechenden Position herstellen lassen. Um einen solchen einfach herzustellenden chiralen Allylalkohol handelt es sich bei dem in Schema 78 eingesetzten Substrat **142**. Dieser lässt sich durch Addition von Vinylgrignard-Reagenzien an Benzaldehyd gefolgt von kinetisch-enzymatischer Racematspaltung^[186,187] einfach herstellen.



Schema 78: Synthese des zyklischen Borons\u00e4ureesters **145**.

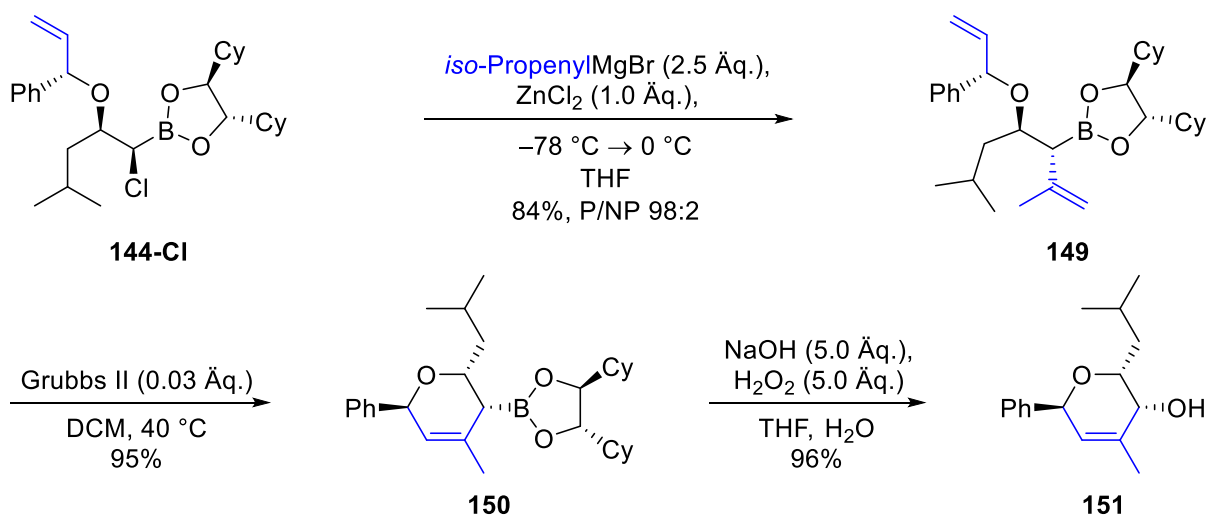
Mit den optimierten Bedingungen f\u00fcr das einfache Allylalkohol-Nukleophil konnte auch der chirale Allylalkohol **142** problemlos in der Matteson-Homologisierung als Nukleophil eingesetzt werden. Der dadurch erhaltene Borons\u00e4ureester **143** wurde im Anschluss zum α -Chlorborons\u00e4ureester **144-Cl** umgesetzt, welcher daraufhin mit Vinylmagnesiumbromid/ ZnCl_2 in den Allylborons\u00e4ureester **145** \u00fcberf\u00fchrt wurde. Die Ringschlussmetathese unter den bew\u00e4hrten Bedingungen lieferte auch hier das gew\u00fcnschte Produkt **145** in nahezu quantitativer Ausbeute (97%).

Eine \u00e4hnliche Synthesesequenz ist in Schema 79 dargestellt. Dabei wurde mit dem enantiomeren DICHD-Auxiliar gearbeitet, sowie das Methyl-Substrat (*S*)-**16** statt dem *iso*-Propyl-Substrat **133** eingesetzt. Die einzelnen Stufen bis zur Synthese des zyklischen Derivates **148** zeigen dabei vergleichbare Ausbeuten wie in der vorherigen Sequenz. Dadurch wird deutlich, dass die Methode gr\u00f6\u00dftenteils unabh\u00e4ngig von der Konfiguration des eingesetzten Allylborons\u00e4ureesters sowie der eingef\u00fchrten Reste abl\u00e4uft.



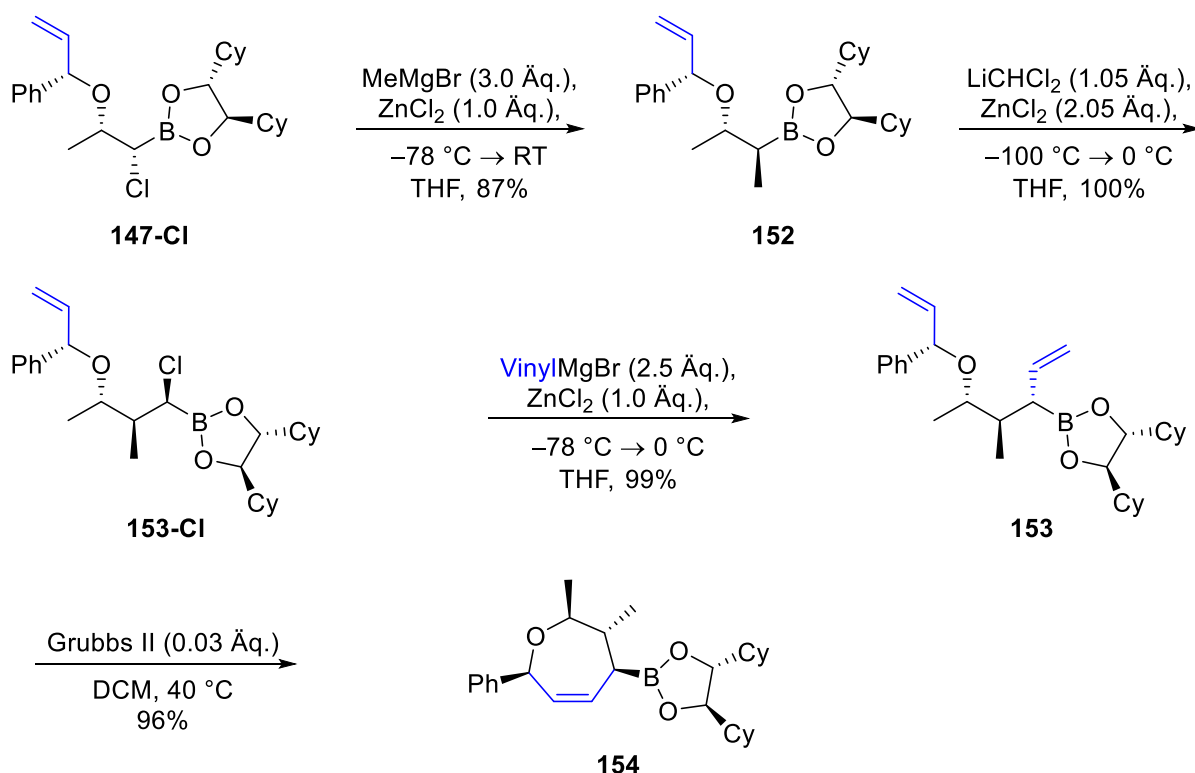
Schema 79: Synthese des zyklischen Borons\u00e4ureesters **148**.

Eine M\u00f6glichkeit zur Modifizierung der Methode bietet sich in der Wahl des eingesetzten Vinyl-Nukleophils vor der Zyklisierung. Wird wie in Schema 80 gezeigt durch das *iso*-Propenyl-Nukleophil ein α -substituierter Vinylrest eingef\u00fchrt, so wird nach Ringschlussmetathese der zyklische Borons\u00e4ureester **150** mit dreifach substituierter Doppelbindung erhalten. Eine Abspaltung des Borons\u00e4ureesters unter oxidativen Bedingungen zum Erhalt des zyklischen Allylkohols **151** ist ebenfalls problemlos m\u00f6glich.



Schema 80: Synthese des zyklischen Borons\u00e4ureesters **150** und \u00dcberf\u00fchrung in den Alkohol **151**.

Zum Aufbau eines siebengliedrigen heterozyklischen Borons\u00e4ureesters mit vier Stereozentren am Ringsystem wurde die in Schema 81 gezeigte Synthese durchgef\u00fchrt. Dazu wurde der aus Schema 79 bekannte α -Chlorborons\u00e4ureester **147-Cl** zun\u00e4chst mit einem Methyl-Substituenten derivatisiert (**152**) und im Anschluss in das Allylsubstrat **153** \u00fcberf\u00fchrt. Durch Ringschlussmetathese konnte daraus in exzellenter Ausbeute (96%) der komplexe zyklische Borons\u00e4ureester **154** erhalten werden.



Schema 81: Synthese des zyklischen Borons\u00e4ureesters **154**.

Insgesamt konnte somit eine Vielzahl unterschiedlicher zyklischer Borons\u00e4ureester aufgebaut werden. Hierbei k\u00f6nnen je nach Anzahl der durchgef\u00fchrten Matteson-Homologisierungen sowohl f\u00fcnf-, sechs- als auch siebengliedrige Ringsysteme erhalten werden. Bei der Auswahl der Substituenten werden sowohl einfache Alkylreste als auch Ether bzw. gesch\u00fctzte Alkohole in beliebigen Positionen toleriert. Neben reinen Kohlenstoffzyklen lassen sich durch die Verwendung einfacher oder chiraler Allylalkohole zudem heterozyklische, *O*-haltige Ringsysteme aufbauen. Weiterhin eignen sich die zyklischen Borons\u00e4ureester als Ausgangsverbindungen f\u00fcr nachfolgende Matteson-Homologisierungen und bieten somit enormes Potential zum Aufbau komplexer Strukturen.

4.1.9 Synthese von Polyketiden am Beispiel des Lagunamid B

Durch die M\u00f6glichkeit des sequentiellen Aufbaus von Stereozentren eignet sich die Matteson-Homologisierung besonders zum Aufbau von Polyketiden oder polyketidischen Naturstoffen. Im Arbeitskreis wurde die Matteson-Homologisierung beispielsweise bereits erfolgreich zur Synthese des Polyketid-Fragments von Lagunamid A (Abb. 4) angewendet.^[188] Weiterhin konnten k\u00fcrzlich die Synthesen der Naturstoffe Dolicolid^[49] sowie Apratoxin A und B^[189] unter Verwendung der Matteson-Homologisierung als Schl\u00fcsselreaktion realisiert werden. Da Polyketide oftmals unges\u00e4ttigte Kohlenstoffketten aufweisen, finden sich viele Naturstoffe mit Strukturmotiven, die eine Anwendung der Matteson-Homologisierung mit Vinyl-Nukleophilen interessant erscheinen lassen. So beinhaltet der Naturstoff Lagunamid B (Abb. 4) beispielsweise ein Polyketid-Fragment mit doppelt unges\u00e4ttigter Kohlenstoffkette und unterscheidet sich durch den 2-Butenylrest von Lagunamid A.^[190]

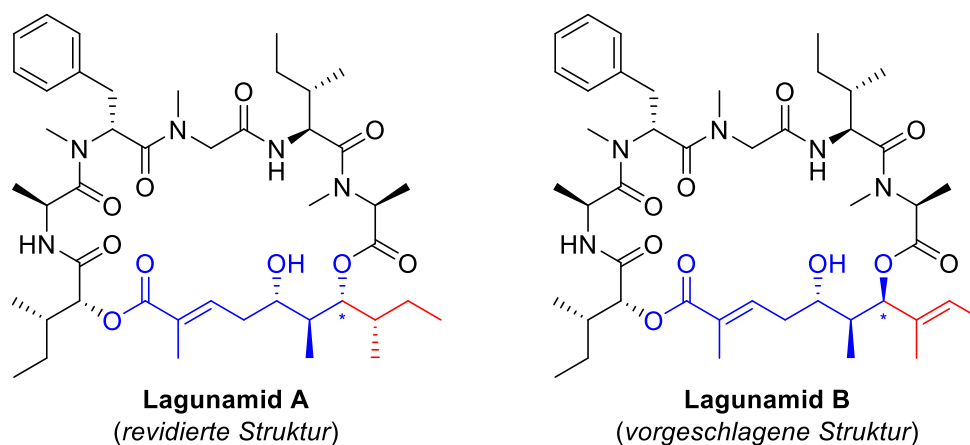
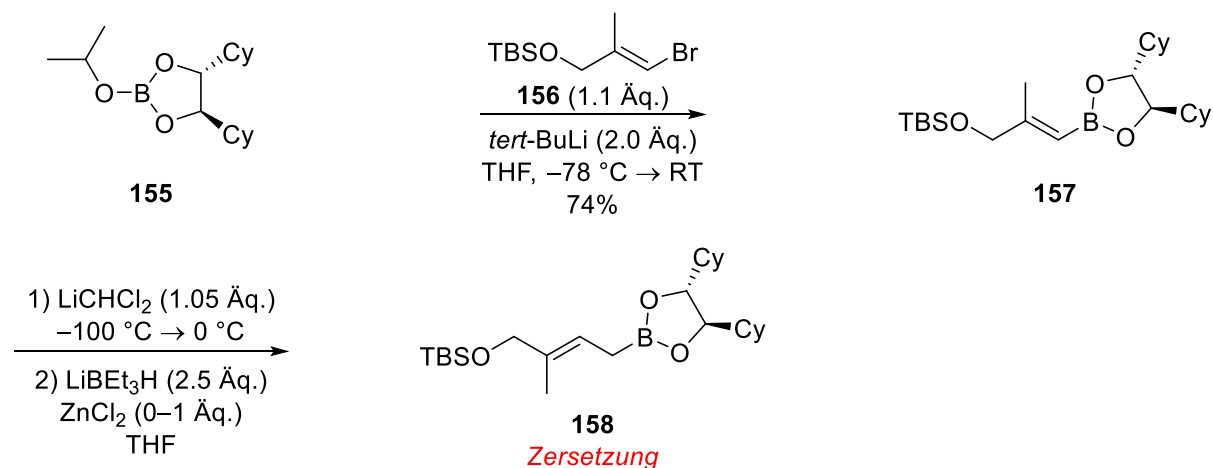


Abb. 4: Strukturen der Naturstoffe **Lagunamid A** (revidiert)^[191] und **Lagunamid B**^[190].

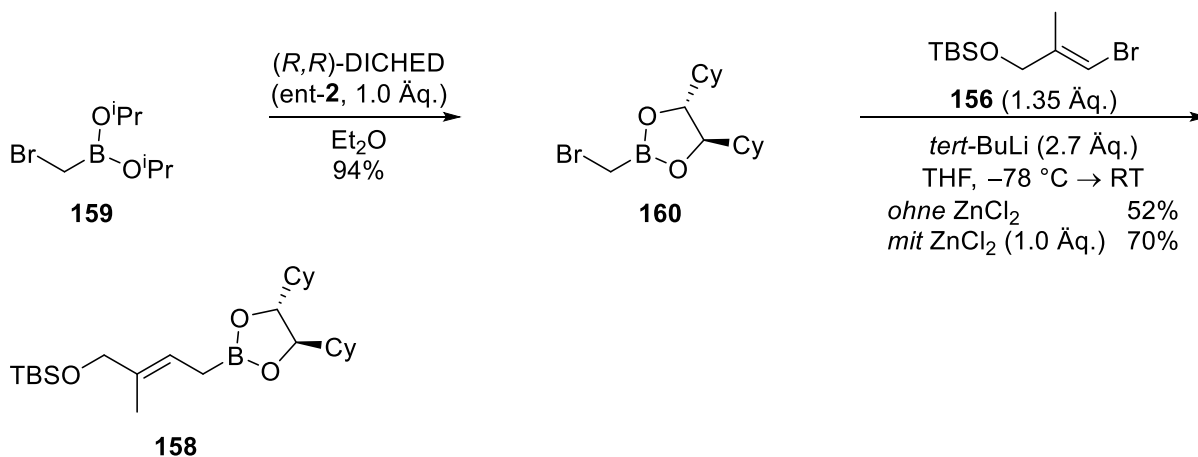
Bei der Betrachtung der Struktur der Lagunamide A und B ist zu beachten, dass bei der Isolierung und Strukturaufklärung beide Naturstoffe mit einer *R*-Konfiguration am C-39 (markiert mit * in Abb. 4) postuliert wurden. Durch die Totalsynthese des Lagunamid A von Ye *et al.* kam es jedoch zu einer Revision der Struktur, der tatsächliche Naturstoff liegt in einer C-39 *S*-Konfiguration vor.^[191] Da auch strukturverwandte Vertreter dieser Klasse von marinen Naturstoffen wie Odoamid^[192], Kulokekahilid-2^[193] oder Aurilid^[194,195] eine *S*-Konfiguration an der entsprechenden Stelle aufweisen, ist durchaus wahrscheinlich, dass dies auch im Fall des Lagunamid B zutrifft. Eine Totalsynthese des Lagunamid B nach Chakraborty *et al.* konnte nicht abgeschlossen werden,^[196] so dass hier eine Überprüfung und gegebenenfalls Revision der tatsächlichen Struktur noch offen bleibt.

Mit der vorgeschlagenen Struktur des Lagunamid B beinhaltet dieses ein Polyketid-Fragment mit drei konsekutiven Stereozentren, die sich in ihrer relativen Konfiguration zueinander für einen Aufbau mittels Matteson-Homologisierung eignen. Um dies zu überprüfen, wurde zunächst der Aufbau eines homologisierbaren Vinylboronsäureesters **158** untersucht (Schema 82). Dazu wurde das Vinylbromid **156**^[197] in ein geeignetes Nukleophil überführt und durch Addition an den *iso*-Propyl-boronsäureester **155**^[198] in den Vinylboronsäureester **157** überführt. Hierbei konnte das Vinylbromid **156** selbst mit einem Überschuss an Magnesium und erhöhter Temperatur nicht in das entsprechende Grignard-Reagenz überführt werden, mit *tert*-Butyllithium fand jedoch der Halogen-Metall-Austausch zum Lithium-Organyl statt. In der darauffolgenden Homologisierung zum Allylboronsäureester **158** mit Superhydrid (LiBEt₃H) als Nukleophil kam es jedoch sowohl mit als auch ohne Zinkchlorid zu einer unsauberen Reaktion unter Zersetzung, sodass der entsprechende Boronsäureester hier nicht in praktikabler Ausbeute und Reinheit erhalten werden konnte.



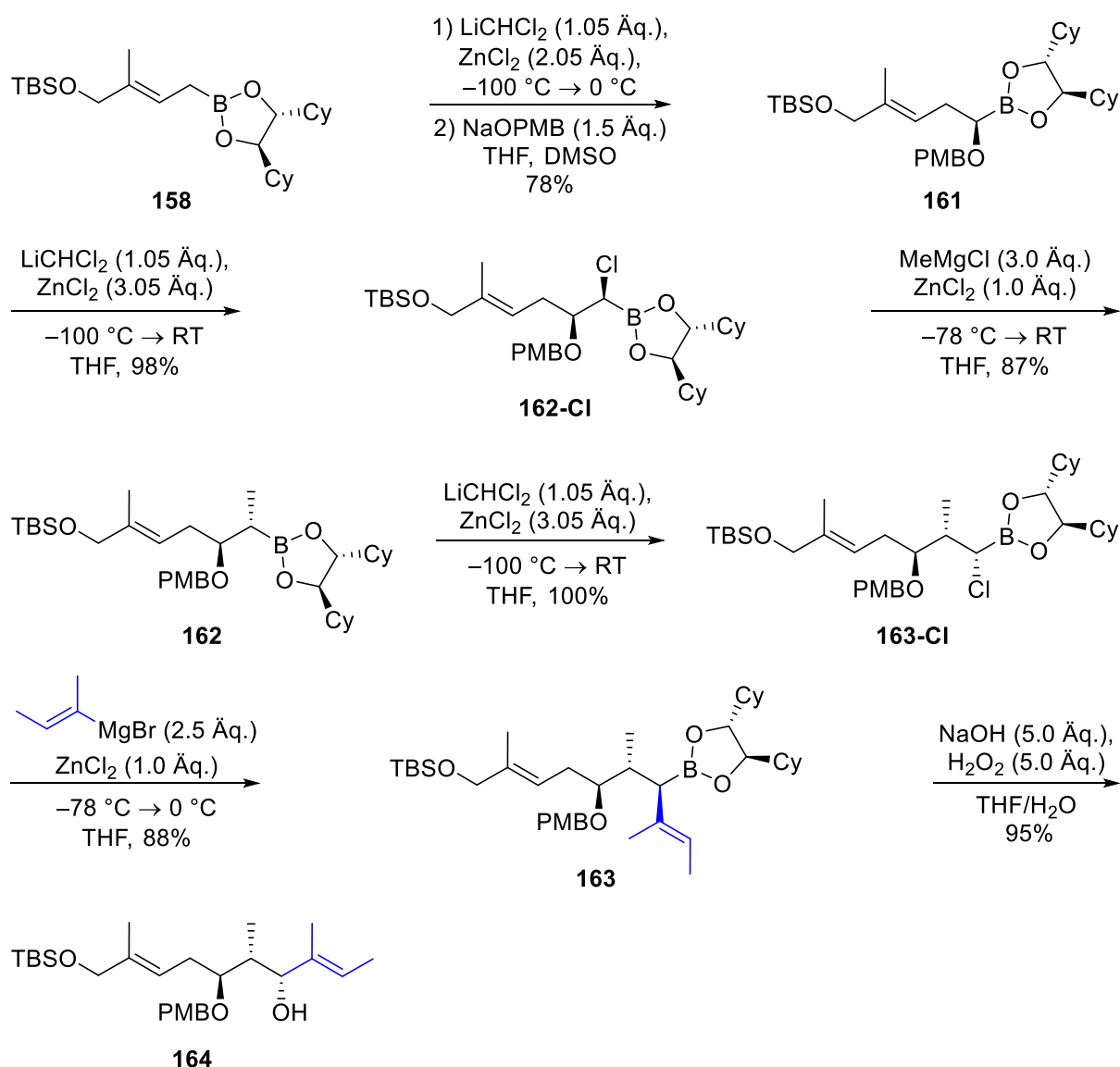
Schema 82: Untersuchung des Aufbaus von **158** durch Homologisierung von **157**.

Da sich die Einführung der Methyleneinheit nach der Doppelbindung als problematisch erwies, wurde die Reaktionssequenz derart abgewandelt, dass eine entsprechende Reaktion nicht mehr notwendig ist (Schema 83). Dazu wurde aus **159**^[199] der α -Bromboronsäureester **160** hergestellt und im Anschluss direkt mit dem Vinyl-Lithium-Reagenz umgesetzt. In Anwesenheit von Zinkchlorid konnte dabei der gewünschte Allylboronsäureester **158** in einer guten Ausbeute (70%) erhalten werden.



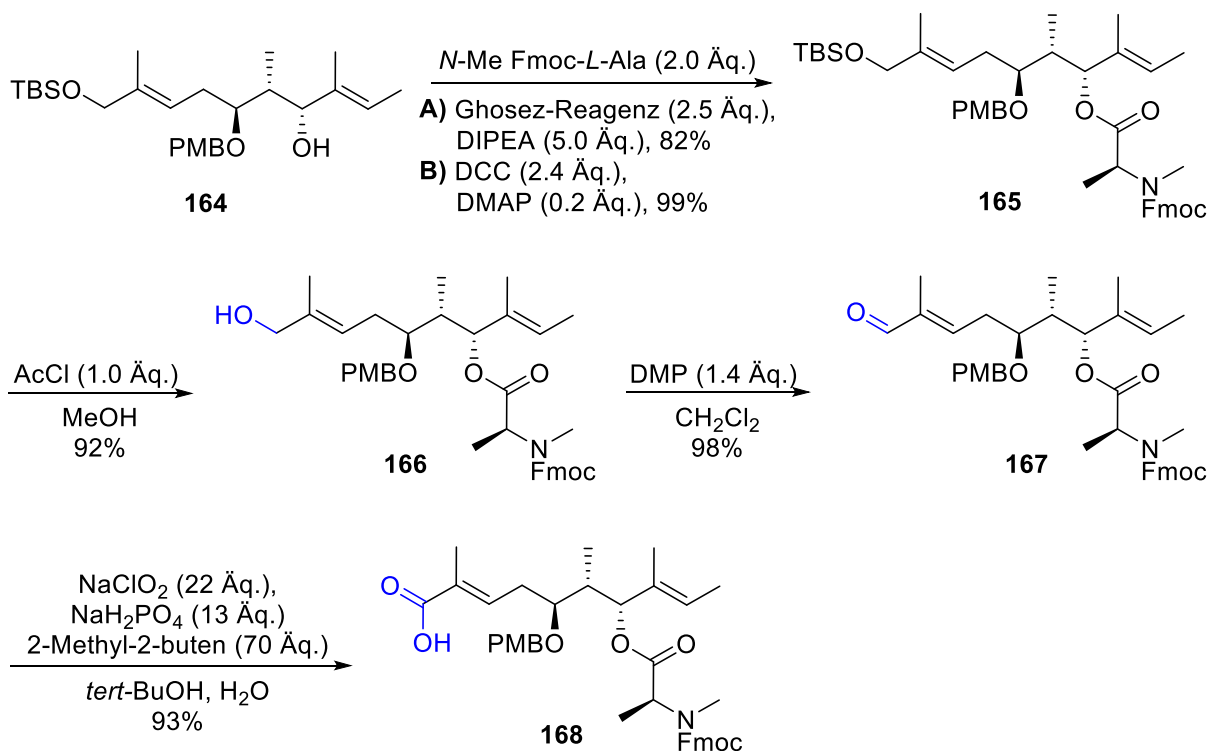
Schema 83: Synthese des Boronsäureesters **158**.

Der Allylboronsäureester **158** konnte daraufhin in drei weiteren Matteson-Reaktionen problemlos verlängert werden (Schema 84). Nach der Einführung des PMB-Ethers (**161**) wurde dieser homologisiert und der resultierende α -Chlorboronsäureester **162-Cl** isoliert. Dadurch konnte dieser mit Methylmagnesiumchlorid und Zinkchlorid zum Boronsäureester **162** umgesetzt werden. Nach weiterer Homologisierung und erneuter Isolation des entsprechenden α -Chlorboronsäureesters **163-Cl** wurde dieser mit dem Vinylnukleophil 1-Methyl-1-propenylmagnesiumbromid umgesetzt. Wie schon an weniger komplexen Substraten in Abschnitt 4.1.3 beschrieben, verlief auch hier die Reaktion ohne Bildung von Nebenprodukten und lieferte den Allylboronsäureester **163** in guter Ausbeute von 88%. Nachfolgende oxidative Abspaltung des Boronsäureesters führte schließlich zum Allylalkohol **164**.



Schema 84: Synthese des Polyketid-Fragments **164**.

Um die Synthese des Polyketid-Fragments abzuschließen, musste der TBS-Ether der Verbindung **164** entschützt und zur Carbonsäure oxidiert werden. Dazu wurden die in Schema 85 gezeigten Reaktionen durchgeführt, bei der zunächst eine Knüpfung des Allylalkohols **164** mit *N*-Methyl-*N*-Fmoc-*L*-Alanin durchgeführt wurde. Während die Knüpfung über das Carbonsäurechlorid, generiert durch das Ghosez-Reagenz, das Produkt **165** in 82% Ausbeute lieferte, konnte die Knüpfung unter Steglich-Bedingungen nahezu quantitativ durchgeführt werden. Durch Knüpfung mit dem Aminosäurederivat wurde die im Lagunamid B vorhandene Struktur ausgenutzt und anstatt einer alternativen Schutzgruppe direkt eingeführt. Durch die Fmoc-Schutzgruppe des Alanins war jedoch eine TBS-Entschützung der Verbindung **165** mit TBAF nicht mehr möglich, da unter diesen Bedingungen auch die Fmoc-Schutzgruppe gespalten wurde. Aufgrund der Säurelabilität der TBS-Gruppe sollte diese unter den sauren Bedingungen einer Jones-Oxidation (CrO_3 , H_2SO_4) gespalten und gleichzeitig zur Carbonsäure oxidiert werden. Die Spaltung der TBS-Gruppe unter diesen Bedingungen fand statt, jedoch wurde lediglich eine Oxidation bis zur Stufe des Aldehyds in mäßiger Ausbeute von 66% festgestellt (nicht gezeigt). Als Alternative dazu wurde die in Schema 85 gezeigte TBS-Entschützung mit HCl, generiert aus Acetylchlorid und Methanol, durchgeführt. Der in 92% Ausbeute erhaltene freie Alkohol **166** konnte daraufhin zunächst mit DMP nahezu quantitativ in den Aldehyd **167** überführt werden. Durch Oxidation unter Pinnick-Bedingungen^[200] wurde schließlich die freie Carbonsäure **168** erhalten.



Schema 85: Synthese der Carbonsäure **168**.

Insgesamt konnte somit durch Matteson-Homologisierung als Schlüsselreaktion das Polyketid-Fragment der vorgeschlagenen Struktur von Lagunamid B synthetisiert werden. Dabei wurden die beiden Doppelbindungen jeweils als Teil eines geeigneten Vinyl-Nucleophils direkt eingeführt. Entschützung und Oxidation lieferten schließlich die Carbonsäure **168**, die eine gute Ausgangsverbindung für weitere Versuche der Totalsynthese von Lagunamid B oder dessen Derivaten darstellt.

4.2 C-H Aktivierung

Nachdem im Arbeitskreis bereits erfolgreich an der C-H Funktionalisierung zyklischer Aminosäuren wie Prolin- und Pipercolinsäurederivaten gearbeitet wurde,^[157] bestand auch in der Masterarbeit das Interesse an der Modifizierung von Aminosäuren und Peptiden via C-H Aktivierung.^[187] Bereits damals wurde festgestellt, dass die β -C-H Arylierung zyklischer Aminosäure-Derivate besonders gut funktioniert, andererseits aber nicht-zyklische Aminosäuren nur unter bestimmten Umständen in der Methode einsetzbar sind. Dabei spielt insbesondere die Wahl der N-Schutzgruppe der Aminosäure eine entscheidende Rolle. Die nahezu ausschließlich in der Literatur eingesetzte Schutzgruppe bei der β -C-H Funktionalisierung nicht-zyklischer Aminosäuren ist die Phthaloyl-Schutzgruppe,^[108] durch die der Aminosäure-Stickstoff doppelt geschützt wird und somit, wie auch bei einfach geschützten zyklischen Aminosäuren, kein freies N-H vorliegt. Wird keine Phthaloyl-Schutzgruppe eingesetzt, so werden doppelt-N-geschützte Aminosäuren verwendet^[151,152] oder eine entsprechende N-Schützung findet während der Reaktion statt.^[157] Durch die fehlende Verknüpfungsmöglichkeit N-Phthaloyl-geschützter Aminosäuren ist die Ausweitung der C-H Funktionalisierung auf Peptide somit deutlich eingeschränkt.

Da die C-H Funktionalisierung von Aminosäuren mit N-H Funktionalitäten problematisch ist, insbesondere da N-H-Amide selbst als dirigierende Gruppen wirken können,^[201] entstand das Interesse in der Untersuchung der β -C-H Funktionalisierung N-methylierter Aminosäuren. Solche Struktur motive lassen sich im Gegensatz zu N-phthaloylierten Aminosäuren direkt in Peptide einbauen und finden sich somit auch in vielen Naturstoffen wieder (Abb. 5). Die N-Methylierung von Aminosäuren stellt dabei eine geringfügige Modifikation dar, die sich jedoch erheblich auf die pharmakokinetischen Eigenschaften biologisch aktiver Peptide auswirken kann.^[202] N-Methylierte Aminosäuren und die Möglichkeit zur selektiven Funktionalisierung solcher Strukturen sind daher auch vor dem Hintergrund der Wirkstoffentwicklung interessante Forschungsgebiete.

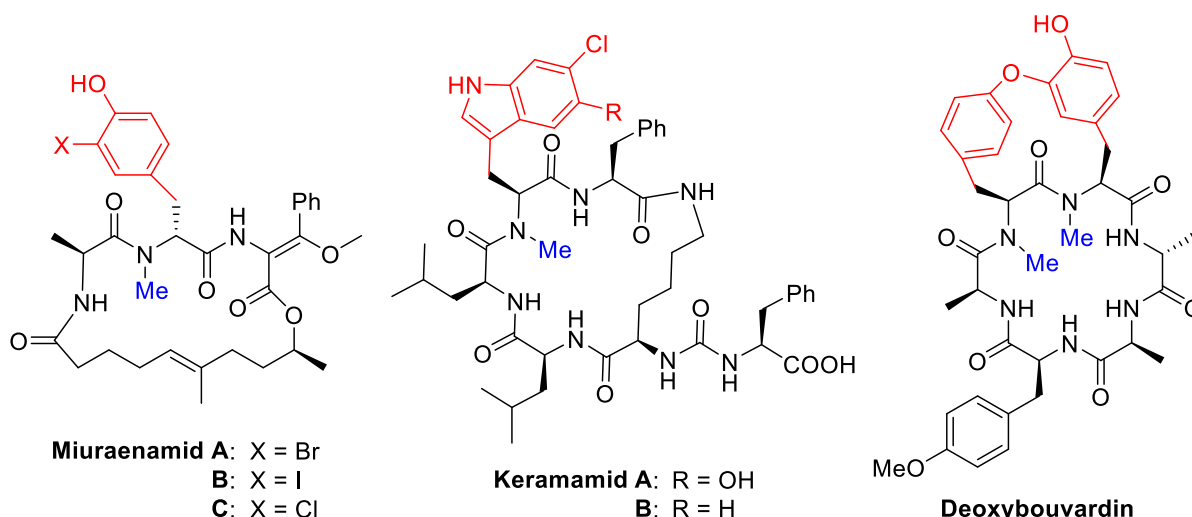
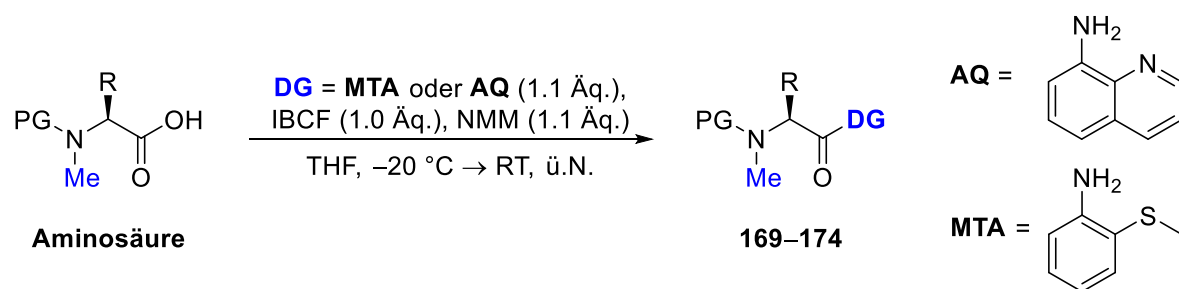


Abb. 5: Strukturen ausgewählter Naturstoffe mit nicht-proteinogenen N-methylierten Aminosäuren.

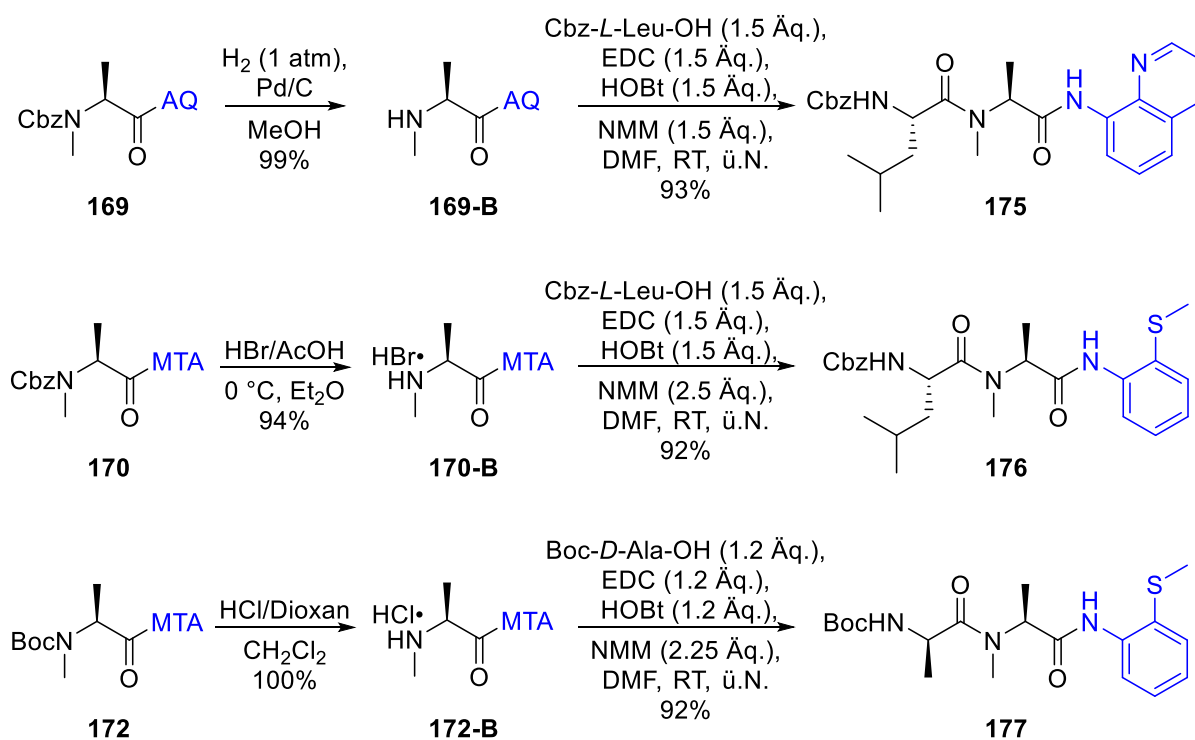
Um Versuche zur C-H Funktionalisierung *N*-methylierter Aminosäuren und Peptide durchführen zu können, mussten diese zunächst mit einer geeigneten dirigierenden Gruppe (DG) ausgestattet werden. Neben dem häufig verwendeten 8-Aminochinolin (8-AQ) wurde die etwas unreaktivere Gruppe 2-(Methylthio)anilin (MTA) eingesetzt (vergleiche Abschnitt 4.2.1). Aus der Arbeit mit 8-AQ im Rahmen der Masterarbeit^[187] war bereits bekannt, dass die Knüpfung über das gemischte Anhydrid mittels IBCF/NMM deutlich bessere Ergebnisse liefert wie beispielsweise eine EDC/HOBt-vermittelte Amidknüpfung. Die Methode konnte sowohl auf *N*-methylierte Aminosäuren als auch die Knüpfung mit MTA übertragen werden, wodurch die in Tabelle 4 dargestellten Aminosäurederivate als Ausgangsverbindungen für C-H Funktionalisierungen erhalten wurden.

Tab. 4: Knüpfung von Aminosäuren mit 8-Aminochinolin (AQ) und 2-(Methylthio)anilin (MTA).



Eintrag	Aminosäure	PG	DG	Produkt	Ausbeute
1	<i>L</i> -Alanin	Cbz	AQ	169	87%
2	<i>L</i> -Alanin	Cbz	MTA	170	95%
3	<i>L</i> -Alanin	Boc	AQ	171	85%
4	<i>L</i> -Alanin	Boc	MTA	172	88%
5	<i>L</i> -Leucin	Cbz	AQ	173	84%
6	<i>L</i> -Phenylalanin	Cbz	AQ	174	83%

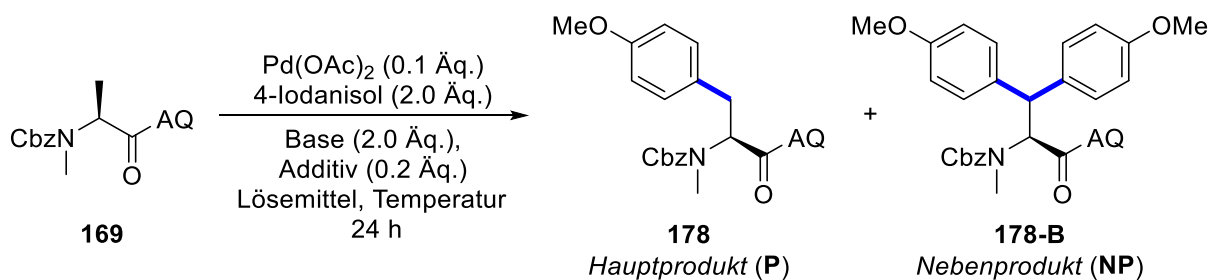
Weiterhin wurden aus den *N*-methylierten Aminosäurederivaten nach Knüpfung mit einer dirigierenden Gruppe verschiedene Dipeptide hergestellt (Schema 86). Dazu wurden die Aminosäurederivate zunächst entschützt und anschließend in einer EDC/HOBt-vermittelten Knüpfung zu den entsprechenden Dipeptiden umgesetzt (Schema 86). Im Fall der MTA-Derivate (**170**) ist zu beachten, dass eine Cbz-Entschützung aufgrund des Thioethers nicht klassisch mit Pd/C/H₂ möglich ist, sondern nur mit HBr/AcOH gelingt. In Kombination mit der dirigierenden Gruppe MTA ist also die Boc-Schutzgruppe zu bevorzugen (**172**), da diese unter etwas mildereren Bedingungen, beispielsweise mit HCl/Dioxan, abgespalten werden kann. Insgesamt gelingt die Darstellung der Dipeptide **175**, **176** und **177** jedoch problemlos in guten Ausbeuten.



Schema 86: Synthese der Dipeptide **175**, **176** und **177**.

4.2.1 Voruntersuchungen zur C-H Funktionalisierung *N*-methylierter Aminos\u00e4uren

Mit den zur Verf\u00fcgung stehenden Derivaten konnte die C-H Funktionalisierung *N*-methylierter Aminos\u00e4uren n\u00e4her untersucht werden. Um die Methode grunds\u00e4tzlich zu evaluieren, wurde als Testsubstrat zun\u00e4chst das mit 8-Aminochinolin derivatisierte *N*-Methyl Cbz-Alanin **169** in der Pd-katalysierten Arylierungsreaktion mit 4-Iodanisol eingesetzt (Tab. 5). Dabei wurde das zur Regeneration des Katalysators Pd(OAc)₂ notwendige Silbersalz sowie Additive, L\u00f6semittel und Temperatur variiert.

Tab. 5: Untersuchung der C-H Arylierung des Alanin-Derivates **169**.

Eintrag	Base	Add.	Lösemittel	Temp. [°C]	Umsatz	P/NP
1	AgOAc	-	Toluol	100	100%	0:100
2 ^[a]	AgOAc	-	Toluol	100	47%	35:65
3	Ag ₂ CO ₃	DBP	<i>t</i> AmylOH	100	92%	39:61
4	AgOAc	-	Toluol	60	51%	69:31
5	Ag ₂ CO ₃	DBP	<i>t</i> AmylOH	60	100%	75:25
6	Ag ₂ CO ₃	DBP ^[b]	<i>t</i> AmylOH	60	100%	81:19
7	AgOAc	DBP	<i>t</i> AmylOH	60	100%	82:18
8	AgOAc	DBP	Toluol	60	66%	82:18
9	AgOAc	-	<i>t</i> AmylOH	60	100%	74:26
10	AgOAc	-	Toluol	45	50%	88:12
11	AgOAc	DBP	Toluol	45	55%	92:8
12	Ag ₂ CO ₃	DBP	<i>t</i> AmylOH	45	100%	89:11
13	AgOAc	DBP	<i>t</i> AmylOH	45	100%	88:12

^[a] 1.0 Äq. 4-Iodanisol. ^[b] 1.0 Äq. DBP.

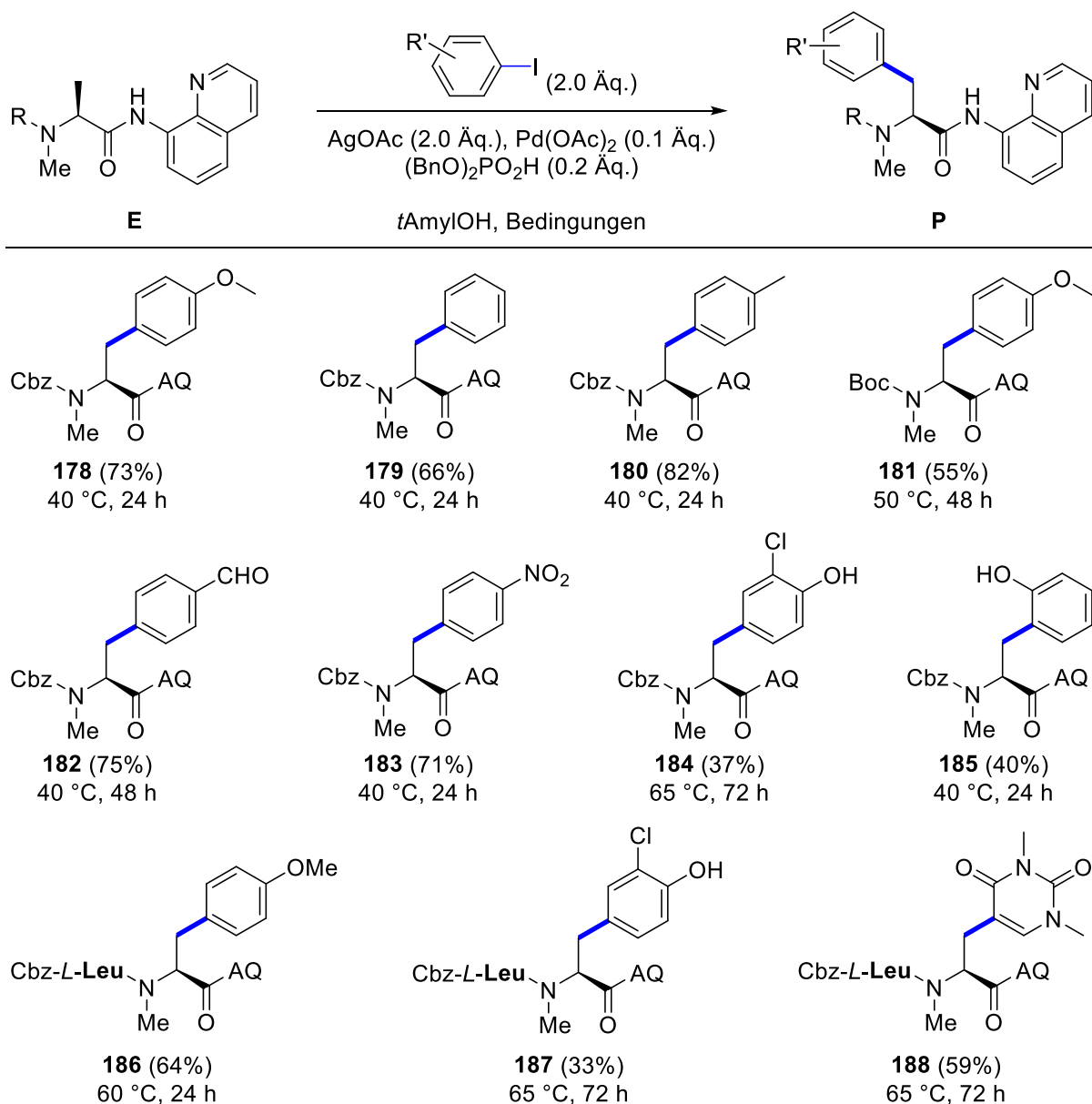
Bereits unter den üblichen Standardbedingungen^[157] (Silberacetat, Toluol als Lösemittel bei 100 °C) wurde nach 24-stündiger Reaktionszeit vollständiger Umsatz beobachtet. Bei dem ausschließlich gebildeten Produkt handelte es sich jedoch um das doppelt arylierte Derivat **178-B**, welches nach zweifacher β -C-H Arylierung zu erwarten ist. Zunächst einmal bedeutete dies eine erhebliche Steigerung in der Reaktivität des *N*-methylierten Derivates im Vergleich zur nicht *N*-methylierten Aminosäure. Weiterhin zeigte dies jedoch auch, dass die Reaktivität dadurch derart gesteigert wurde, dass nicht nur die einmalige Arylierung der β -C-H Bindung am primären Kohlenstoff möglich ist, sondern auch die folgende Arylierung am resultierenden sekundären Kohlenstoff erneut stattfindet. Auch bei stöchiometrischer Zugabe des Elektrophils (Eintrag 2) wurde noch eine Bildung des doppelt funktionalisierten Nebenproduktes **178-B** im Verhältnis von etwa 2:1 zum gewünschten Produkt **178** bei weniger als 50% Umsatz beobachtet.

Um die Reaktivität zugunsten des gewünschten Produktes zu beeinflussen, wurde somit eine Optimierung der Reaktionsbedingungen über die Stöchiometrie hinaus erforderlich. Dabei wurde festgestellt, dass die Art des Silbersalzes (AgOAc oder Ag₂CO₃) keinen signifikanten Einfluss auf die Reaktion nimmt. Der Zusatz katalytischer Mengen an Dibenzylphosphat (DBP) führte zu einer geringfügigen Verbesserung der Selektivität. Obwohl die Rolle des DBP in solchen C-H Funktionalisierungen nicht vollständig geklärt ist, wird eine Art Phasentransferkatalyse vermutet, bei der das Dibenzylphosphat kontrolliert Ag⁺-Ionen in Lösung bringt um das Aryliodid zu aktivieren.^[131] Deutlich entscheidender zur Optimierung trug der Wechsel des Lösemittels sowie die Variation der Reaktionstemperatur bei. Durch Verwendung von *tert*-Amylalkohol (*t*AmylOH) im Gegensatz zu Toluol konnte die Reaktionstemperatur herabgesenkt werden, wobei der Umsatz mit *t*AmylOH dennoch

vollständig blieb (vergleiche Einträge 7 und 8). Mit niedrigerer Temperatur verschob sich auch die Selektivität zugunsten des monosubstituierten Produktes. Die optimierten Bedingungen wurden schließlich bei einer Reaktionstemperatur von 45 °C, Benutzung von AgOAc und kat. DBP in *t*AmylOH gefunden, wodurch bei vollständigem Umsatz das gewünschte Produkt **178** zu 88% und das Biaryl-Nebenprodukt **178-B** zu 12% gebildet wurden (Eintrag 13). Eine weitere Optimierung der Methode wurde durch den Wechsel der dirigierenden Gruppe zum bereits erwähnten 2-(Methylthio)anilin erreicht, die Ergebnisse dazu werden in Kapitel 4.2.3 beschrieben.

4.2.2 C-H Funktionalisierungen mit 8-Aminochinolin als dirigierende Gruppe

Mit den optimierten Bedingungen der C-H Arylierung von Aminochinolin-Aminosäurederivaten (**169**, **171**) wurde das Substratspektrum der Methode untersucht. Dazu wurden die in Schema 87 zusammengefassten Reaktionen bei den angegebenen Reaktionstemperaturen und -zeiten durchgeführt. Weiterhin wurde die Reaktion mit ausgewählten Elektrophilen und dem synthetisierten Dipeptid **175** durchgeführt.

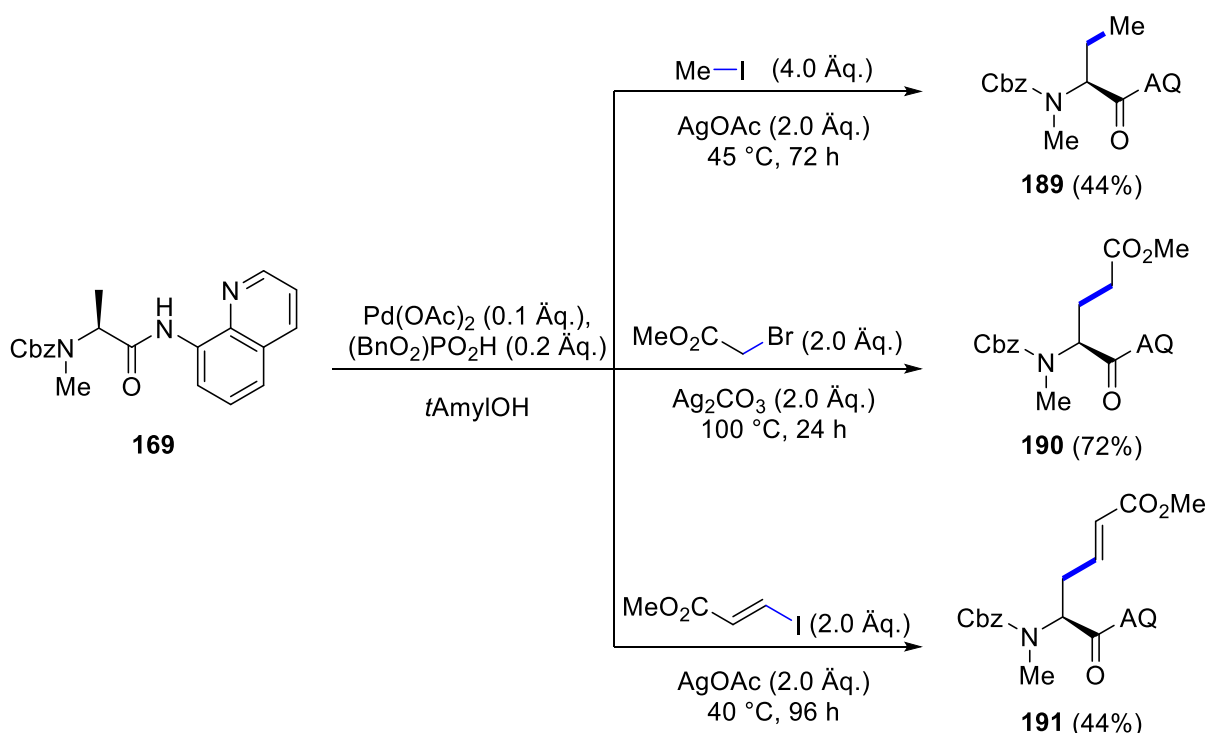


Schema 87: β -Arylierung *N*-methylierter Aminosäuren und Peptide mittels C-H Aktivierung.

Nach der Umsetzung des Aminosäurederivates **169** mit verschiedenen Aryliodiden wurden sowohl mit elektronenziehenden als auch elektronenschiebenden Substituenten in den meisten Fällen gute Ergebnisse erzielt (Verbindungen **178–185**). Interessanterweise wird die Reaktivität auch durch die Wahl der *N*-Schutzgruppe beeinflusst, wobei Boc-Alanine (**171**) eine geringere Reaktivität aufzuweisen scheinen als die Cbz-Analoga (**169**). Zur Herstellung des Boc-Phenylalanin-Derivates **181** sind im Vergleich zum Cbz-Phenylalanin-Derivat **178** höhere Reaktionstemperaturen und längere Reaktionszeiten für einen vollständigen Umsatz erforderlich, wodurch allerdings die Ausbeute aufgrund des in größeren Mengen gebildeten Biaryl-Nebenproduktes abnimmt. Freie Aldehydgruppen werden in der Reaktion sehr gut toleriert (**182**), wohingegen Iodphenole mit freien OH-Gruppen zwar ebenfalls eingesetzt werden können, allerdings deutlich niedrigere Ausbeuten liefern (**184, 185**). Während die Methode sich gut zur Einführung von Aromaten mit Substituenten in *meta*- und *para*-Position eignet, nimmt die Ausbeute mit *ortho*-substituierten Iodarenen deutlich ab. Ein Beispiel, bei dem die Reaktion durch den gesteigerten sterischen Anspruch des Substituenten nur in sehr geringem Maße ablief, stellt die Umsetzung mit *ortho*-Brom-Iodbenzol dar (nicht gezeigt). In diesem Fall wurden selbst bei Reaktionstemperaturen von 100 °C nur Umsätze <10% erreicht.

Im nächsten Schritt wurden die Dipeptide (**175**) in der C-H Funktionalisierung untersucht. Hierbei ist zu beachten, dass Peptide bekanntlich relativ stabile Pd-Komplexe bilden können.^[203] Bei den eingesetzten Substraten wurde diese Nebenreaktion jedoch durch die *N*-Methylgruppe unterdrückt, welche eine Chelatisierung verhinderte. Obwohl etwas höhere Reaktionstemperaturen für einen vollständigen Umsatz notwendig waren, lagen die Ausbeuten nur geringfügig niedriger als mit vergleichbaren Aminosäurederivaten (**186, 187**). Interessanterweise konnte mit dem Uracil-Derivat auch ein heterozyklisches System erfolgreich eingebaut werden (**188**).

Im Gegensatz zu den häufig beschriebenen Aryliodiden in C-H Aktivierungen finden sich deutlich weniger Beispiele für Funktionalisierungen mit Alkyl- und Alkenyl-Halogeniden (vergleiche Abschnitte 2.2.1 und 2.2.2). Zur Untersuchung solcher Substrate in der C-H Funktionalisierung *N*-methylierter Aminosäuren wurden daher die in Schema 88 zusammengefassten Reaktionen durchgeführt.

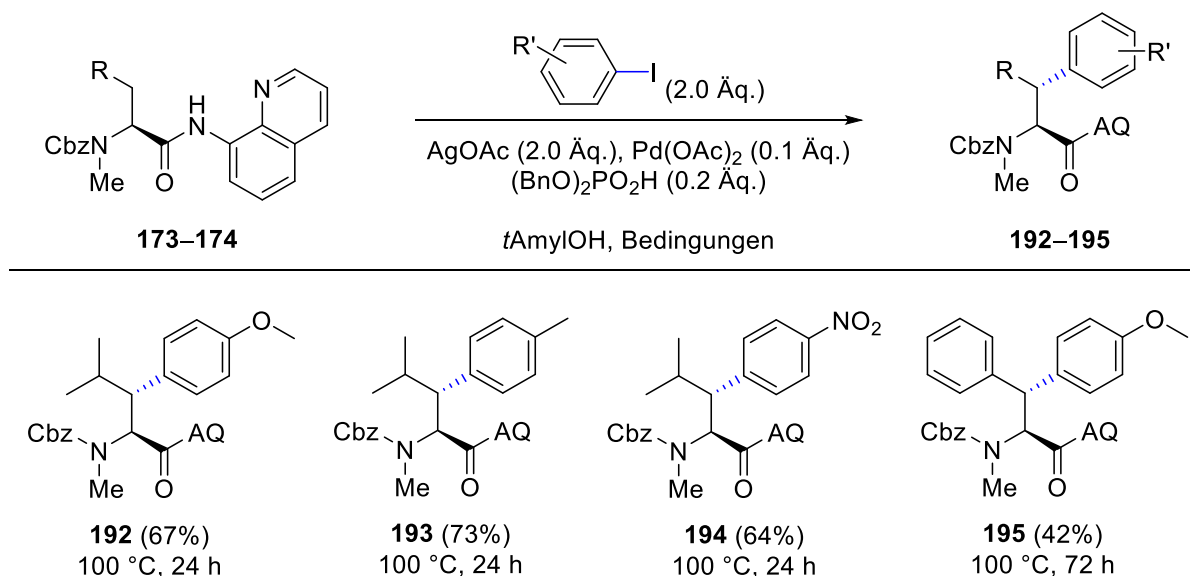


Schema 88: β -Alkylierung und β -Alkenylierung *N*-methylierter Aminosäuren.

Mit dem Einsatz von Methyljodid als Elektrophil konnte so das α -Aminobutansäure-Derivat **189** in einer moderaten Ausbeute (44%) erhalten werden. Überraschenderweise kam es dabei nur in sehr geringen Mengen zur Bildung des doppelt alkylierten Nebenproduktes, ein Großteil des Startmaterials **169** (49%) konnte unverändert zurückisoliert werden. Das Hauptproblem liegt hierbei vermutlich in der hohen Flüchtigkeit des Elektrophils Methyljodid (Siedepunkt 42 °C), wodurch dieses unter den Reaktionsbedingungen trotz Durchführung im verschlossenen Gefäß entweichen konnte.

Im Gegensatz dazu konnte im Fall des Glutaminsäure-Derivates **190** eine deutlich höhere Ausbeute (72%) erreicht werden. Hier wurde bei einer erhöhten Reaktionstemperatur von 100 °C keine Nebenreaktionen der Ester-Gruppe oder signifikante Doppelfunktionalisierung beobachtet. Weiterhin konnte mit dem eingesetzten Elektrophil ein Alkylbromid verwendet werden, wohingegen Arylbromide unter diesen Bedingungen keine Reaktion zeigten. Bei der Funktionalisierung mit dem β -Iodacrylat unter vergleichbaren Bedingungen kam es hingegen deutlich zur Bildung des doppelt funktionalisierten Nebenproduktes sowie darüber hinaus zur Bildung des $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Aminosäurederivates als Eliminierungsprodukt. Zur Unterdrückung dieser Nebenreaktionen wurde die Reaktionstemperatur auf 40 °C reduziert, wodurch das ungesättigte Derivat **191** in moderater Ausbeute (44%) nach längerer Reaktionszeit erhalten wurde. Die Zugabe von Trifluoressigsäure, wie von Chen *et al.* bei C-H Funktionalisierungen mit Acrylaten berichtet,^[146] führte in diesem Fall zu keiner Verbesserung von Umsatz oder Ausbeute (vergleiche Kap. 5, Experimenteller Teil).

Nach den Untersuchungen der Funktionalisierung von Alanin-Derivaten und Kenntnis der Biarylierung als Nebenreaktion, wurde untersucht, inwiefern sich Aminosäuren mit sekundärem β -Kohlenstoff für entsprechende C-H Funktionalisierungen eignen. Dazu wurden die in Schema 89 gezeigten Leucin- und Phenylalanin-Derivate (**173**, **174**) in der C-H Aktivierung mit verschiedenen Aryliodiden umgesetzt.



Schema 89: Arylierung sekundärer β -C-H Bindungen mittels C-H Aktivierung.

In ersten Untersuchungen dazu wurde keine Doppelfunktionalisierung beobachtet, wodurch die Reaktionstemperatur auf 100 °C erhöht werden konnte. Unter diesen Reaktionsbedingungen konnten die substituierten Leucin-Derivate (**192–194**) in guten Ausbeuten erhalten werden. NMR-spektroskopische Analysen der Rohlösungen zeigten lediglich einen Signalsatz, wodurch auf einen hoch-selektiven Funktionalisierungsschritt geschlossen werden kann. Im Gegensatz dazu erforderte das Phenylalanin-Derivat **195** eine deutlich höhere Reaktionszeit und wurde lediglich in mäßiger Ausbeute erhalten. Dennoch wurde keine signifikante Epimerisierung beobachtet und das Produkt konnte mit einem guten Diastereomerenverhältnis von 95:5 erhalten werden. Eine Bestätigung der

absoluten Konfiguration des gebildeten Diastereomers dieser Reaktionen konnte nach Kristallisation des Nitroaryl-Derivates **194** erhalten werden. Durch Röntgenstrukturanalyse (Abb. 6) konnte eindeutig das Vorliegen des (2*S*,3*R*)-*anti*-Produktes bestätigt werden. Dessen bevorzugte Bildung kann leicht durch die sterische Abstoßung des *iso*-Propyl-Restes sowie der Aminogruppe (inklusive Schutzgruppe) erklärt werden und ist in guter Übereinstimmung mit vergleichbaren Ergebnissen bei *N*-Phthaloyl-Aminosäuren.^[121]

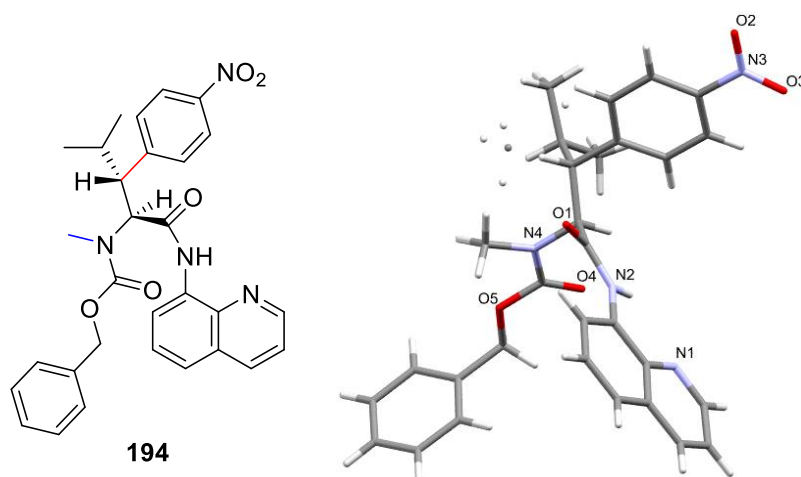


Abb. 6: Röntgenstruktur-Analyse der Verbindung **194**.

Insgesamt konnten somit eine Vielzahl unterschiedlicher Aminosäure-Derivate durch Modifizierung mittels C-H Aktivierung hergestellt werden. Dabei konnten Arene mit verschiedenen Substituenten eingesetzt werden, ebenfalls gelang die Einführung von Alkyl- und Alkenyl-Resten. Während bei der Modifizierung von primären β -C-H Bindungen die zweifache Funktionalisierung insbesondere bei höheren Temperaturen problematisch wird, ist die Aminochinolin-Gruppe hervorragend zur Modifizierung sekundärer β -C-H Bindungen geeignet.

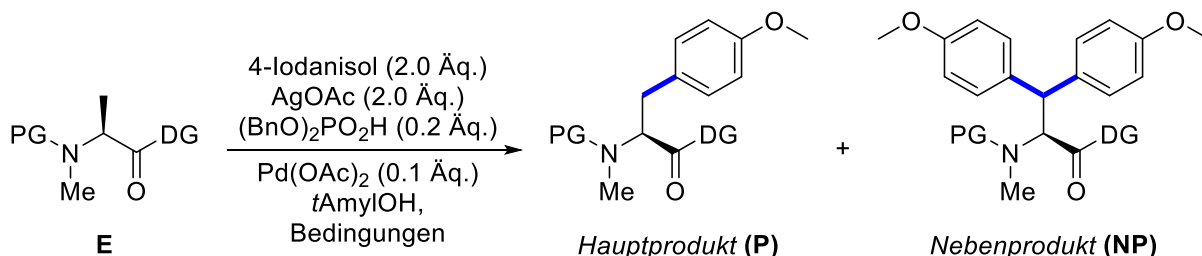
4.2.3 C-H Funktionalisierungen mit 2-(Methylthio)anilin als dirigierende Gruppe

Wie sowohl in den eigenen Arbeiten^[204] zur C-H Funktionalisierung mit 8-Aminochinolin als dirigierende Gruppe (vergleiche Abschnitt 4.2.1) als auch beispielsweise von Corey^[121] und Daugulis^[144] *et al.* festgestellt wurde, kommt es dabei oftmals zu einer doppelten Funktionalisierung. Um diese unerwünschte Nebenreaktion zu vermeiden, wurden dabei verschiedene Ansätze verfolgt. Wie von Chen *et al.* berichtet,^[147] gelang es beispielsweise bei der Alkylierung von *N*-Phthaloyl-Aminosäure-Derivaten durch Zugabe von TFA, die notwendige Reaktionstemperatur herabzusetzen und so eine *mono*-selektive Funktionalisierung durchzuführen. Ein alternativer Ansatz wurde von Daugulis *et al.* mit 2-(Methylthio)anilin als dirigierende Gruppe verfolgt.^[122] Durch das in C-H Funktionalisierungen weniger reaktive MTA konnten somit selektiv mono-Arylierungen von *N*-Phthaloyl-Alanin-Derivaten realisiert werden.

Nachdem in Abschnitt 4.2.1 die Optimierung und in Abschnitt 4.2.2 die Ergebnisse der C-H Funktionalisierung *N*-methylierter Aminosäuren mit der dirigierenden Gruppe 8-Aminochinolin beschrieben sind, wurde nun ebenfalls die alternative dirigierende Gruppe MTA untersucht. Dazu wurden zunächst wie in Tab. 6 zusammengefasst die C-H Arylierungen mit 4-Iodanisol verglichen. Wie schon bei der Synthese der Startmaterialien beschrieben (Abschnitt 4.2), ist bei der Verwendung von MTA in Kombination mit der Cbz-Schutzgruppe die Inkompatibilität mit einer katalytischen Hydrierung

zur Cbz-Entschützung zu beachten. Da allerdings in den Versuchen mit Boc-geschützten AQ-Derivaten zur C-H Funktionalisierung (siehe Abschnitt 4.2.2) schlechtere Ergebnisse als mit vergleichbaren Cbz-geschützten Derivaten erzielt wurden, wurde ebenfalls ein Vergleich der beiden Schutzgruppen mit den MTA-Derivaten durchgeführt.

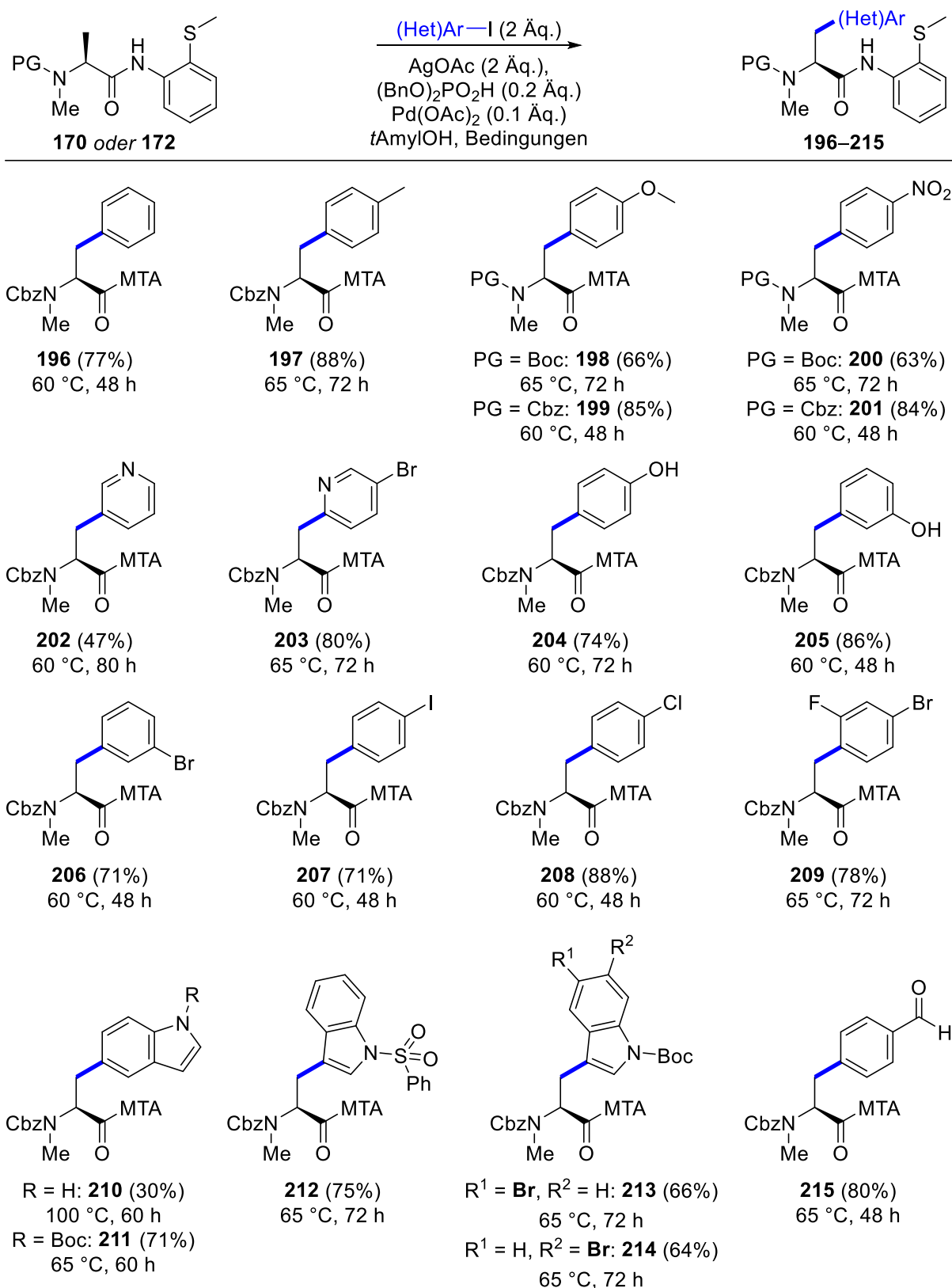
Tab. 6: Untersuchung der C-H Arylierung von Alanin-Derivaten (**E**) in Abhängigkeit von der Schutzgruppe (PG) und dirigierenden Gruppe (DG).



Eintrag	PG	DG	Bedingungen	Produkt	Ausbeute NP	Ausbeute P
1	Boc	AQ	50 °C, 48 h	181	23%	55%
2	Cbz	AQ	40 °C, 24 h	178	8%	73%
3	Boc	MTA	65 °C, 72 h	198	-	66%
4	Cbz	MTA	60 °C, 48 h	199	-	85%

Wie in den Einträgen 1 und 2 nochmals deutlich wird, kommt es bei der Arylierung der AQ-Derivate trotz optimierter Bedingungen noch zur Bildung der doppelt arylierten Nebenprodukte **181-B/178-B**. Dabei ist bei Verwendung der Cbz-Schutzgruppe eine geringere Temperatur und Reaktionszeit erforderlich, so dass auch die Bildung des Nebenproduktes **178-B** geringer und die Ausbeute des gewünschten Produktes **178** somit höher als mit der Boc-Schutzgruppe (**181**, **181-B**) ist. Nach Wechsel der dirigierenden Gruppe zu MTA und kurzer Optimierung wurde deutlich, dass hier etwas höhere Reaktionszeiten und -temperaturen erforderlich sind, um vollständigen Umsatz zu erreichen. Auch hier lieferte das Cbz-geschützte Substrat wieder die besseren Ergebnisse (**199**, 85%), jedoch wurde mit MTA in keinem der beiden Fälle die Bildung eines doppelt funktionalisierten Nebenproduktes beobachtet. Somit resultierte nicht nur eine höhere Ausbeute, auch die Isolierung des Produktes gestaltete sich aufgrund der sauber ablaufenden Reaktion als deutlich einfacher. Bei den optimierten Bedingungen von 48 h bei 60 °C (Eintrag 4) ist zu erwähnen, dass eine Verringerung der Reaktionszeit auf 24 h zwar in annähernd vollständigem Umsatz resultierte, das erhaltene Produkt **199** (83%) jedoch mit 8% des Startmaterials verunreinigt war. Obwohl die Trennbarkeit von Produkt und Startmaterial substratabhängig sind, wurde die längere Reaktionszeit für eine geringfügig höhere Ausbeute und einfachere Aufreinigung in Kauf genommen, insbesondere da keine Nebenreaktionen bei längerer Reaktionszeit beobachtet wurden.

Das Substratspektrum der MTA-vermittelten C-H Arylierung wurde erneut unter Verwendung unterschiedlich substituierter Aryliodide untersucht und ist in Schema 90 zusammengefasst. Sowohl unsubstituiertes Iodbenzol als auch Derivate mit elektronenziehenden sowie elektronenschiebenden Substituenten lieferten dabei gute Ergebnisse (**196–201**). Die verringerte Reaktivität des *N*-Boc-geschützten Derivates konnte erneut anhand des Nitro-Derivates **200** mit geringerer Ausbeute und höherer notwendiger Reaktionszeit und -temperatur festgestellt werden.



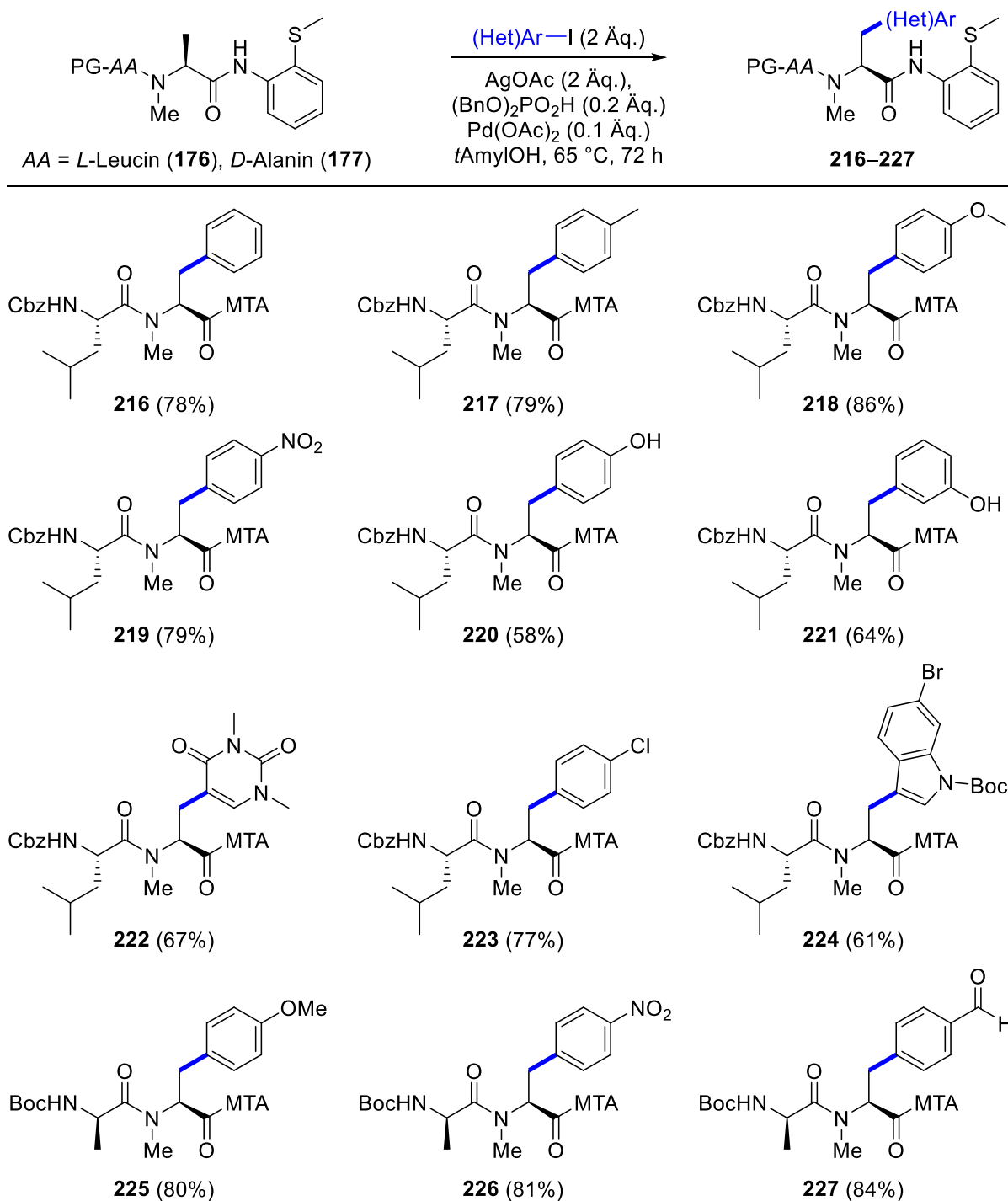
Schema 90: 2-(Methylthio)anilin-vermittelte β -Arylierung von Alaninderivaten **170** und **172**.

Neben Benzol-Derivaten konnten auch Iodpyridine eingesetzt werden, wobei die Ergebnisse in Abhängigkeit des Substitutionsmusters bzw. der Substituenten unterschiedlich ausfielen. Mit 3-Iodpyridin konnte das entsprechende Substrat **202** lediglich in einer mäßigen Ausbeute von 47% erhalten werden, das komplexere 5-Brom-2-iodpyridin lieferte jedoch eine gute Ausbeute (**203**, 80%) vergleichbar mit den Benzol-Derivaten. Ebenfalls toleriert wurden Phenole mit freien Hydroxyl-Gruppen, wodurch die Tyrosin-Derivate **204** und **205** in guten Ausbeuten ohne Verwendung weiterer

Schutzgruppen erhalten wurden. Mit 2-Iodphenol (nicht gezeigt) und somit einem Substituenten in *ortho*-Position wurde jedoch kein Umsatz beobachtet, vermutlich aufgrund der zu hohen sterischen Hinderung bei der oxidativen Addition an das Intermediat des Palladiumzyklus. In diesem Fall ist die reaktivere dirigierende Gruppe 8-AQ besser geeignet und ermöglicht die Bildung des entsprechenden Produktes in 40% Ausbeute (Abschnitt 4.2.2, Verbindung **185**). Eine weitere Alternative für zukünftige Untersuchungen bietet die Verwendung des oxidierten Auxiliars 2-(Methylsulfinyl)anilin, welches von Chen *et al.* erfolgreich zur Arylierung von Carboxamiden mit sterisch gehinderten Aryliodiden eingesetzt werden konnte.^[205] Mit dem sterisch noch anspruchsvolleren 2-Brom-Iodbenzol wurde kein Umsatz beobachtet (nicht gezeigt). Halogenide in *meta*-Position (**206**) sowie *para*-Position (**207–209**) liefern jedoch gute Ergebnisse und wurden selektiv an der Iod-Position funktionalisiert. Interessanterweise kann auch das doppelt iodierte 1,4-Diiodbenzol ohne signifikante Nebenreaktionen eingesetzt werden (**207**). Aryliodide mit mehreren Halogen-Substituenten können ebenfalls eingesetzt werden und mit dem sterisch wenig anspruchsvollen Fluorid wurde ein Substituent in *ortho*-Position toleriert (**209**).

Eine weitere interessante Klasse von Elektrophilen stellen Indol-Derivate dar, wodurch modifizierte Tryptophane erhalten werden. Während die Reaktion mit dem ungeschützten 5-Iodindol unter optimierten Bedingungen in lediglich 30% Ausbeute resultierte (**210**, 60 h, 100 °C), konnte durch Verwendung des entsprechenden *N*-Boc-geschützten Elektrophils die Ausbeute auf 71% erhöht werden (**211**). Wie auch bei nicht *N*-methylierten Aminosäuren könnte das Problem mit ungeschützten N-H Funktionalitäten in der Koordination an den Palladium-Katalysator liegen.^[204] Mit verschiedenen *N*-geschützten und substituierten Indolen konnten die Tryptophan-Derivate **212–214** jedoch in guten Ausbeuten erhalten werden. Ebenfalls deutlich wurde die hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen und Schutzgruppen unter den milden Bedingungen anhand des Aldehyd-Substrates **215** (80%), bei dem keine Nebenreaktionen beobachtet wurden.

Vor dem Hintergrund einer Anwendung zur Modifizierung von Peptiden wurde im nächsten Schritt das Substratspektrum mit den Dipeptiden **176** und **177** untersucht (Schema 91). Wie auch schon im Fall der AQ-Derivate wurde die potentielle Nebenreaktion der Komplexbildung^[203] mit Palladium durch die *N*-Methyl-Gruppe verhindert. Dadurch gelang die C-H Funktionalisierung mit unterschiedlichen substituierten Benzol-Derivaten und lieferte gute Ausbeuten, die vergleichbar mit den Ergebnissen der Aminosäurederivate sind (**216–219**). Um vollständigen Umsatz zu erreichen, musste lediglich die Reaktionszeit auf 72 h erhöht werden. Im Fall der Phenol-Derivate kam es zu einem leichten Einbruch der Ausbeute, dennoch konnten die modifizierten Tyrosine (**220**, **221**) in akzeptablen Ausbeuten (58–64%) erhalten werden. Die Einführung komplexer Seitenketten wie im Fall des Uracil-Derivates (**222**, 67%) oder des 6-Bromtryptophans (**227**, 61%) gelang in guten Ausbeuten.

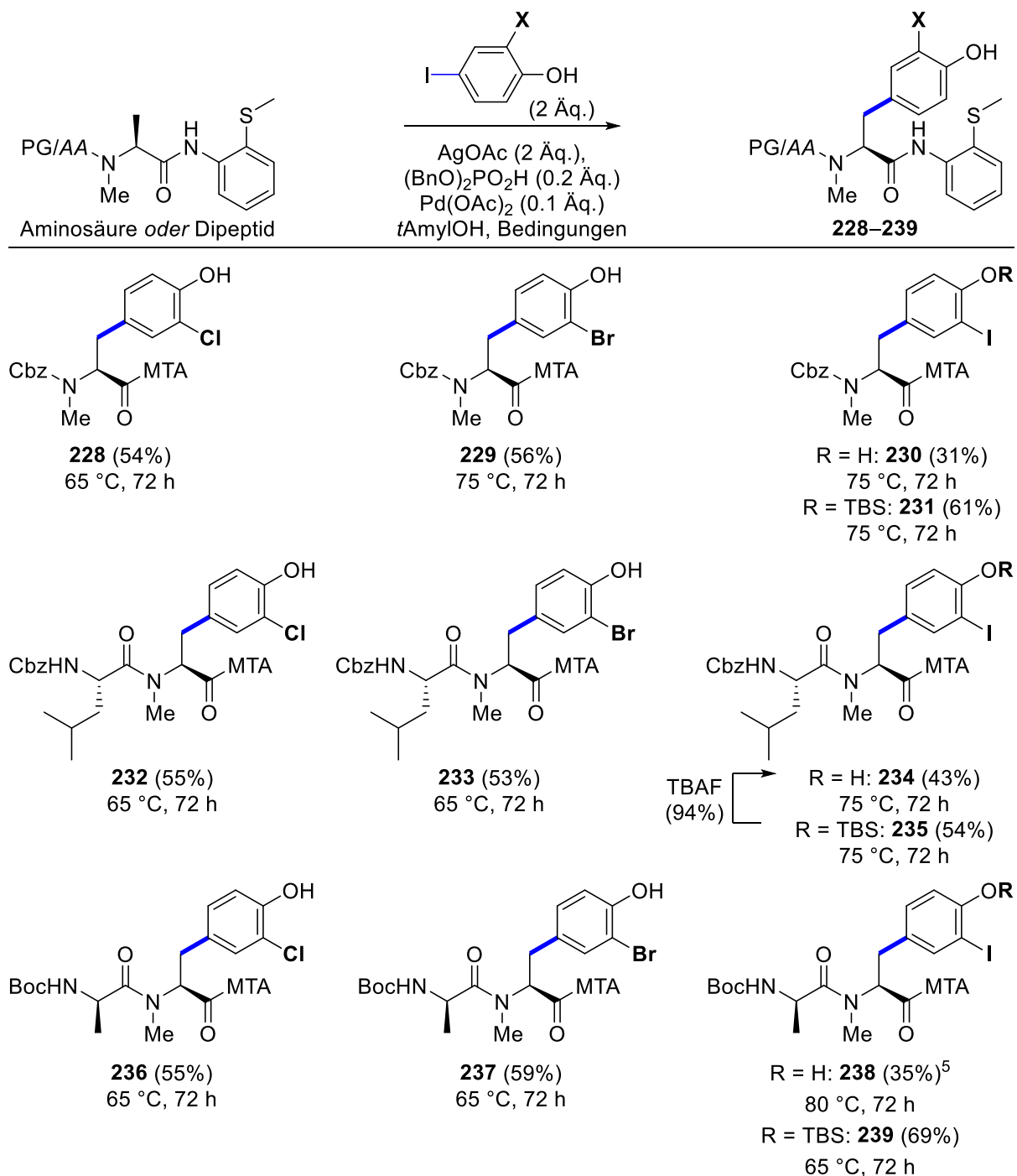


Schema 91: MTA-vermittelte β -Arylierung von Dipeptiden (**176–177**).

Um den Einfluss der *N*-terminalen Aminosäure zu untersuchen, wurde im Dipeptid **177** die Aminosäure *L*-Leucin gegen *D*-Alanin ausgetauscht (Verbindungen **225–227**). Auch diese Substrate erzielten durchgängig hohe Ausbeuten über 80% und sind somit ein guter Indikator dafür, dass die Methode größtenteils unabhängig von der benachbarten Aminosäure einsetzbar ist. Die Methode bietet somit großes Potential im Sinne einer *late stage modification* bzw. einer Anwendung bei größeren Oligopeptiden.

Da insbesondere halogenierte Tyrosine ein weit verbreitetes Strukturmotiv in Naturstoffen wie beispielsweise den Miuraenamiden (vergleiche Abb. 5) darstellen, wurde ebenfalls die Einführung entsprechender Seitenketten mittels C-H Aktivierung untersucht (Schema 92). Ausgehend von dem Alanin-Substrat **170** konnten die chlorierten und bromierten Tyrosine **228** und **229** in akzeptablen

Ausbeuten (54–56%) erhalten werden. Das iodierter Phenol-Derivat lieferte jedoch eine deutlich geringere Ausbeute von lediglich 31% (**230**), wobei 48% des nicht umgesetzten Startmaterials **170** zurückisoliert wurden. Umsatz und Ausbeute konnten durch Verwendung des *O*-TBS geschützten 2,4-Diidphenols deutlich erhöht werden, wodurch das geschützte Iodtyrosin **231** (61%) erhalten wurde. Es lässt sich vermuten, dass durch die *O*-Schutzgruppe potentiell ablaufende oxidative Nebenreaktionen vermieden werden können.

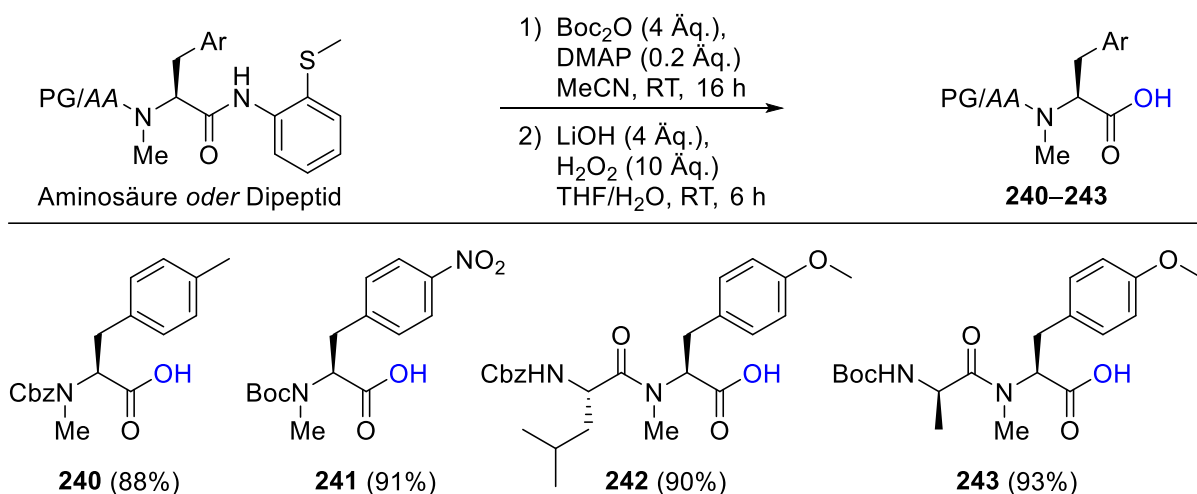


Schema 92: Synthese halogener Tyrosin-Derivate (**228–239**) durch β -C-H Arylierungen.⁵

⁵ Verbindung **238** wurde als Gemisch verunreinigt mit 8% des Startmaterials **177** erhalten.

Die Erweiterung des Substratspektrums auf die *L*-Leucin-*L*-Alanin-Dipeptide (Verbindungen **232–235**) sowie die *D*-Alanin-*L*-Alanin-Dipeptide (Verbindungen **236–239**) resultierte durchgängig in Ausbeuten von über 50%. Im Fall der iodierten Derivate wurde dabei ebenfalls mit *O*-TBS geschützten Phenolen gearbeitet (**235** und **239**). Wie im Fall der Entschützung von Verbindung **235** zu **234** gezeigt wurde, lassen sich daraus problemlos die ungeschützten Tyrosin-Derivate erhalten. Somit bildet die C-H Funktionalisierung einen vielversprechenden Zugang zum Strukturmotiv der Miuraenamids und weiterer verwandter Strukturen (vergleiche Abb. 5).

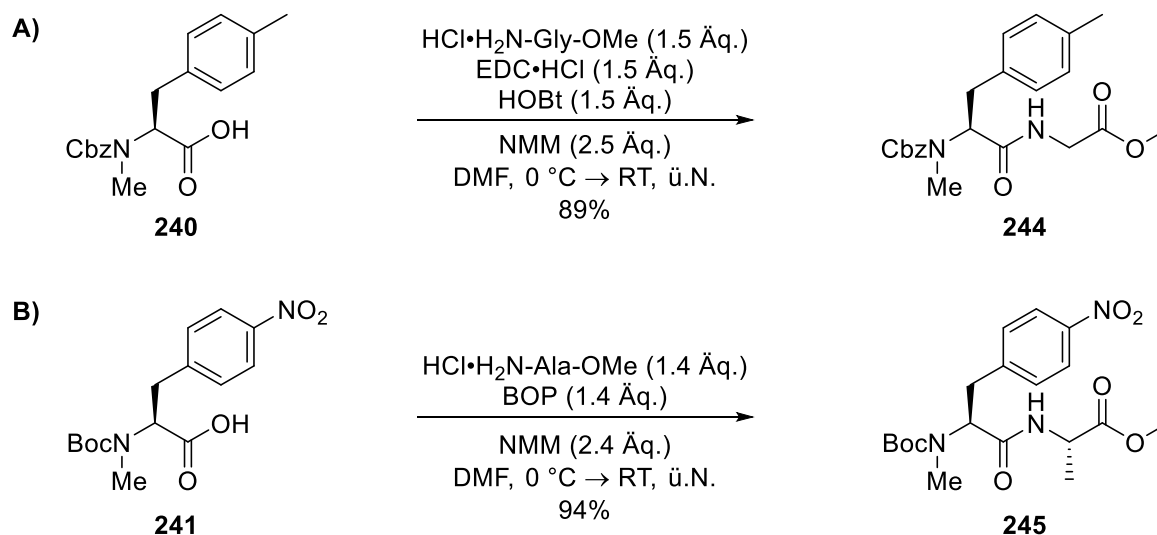
Um die Methode in der Synthese, beispielsweise von Natur- oder Wirkstoffen, anwenden zu können, ist die Entfernung der dirigierenden MTA-Gruppe nach Modifizierung der Aminosäure notwendig. Die erhaltene freie Carbonsäure ermöglicht dann die weitere Knüpfung mit komplexen Strukturen. Das von Daugulis *et al.* beschriebene Protokoll zur Abspaltung der MTA-Gruppe basiert auf einer Lewis-Säure vermittelten Methanolyse bei erhöhten Temperaturen (100 °C).^[144] Auch wenn diese Methode für einfache Substrate gut funktioniert, so sind diese eher drastischen Bedingungen ungeeignet für komplexere Systeme wie Peptide. Ebenfalls unpassend ist die resultierende Bildung des Methylesters, der eine zusätzliche Verseifung zum Erhalt der freien Carbonsäure notwendig macht. Daher wurde eine alternative Methode zur MTA-Abspaltung angewendet (Schema 93), welche bereits erfolgreich zur Abspaltung der AQ-Gruppe eingesetzt wurde.^[157,204,206]



Schema 93: Abspaltung der dirigierenden Gruppe 2-(Methylthio)anilin (MTA).

Dazu wurden die entsprechenden Aminosäure- oder Dipeptidderivate zunächst in die *N*-Boc geschützten Amide überführt, welche im Anschluss selektiv mit $\text{LiOH}/\text{H}_2\text{O}_2$ zu den freien Carbonsäuren **240–243** verseift werden konnten. Im Fall der Dipeptide (**218** und **225**) wurden durch Reaktion mit $\text{Boc}_2\text{O}/\text{DMAP}$ geringe Mengen der *N*-terminal doppelt geschützten Produkte erhalten, welche jedoch durch kurze Behandlung mit TFA in die gewünschten Produkte **242** und **243** überführt werden konnten (vergleiche Kap. 5, Experimenteller Teil).

Zum Abschluss der Sequenz wurden die nicht-proteinogenen Aminosäuren **240** und **241** jeweils in einer Peptid-Knüpfung eingesetzt (Schema 94), wodurch die entsprechenden Dipeptide **244** und **245** in guten Ausbeuten (89–94%) erhalten wurden. Durch HPLC-Analyse wurde der epimerisierungsfreie Prozess der C-H Aktivierung, Entfernung der dirigierenden Gruppe sowie Peptid-Knüpfung bestätigt (siehe Anhang, HPLC-Analyse).



Schema 94: Peptid-Knüpfungen der unnatürlichen Aminosäuren **240** und **241**.

4.2.4 Synthese der Naturstoffe Abyssenin A und Mucronin E

Da die C-H Funktionalisierung sowohl mit mehrfach substituierten Aromaten als auch empfindlicheren Gruppen wie beispielsweise Aldehyden (**182**, 75%) gute Ergebnisse lieferte, bestand das nächste Ziel in einer Anwendung der Methode. Unter der Vielzahl von Naturstoffen mit unnatürlichen Aminosäuren wurden mit den Cyclopeptid-Alkaloiden Abyssenin A und Mucronin E (Abb. 7) zwei geeignete Vertreter gefunden, anhand derer die C-H Funktionalisierung *N*-methylierter Aminosäuren in der Naturstoffsynthese untersucht werden sollte.

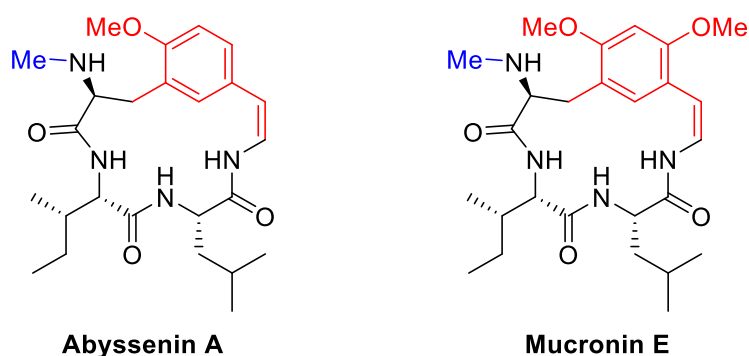
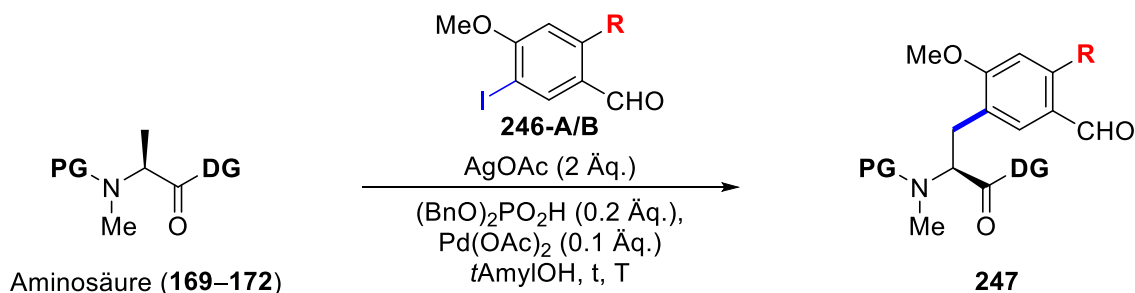


Abb. 7: Die Naturstoffe Abyssenin A und Mucronin E.^[207]

Bei diesen Verbindungen handelt es sich um Mitglieder einer Klasse von Naturstoffen mit 13–15-gliedrigen Zyklen, bestehend aus einem Peptid-Fragment angrenzend an ein aromatisches System und ein *Z*-konfiguriertes Enamid. Die beiden Naturstoffe wurden neben weiteren strukturell ähnlichen Verbindungen 1974 von Tschesche *et al.* aus den Kreuzdorngewächsen *Ziziphus mucronanta* und *Ziziphus abyssinica* isoliert.^[207] In der Literatur finden sich verschiedene Herangehensweisen an die Synthese dieser Naturstoffe und insbesondere der enthaltenen unnatürlichen Aminosäuren.^[208–210] Komplexe mehrstufige Synthesen sind notwendig, um das erforderliche Substitutionsmuster am aromatischen System zu installieren und den stereochemischen Verlauf der Synthese zu kontrollieren. Mit der Methode der C-H Funktionalisierung wäre hier eine deutliche Vereinfachung der Synthese möglich.

Um diese Möglichkeit der Synthese näher zu evaluieren, wurde die C-H Funktionalisierung mit den hoch-substituierten aromatischen Aldehyden **246-A** und **246-B** näher untersucht (Tab. 7). Da insbesondere bei *ortho*-substituierten Iodbenzolen sowohl mit den AQ- als auch den MTA-Derivaten bereits Probleme festgestellt wurden (vergleiche Abschnitte 4.2.2 und 4.2.3), könnte auch hier die geringere Reaktivität durch den erhöhten sterischen Anspruch für Probleme sorgen.

Tab. 7: Optimierung der Reaktionsbedingungen der C-H Funktionalisierung mit aromatischen Aldehyden **246-A** (R = H) und **246-B** (R = OMe).



Eintrag	PG	DG	R	t [Tage]	T [°C]	Produkt	Ausbeute [%]
1	Boc	MTA	H	2	70	247-D	-
2	Boc	MTA	H	2	100	247-D	-
3	Cbz	AQ	H	3	50	247-C	54
4	Cbz	AQ	H	3	70	247-C	55
5	Cbz	AQ	H	4	50	247-C	61
6	Boc	AQ	H	2	100	247-A	40
7	Boc	AQ	H	2	70	247-A	51
8	Boc	AQ	H	3	60	247-A	54
9	Boc	AQ	H	4	55	247-A	60
10	Boc	AQ	OMe	6	45	247-B	9
11	Boc	AQ	OMe	3	60	247-B	22
12	Boc	AQ	OMe	7	65	247-B	35
13	Boc	AQ	OMe	4	80	247-B	45
14	Boc	AQ	OMe	4	100	247-B	35

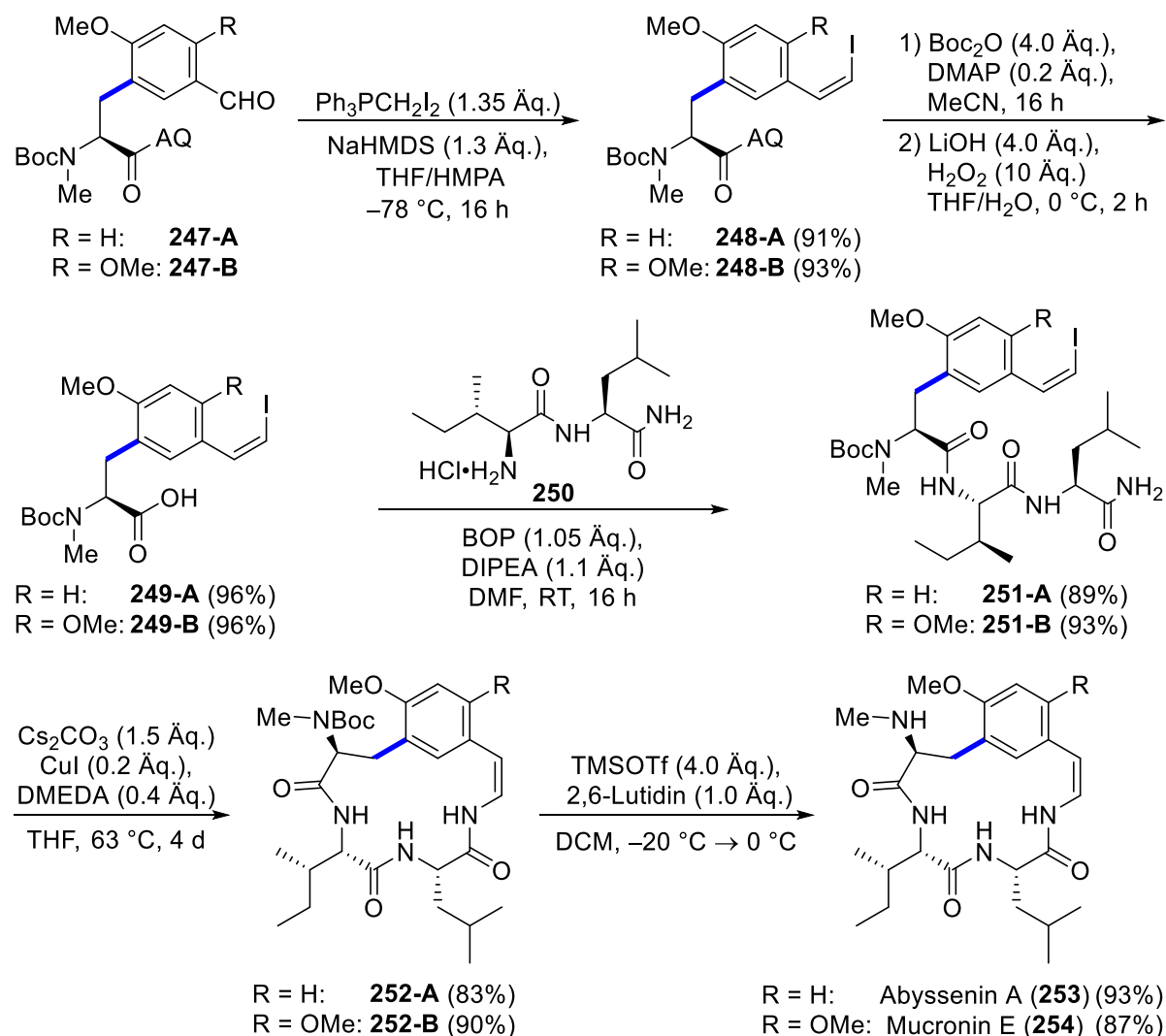
Wie erwartet erwies sich der sterische Anspruch des *ortho*-Substituenten in Kombination mit der dirigierenden MTA-Gruppe (**172**) als zu hoch, so dass hier kein Umsatz zum entsprechenden Produkt **247-D** erreicht wurde (Eintr\u00e4ge 1 und 2). Auf Grundlage der guten Ergebnisse, die mit der Cbz-Schutzgruppe erzielt wurden und der erh\u00f6hten Reaktivit\u00e4t der dirigierenden AQ-Gruppe, wurde die Untersuchung mit dem entsprechenden Substrat **169** fortgesetzt. Hierbei musste allerdings beachtet werden, dass eine Entsch\u00fctzung der Cbz-Gruppe in Gegenwart des Aldehyds oder des Enamins problematisch werden k\u00f6nnte. Mit dem dreifach substituierten Iodbenzol **246-A** (R = H) ben\u00f6tigte die Reaktion 3 Tage Reaktionszeit f\u00fcr ein akzeptables Ergebnis (Eintrag 3, **247-C**, 54%). Eine Erh\u00f6hung der Reaktionszeit auf 4 Tage bei 50 °C lieferte mit 61% schlie\u00dflich eine Ausbeute, die im Bereich der weniger komplexen Substrate lag (vergleiche Schema 87).

Wie jedoch bereits vermutet, erwies sich eine Entsch\u00fctzung der Cbz-Gruppe weder mit katalytischer Hydrierung oder HBr/AcOH von Verbindung **247-C** noch auf einer sp\u00e4teren Stufe der Synthese als m\u00f6glich. Somit wurde die Untersuchung der C-H Funktionalisierung auf die Boc-gesch\u00fctzten Substrate (**171**) erweitert. Interessanterweise konnten hierbei Ergebnisse erhalten werden, die im Bereich der

Cbz-geschützten Substrate lagen, dabei jedoch geringfügig höhere Reaktions-temperaturen benötigten (Einträge 6–9, **247-A**, 40–60%).

Nochmals höhere Reaktionstemperaturen wurden notwendig für die Funktionalisierung mit dem tetrasubstituierten Aromaten **246-B** (R = OMe). Hier musste die Reaktionslösung für bis zu 4 Tage auf 80 °C erhitzt werden, um das Substrat **247-B** in akzeptabler Ausbeute zu erhalten (Einträge 10–14, bis zu 45%). Wurde die Temperatur noch weiter erhöht (100 °C), so kam es wiederum zu einer geringeren Ausbeute (35%), möglicherweise aufgrund eintretender Zersetzungsprozesse. In allen Fällen konnte nicht umgesetztes Startmaterial (**171**) zurückisoliert werden, die moderaten Ausbeuten ergeben sich somit aus unvollständigem Umsatz und nicht durch die Bildung von Nebenprodukten. Doppelte Funktionalisierung wurde in keinem Fall beobachtet.

Nach Optimierung der C-H Funktionalisierung zum Erhalt der Aldehyde **247-A** und **247-B** konnte die Synthese der Naturstoffe Abyssenin A und Mucronin E fortgesetzt werden (Schema 95). Dazu wurden die Aldehyde jeweils in einer Wittig-Reaktion mit $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{I}_2/\text{NaHMDS}$ und HMPA, basierend auf einem Protokoll von Evano *et al.*,^[209] in die Z-konfigurierten Vinylidide **248** überführt. Das bereits in Abschnitt 4.2.3 beschriebene Protokoll zur Abspaltung der MTA-Gruppe konnte auch hier zur Überführung der AQ-Amide in die freien Carbonsäuren **249** genutzt werden. Dazu wurden die Verbindungen **248** zunächst in die N-Boc-N-AQ-Amide überführt und im Anschluss mit $\text{LiOH}/\text{H}_2\text{O}_2$ verseift.



Schema 95: Synthese der Naturstoffe Abyssenin A (**253**) und Mucronin E (**254**).

Für die nächsten Stufen wurde ein modifiziertes Protokoll basierend auf den Arbeiten von Evano *et al.* verwendet.^[209] Die freien Carbonsäuren **249** wurden dazu zunächst in einer epimerisierungsfreien Peptidknüpfung mit dem *L*-Isoleucin-*L*-Leucinamid-Dipeptid **250** zu den Tripeptiden **251** umgesetzt. Durch Kupfer-vermittelte Zyklisierung konnten daraufhin die Boc-geschützten Naturstoffe **252** in hervorragenden Ausbeuten von 83–90% erhalten werden. Mittels TMSOTf wurden diese im Anschluss Boc-entschützt und die Naturstoffe Abyssenin A (**253**) und Mucronin E (**254**) wurden erhalten. Somit konnte gezeigt werden, dass die C-H Aktivierung *N*-methylierter Aminosäuren als robuste Methode erfolgreich in der Synthese von komplexen Molekülen wie beispielsweise Naturstoffen eingesetzt werden kann.

5. Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Angaben

¹H-NMR-Spektren wurden mit einem Kernresonanzspektrometer der Firma *Bruker*, Modell AV II 400 mit einer Messfrequenz von 400 MHz oder Modell AV500 mit einer Messfrequenz von 500 MHz aufgenommen. Die Auswertung der Spektren wurde mit der Software *ACD NMR Processor Academic Edition* (Version 12.01) durchgeführt. Die Referenzierung erfolgte auf den zum Lösemittel CDCl₃ zugegebenen Standard TMS ($\delta = 0.00$ ppm) oder das Lösemittelsignal (DMSO-d₆ $\delta = 2.50$ ppm, MeOD-d₄ $\delta = 3.31$ ppm). Die Aufspaltung der Protonensignale ist mit den Abkürzungen s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quint = Quintett, sept = Septett, m = Multipllett und bs = breites Signal angegeben. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm und die Kopplungskonstanten *J* sind in Hz angegeben.

¹³C-NMR-Spektren wurden mit einem Kernresonanzspektrometer der Firma *Bruker*, Modell AV II 400 mit einer Messfrequenz von 100 MHz oder Modell AV500 mit einer Messfrequenz von 125 MHz aufgenommen. Die Referenzierung erfolgte auf das Lösemittelsignal (CDCl₃ $\delta = 77.0$ ppm, DMSO-d₆ $\delta = 39.51$ ppm, MeOD-d₄ $\delta = 49.0$ ppm). Die Messungen erfolgten breitbandentkoppelt, entsprechende Multiplizitäten sind nachfolgend angegeben. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm angegeben.

Optische Drehwerte wurden mit einem Polarimeter der Firma Perkin-Elmer, Modell 341 in einer thermostatisierten 1.0 dm-Küvette (20 ± 0.1 °C) oder einem Polarimeter der Firma Jasco, Modell P-2000 gemessen. Als Strahlungsquelle wurde eine Natriumdampflampe der Wellenlänge 589 nm genutzt. Die spezifische Rotation wurde nach Eingabe der Konzentration *c* [g/100 mL] vom Messgerät ermittelt.

Schmelzpunkte wurden in einem *MEL-TEMP-II* Schmelzpunktmessgerät der Firma *Laboratory Devices* in offenen Glaskapillaren gemessen und sind unkorrigiert.

Dünnschichtchromatographie (DC) wurde über NP-Kieselgel Fertigfolien der Firma *Fluka* durchgeführt. Die Detektion erfolgte mittels UV-Licht der Wellenlänge 254 nm und durch Kaliumpermanganat-, Ninhydrin- oder Ce/Mo-Reagenz-Tauchbad.

Zur **Säulenchromatographie** wurden die Säulen mit Kieselgel 60 (Korngröße 40–63 μm oder 63–200 μm) der Firma *Machery-Nagel* nassgepackt. Zur Umkehrphasen-Säulenchromatographie wurde ein *Reverleris PREP Chromatography* System der Firma *Büchi* mit Fertigsäulen *Telos Flash C18* der Firma *Kinesis GmbH* verwendet.

Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC) wurde mit einem Gerät der Firma *Merck Hitachi*, Modell LaChrom D-7000 durchgeführt. Als chirale Trennphase wurde eine *Chiracel OD-H* (250x4.6 mm) Säule oder eine *Reprosil-100-Chiral-NR* (250x4.6 mm) Säule der Firma *Daicel Chemical Industries* benutzt. Die Detektion erfolgte mittels Dioden-Array Detektor und die Auswertung wurde mit dem MultiHSM-Manager der Firma *Merck* durchgeführt.

Gasphasenchromatographie (GC) wurde mit einem GC-2010 Gerät der Firma *Shimadzu*, Autoinjektor AOC-20i, FID-Detektor, durchgeführt. Als Trennsäule wurde eine *Varian* Kapillarsäule *CP-Chirasil-DEX CB* (25 m x 0.25 mm, 0.25 μm ID) unter Stickstoff als Trägergas verwendet. Die Auswertung erfolgte mit der Software *GC solution*.

Hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) wurden an der Universität des Saarlandes von Herrn Rudi Thomes an einem *MAT 95* Gerät der Firma *Finnigan* mittels Chemischer Ionisation (CI) gemessen.

Die verwendeten **Lösemittel** und **Chemikalien** wurden vom Zentralen Chemikalienlager der Universität des Saarlandes bezogen oder stammten aus Laborbeständen. Die Lösemittel Petrolether (PE), Ethylacetat (EtOAc), Diethylether (Et₂O) und Pentan wurden vor Verwendung destilliert.

Wasserfreie Lösemittel wurden in wasserfreiem Zustand kommerziell erworben oder nach gängigen Verfahren getrocknet (THF über Natrium/Benzophenon, Diisopropylamin über Calciumhydrid) und unter Stickstoffatmosphäre gelagert. Bei Verwendung wasserfreier Lösemittel wurde sofern nicht anders angegeben grundsätzlich in ausgeheizten Glasgeräten unter Stickstoff-Atmosphäre gearbeitet.

5.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV1: Synthese von Boronsäureestern durch Veresterung

Die zu veresternde Boronsäure (1.1 Äq.), das entsprechende Diol (1.0 Äq.) und MgSO₄ (1.0–3.0 Äq.) wurden in Et₂O (5 mL/mmol) vorgelegt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde die Reaktionslösung filtriert und das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt und das Produkt am Hochvakuum getrocknet.

AAV2: Matteson-Homologisierung mit LDA

In einem ausgeheizten Schlenkrohr/-kolben wurde frisch destilliertes Diisopropylamin (1.35 Äq.) in abs. THF (0.2 mL/mmol) gelöst und auf –40 °C gekühlt. Anschließend wurde *n*-BuLi (1.25 Äq., 2.5 M in Hexan) langsam zugetropft und die Basenlösung für 20 min bei Raumtemperatur gerührt.

In einem weiteren ausgeheizten Schlenkrohr/-kolben wurde der zu homologisierende Boronsäureester (1.0 Äq.) in abs. THF (1.4 mL/mmol) gelöst, mit abs. CH₂Cl₂ (3.0 Äq.) versetzt und auf –40 °C gekühlt. Nach Abkühlen wurde die Basenlösung langsam zugegeben. Dabei wurde bei kleinen Ansätzen die Basenlösung an der gekühlten Kolbeninnenseite zugetropft oder bei größeren Ansätzen ebenfalls auf –40 °C gekühlt und dann mittels Transferkanüle zugegeben. Die Reaktionslösung wurde nach beendeter Zugabe für 10 min gerührt und im Anschluss ebenfalls bei –40 °C mit im Hochvakuum ausgeheiztem ZnCl₂ (2.0–4.0 Äq.) in abs. THF (0.7 mL/mmol ZnCl₂) versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde das Kältebad entfernt und die Reaktionslösung wurde für 2–24 h bei Raumtemperatur gerührt.

Variante A) Isolierung des α-Chlorboronsäureesters

Zum Erhalt des α-Chlorboronsäureesters wurde die Reaktionslösung mit ges. NH₄Cl-Lösung versetzt und mit Pentan (x2) extrahiert. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Der so erhaltene α-Chlorboronsäureester wurde im Anschluss für weitere Reaktionen ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Variante B) Umsetzung des α -Chlorboronsäureesters

Zum Erhalt des homologisierten Boronsäureesters wurde die Reaktionslösung erneut abgekühlt ($-78\text{ °C} - 0\text{ °C}$) und die Nucleophilösung langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde unter Erwärmen auf 0 °C oder Raumtemperatur für 1–3 Tage gerührt. Nach vollständigem Umsatz ($^1\text{H-NMR}$ - oder DC-Kontrolle) wurde die Reaktionslösung mit ges. NH_4Cl -Lösung versetzt und mit Pentan (x2) extrahiert. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt.

AAV3: Matteson-Homologisierung mit *n*-BuLi

In einem ausgeheizten Schlenkrohr/-kolben wurde abs. CH_2Cl_2 (1.7 Äq.) in abs. THF (2.0 mL/mmol) vorgelegt und mittels Ethanol/Stickstoff-Bad auf eine Temperatur zwischen -110 bis -100 °C gekühlt. Zur Lösung wurde im Anschluss *n*-BuLi (1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) durch langsames Zutropfen an der gekühlten Kolbeninnenseite zugegeben.⁶ Bei größeren Ansätzen wurde die *n*-BuLi-Lösung mit 1–2 mL abs. THF verdünnt, auf -78 °C vorgekühlt und mittels Transferkanüle zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 30 min gerührt, bevor eine Lösung des zu homologisierenden Boronsäureesters (1.0 Äq.) in abs. THF (1.5 mL/mmol) langsam zugegeben wurde. Nach weiteren 30 min Rühren bei tiefer Temperatur wurde eine Lösung von zuvor im Hochvakuum ausgeheiztem ZnCl_2 (1.05–3.05 Äq.) in abs. THF (0.8 mL/mmol ZnCl_2) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde unter Erwärmung auf Raumtemperatur für 6–24h gerührt.

Variante A) Isolierung des α -Chlorboronsäureesters

Zum Erhalt des α -Chlorboronsäureesters wurde die Reaktionslösung in einen Scheidetrichter mit ges. NH_4Cl -Lösung und Pentan gegeben. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde ein weiteres Mal mit Pentan extrahiert und die vereinigte organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Der so erhaltene α -Chlorboronsäureester wurde im Anschluss für weitere Reaktionen ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Variante B) Umsetzung des α -Chlorboronsäureesters

Zum Erhalt des homologisierten Boronsäureesters wurde die Reaktionslösung erneut abgekühlt ($-78\text{ °C} - 0\text{ °C}$) und die Nucleophilösung langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde unter Erwärmen auf 0 °C oder Raumtemperatur für 1–3 Tage gerührt. Nach vollständigem Umsatz ($^1\text{H-NMR}$ - oder DC-Kontrolle) wurde die Reaktionslösung in einen Scheidetrichter mit ges. NH_4Cl -Lösung und Pentan gegeben. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde ein weiteres Mal mit Pentan extrahiert und die vereinigte organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt.

⁶ Anmerkung: Eine zu schnelle Zugabe des *n*-BuLi führt zur Dunkelfärbung (Grau bis Schwarz) der ansonsten farblosen Lösung. In einem solchen Fall sollte die Reaktionslösung verworfen und frisch angesetzt werden. Bleibt die Lösung farblos und/oder fällt das gebildete Dichlormethylithium als weißer Feststoff aus, so kann die Lösung in der Regel problemlos weiter umgesetzt werden.

AAV4: Umsetzung von α -Chlorboronsäureestern

Der α -Chlorboronsäureester (1.0 Äq.) wurde mit einer Lösung von zuvor im Hochvakuum ausgeheiztem ZnCl_2 (1.0 Äq.) in abs. THF (10 mL/mmol) versetzt, für 5 min bei Raumtemperatur gerührt und auf die angegebene Temperatur zwischen $-100\text{ }^\circ\text{C}$ und $0\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Anschließend wurde die Nukleophillösung (1.0–3.0 Äq.) langsam zugetropft und unter Erwärmung auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ oder Raumtemperatur für 1–3 Tage gerührt. Nach vollständigem Umsatz ($^1\text{H-NMR}$ - oder DC-Kontrolle) wurde die Reaktionslösung in einen Scheidetrichter mit ges. NH_4Cl -Lösung und Pentan gegeben. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde ein weiteres Mal mit Pentan extrahiert und die vereinigte organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt.

AAV5: Zink-chelatisierte Esterenolat-Claisen-Umlagerung

Zu einer Lösung von frisch destilliertem DIPA (3.0 Äq.) in abs. THF (0.6 mL/mmol) wurde bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ $n\text{-BuLi}$ (2.8 Äq., 2.5 M in Hexan) zugetropft. Die Lösung wurde für 20 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt.

Zu einer Lösung des N -geschützten Glycinalylesters (1.0 Äq.) in abs. THF (3.0 mL/mmol) wurde eine Lösung von zuvor ausgeheiztem ZnCl_2 (1.3 Äq.) in abs. THF (1.0 mL/mmol) gegeben. Die Lösung wurde auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und über eine Transferkanüle tropfenweise mit der ebenfalls auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlten LDA-Lösung versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde das restliche Trockeneis entfernt und die Reaktionslösung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt.

Das Reaktionsgemisch wurde mit 1 M KHSO_4 -Lösung auf pH 2 angesäuert und mit CH_2Cl_2 (x3) extrahiert. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in abs. DMF (2.5 mL/mmol) aufgenommen. Bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ wurden Methyljodid (3.0 Äq.) und K_2CO_3 (1.2 Äq.) zugegeben und unter Erwärmung auf Raumtemperatur über Nacht gerührt. Anschließend wurde mit Et_2O verdünnt, mit H_2O , ges. Na_2SO_3 - und ges. NaCl -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt.

AAV6: IBCF-vermittelte Knüpfung von Aminosäuren mit 8-Aminochinolin oder 2-(Methylthio)anilin

Zu einer Lösung der Aminosäure (1.0 Äq.) in abs. THF (6.0 mL/mmol) wurden bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ N -Methylmorpholin (NMM, 1.1 Äq.) und Chlorameisensäureisobutylester (IBCF, 1.0 Äq.) tropfenweise zugegeben. Nach Rühren für 20 min wurde eine Lösung des Amins (8-Aminochinolin oder 2-(Methylthio)anilin, 1.1 Äq.) in abs. THF (1.0 mL/mmol) bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ zugegeben und die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Verdünnen mit EtOAc wurde die Reaktionslösung mit 1 M KHSO_4 - (x3), ges. NaHCO_3 - (x1) und ges. NaCl -Lösung (x1) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt.

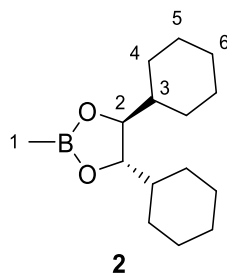
AAV7: C-H Aktivierung N-methylierter Aminosäuren und Peptide

In ein verschließbares 4 mL-Braunglasgefäß oder ein Schlenkrohr wurde das Aminosäure- oder Dipeptid-Derivat (1.0 Äq.), AgOAc (2.0 Äq.), Dibenzylphosphat ((BnO)₂PO₂H, 0.2 Äq.), Pd(OAc)₂ (0.1 Äq.) und das entsprechende Elektrophil (2.0 Äq.) gegeben. Die Reaktanden wurden in *tert*-Amylalkohol (*t*AmylOH, 2.5 mL/mmol) suspendiert, ein Magnetrührstab wurde zugegeben und das Gefäß wurde unter Luftatmosphäre verschlossen. Die Reaktionsmischung wurde für 1–4 Tage bei der angegebenen Temperatur gerührt. Nach Abkühlen wurde mit CH₂Cl₂ verdünnt und über Celite filtriert (nachgewaschen mit CH₂Cl₂). Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt.

5.3 Synthese der Verbindungen**(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-2-methyl-1,3,2-dioxaborolan (2)**

Gemäß **AAV1** wurden 4.06 g (17.9 mmol, 1.0 Äq.) (*S,S*)-DICHD^[36] (**1**), 1.18 g (19.7 mmol, 1.1 Äq.) Methylboronsäure und 6.48 g (53.8 mmol, 3.0 Äq.) MgSO₄ umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Pentan/Et₂O 95:5), wodurch der Boronsäureester **2** (4.46 g, 17.8 mmol, 99% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (**2**) = 0.64 (Pentan/Et₂O 8:2)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 3.81–3.86 (m, 2 H, 2-H), 1.72–1.82 (m, 6 H, 4-H''', 5-H'', 6-H'), 1.64–1.72 (m, 2 H, 6-H), 1.56–1.63 (m, 2 H, 4-H''), 1.26–1.37 (m, 2 H, 3-H), 1.13–1.25 (m, 6 H, 4-H', 5-H'), 1.03–1.11 (m, 2 H, 4-H), 0.94–1.02 (m, 2 H, 5-H), 0.27 (s, 3 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 83.3 (d, C-2), 43.0 (d, C-3), 28.4 (C-4'), 27.3 (C-5'), 26.4 (C-6), 26.0 (C-4), 25.9 (C-5).

Das Signal von C-1 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -62.4$ [CHCl₃, c = 1.00]

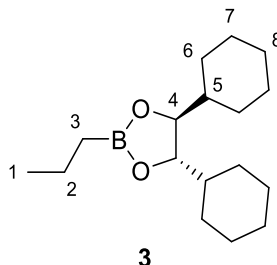
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₅ H ₂₈ BO ₂ [M+H] ⁺	251.2177	251.2191

Das Enantiomer (4*S*,5*S*)-4,5-dicyclohexyl-2-methyl-1,3,2-dioxaborolan (*ent*-**2**) wurde mit der entsprechenden Prozedur unter Verwendung von (*R,R*)-DICHD (*ent*-**1**) erhalten.

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-propyl-1,3,2-dioxaborolan (3)

Gemäß **AAV1** wurden 2.07 g (9.14 mmol, 1.0 Äq.) (*S,S*)-DICHD^[36] (**1**), 884 mg (10.1 mmol, 1.1 Äq.) Propylboronsäure und 3.30 g (27.4 mmol, 3.0 Äq.) MgSO₄ umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Pentan/Et₂O 95:5), wodurch der Boronsäureester **3** (2.48 g, 8.92 mmol, 98% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (3) = 0.57 (Pentan/Et₂O 95:5)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 3.79–3.87 (m, 2 H, 4-H), 1.56–1.82 (m, 10 H, 6-H', 7-H', 8-H), 1.45 (sxt, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2-H), 0.99–1.37 (m, 12 H, 5-H, 6-H, 7-H), 0.94 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H, 1-H), 0.80 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 3-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 83.2 (d, C-4), 43.0 (d, C-5), 28.3 (t, C-6'), 27.3 (t, C-7'), 26.5 (t, C-8), 26.0 (t, C-6), 25.9 (t, C-7), 17.6 (t, C-2), 17.0 (q, C-1).

Das Signal von C-3 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -56.6$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

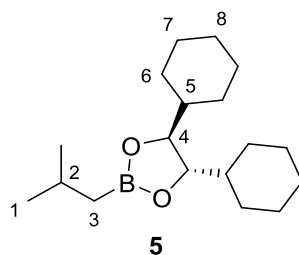
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₇ H ₃₂ BO ₂ [M+H] ⁺	279.2490	279.2474

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-isobutyl-1,3,2-dioxaborolan (5)

12.3 g (57.5 mmol, 1.0 Äq.) (*S,S*)-Hydrobenzoin^[164] (**4**) und 6.45 g (63.2 mmol, 1.1 Äq.) Isobutylboronsäure wurden in 287 mL Et₂O gelöst, mit 20.7 g (172 mmol, 3.0 Äq.) MgSO₄ versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde filtriert und das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Pentan/Et₂O 90:1), wodurch der Boronsäureester **5-B** (16.1 g, 57.4 mmol, 100% d. Th.) als farblose Flüssigkeit erhalten wurde.

Ein Teil des Boronsäureesters **5-B** (15.9 g, 56.8 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 44 mL MeOH gelöst, mit 119 mg (568 μmol, 0.01 Äq.) RhCl₃-Hydrat sowie 174 mg (1.70 mmol, 0.03 Äq.) Al₂O₃ (basisch, Aktivitätsstufe I) versetzt und im Autoklav für 24 h bei 100 bar Wasserstoff-Atmosphäre hydriert. Die Reaktionslösung wurde über Celite filtriert, mit MeOH nach gewaschen und das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO₂, Pentan/Et₂O 9:1), wodurch das Produkt **5** (15.4 g, 52.7 mmol, 93% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (5) = 0.65 (Pentan/Et₂O 8:2)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 3.80–3.85 (m, 2 H, 4-H), 1.86 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1 H, 2-H), 1.56–1.81 (m, 10 H, 6-H', 7-H', 8-H), 0.97–1.36 (m, 12 H, 5-H, 6-H, 7-H), 0.91–0.96 (m, 6 H, 1-H, 1-H'), 0.77 (d, *J* = 7.1 Hz, 2 H, 3-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 83.2 (d, C-4), 43.0 (d, C-5), 28.4 (t, C-6'), 27.4 (t, C-7'), 26.5 (t, C-8), 26.0 (t, C-6), 25.9 (t, C-7), 25.3 (d, C-2), 25.2 (q, C-1'), 24.8 (q, C-1).

Das Signal von C-3 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -51.3$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

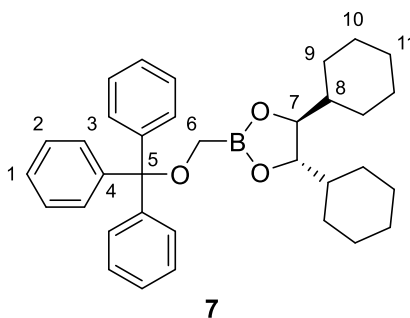
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₈ H ₃₃ BO ₂ [M] ⁺	292.2574	292.2546

(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-2-((trityloxy)methyl)-1,3,2-dioxaborolan (7)^[165]

19.9 g (77.0 mmol, 1.0 Äq.) Triphenylmethanol wurden in 153 mL abs. DMSO gelöst und bei Raumtemperatur mit 3.37g (84.0 mmol, 1.1 Äq., 60% in Mineralöl) NaH versetzt. Die Nucleophilösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 16.9 g (77.0 mmol, 1.0 Äq.) Brommethylboronsäure-Pinakolester^[50] (**6**) bei 0 °C versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung abgequencht. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde mit Et₂O (x2) extrahiert und die vereinigte org. Phase wurde am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde mit Pentan versetzt, wodurch es zum Ausfallen eines weißen Feststoffs kam. Dieser wurde mehrmals mit Pentan gewaschen und anschließend in 200 mL Et₂O gelöst. Zu dieser Lösung wurden 230 mL 1 M NaOH-Lösung sowie 26.0 g (191 mmol, 2.5 Äq.) Pentaerythrit zugegeben und über Nacht stark gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit 3 M HCl auf pH 5–6 angesäuert. Die erhaltene Suspension wurde filtriert, der ausgefallene Feststoff gesammelt und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknung im Hochvakuum wurde die freie Boronsäure **7-B** (19.2 g, 48.2 mmol bei Reinheit ca. 80%, 63% d. Th.) als weißer Feststoff erhalten und im nächsten Schritt direkt umgesetzt.

Dazu wurde ein Teil der freien Boronsäure **7-B** (7.15 g, 18.0 mmol bei Reinheit 80%, 1.0 Äq.) in 90 mL Pentan suspendiert, mit 4.07 g (18.0 mmol, 1.0 Äq.) (*S,S*)-DICHEd^[36] (**1**) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde filtriert, das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO₂, Pentan/Et₂O 9:1). Der Boronsäureester **7** (8.79 g, 17.3 mmol, 96% d. Th., 60% Gesamtausbeute über 2 Stufen) wurde so als weißer Feststoff erhalten.

R_f (7) = 0.68 (Pentan/Et₂O 1:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.44–7.52 (m, 6 H, 3-H), 7.25–7.31 (m, 6 H, 2-H), 7.18–7.24 (m, 3 H, 1-H), 3.90–3.97 (m, 2 H, 7-H), 2.94 (d, *J* = 15.8 Hz, 1 H, 6-H'), 2.85 (d, *J* = 15.8 Hz, 1 H, 6-H), 1.58–1.88 (m, 10 H, 9-H', 10-H', 11-H), 1.32–1.43 (m, 2 H, 8-H), 0.94–1.30 (m, 10 H, 9-H, 10-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 144.2 (s, C-4), 128.9 (d, C-3), 127.7 (d, C-2), 126.7 (d, C-1), 87.7 (s, C-5), 83.8 (d, C-7), 42.9 (d, C-8), 28.4 (t, C-9'), 27.4 (t, C-10'), 26.5 (t, C-11), 26.0 (t, C-9), 25.9 (t, C-10).

Das Signal von C-6 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -51.1$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

Schmelzpunkt: 108–110 °C

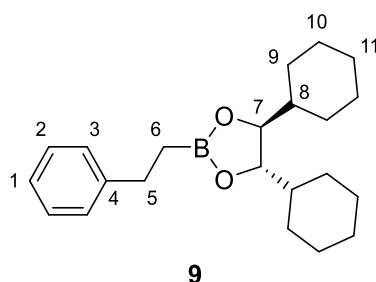
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₄ H ₄₁ BO ₃ [M+H] ⁺	508.3149	508.3150

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-phenethyl-1,3,2-dioxaborolan (9**)**^[166]

In einem Dreihalskolben mit Rückflusskühler wurden 1.78 g (73.2 mmol, 1.0 Äq.) Mg-Späne vorgelegt und mit einer Lösung von 10.0 mL (13.6 g, 73.2 mmol, 1.0 Äq.) (2-Bromoethyl)benzol (**8**) in 131 mL abs. THF versetzt. Die Grignard-Lösung wurde bis zum vollständigen Auflösen der Mg-Späne (ca. 2 h) zum Rückfluss erhitzt und anschließend auf Raumtemperatur abkühlen lassen. Anschließend wurde die Grignard-Lösung zu einer auf –78 °C gekühlten Lösung von 8.18 mL (7.61 g, 73.2 mmol, 1.0 Äq.) Trimethylborat in 44 mL abs. THF tropfenweise über 30 min zugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht unter Erwärmung auf Raumtemperatur gerührt, anschließend auf 0 °C gekühlt und mit 44 mL konz. HCl versetzt. Nach Rühren bei 0 °C für eine Stunde wurde die Lösung mit Et₂O verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O extrahiert (x3) und die vereinigte org. Phase wurde am Rotationsverdampfer eingedunstet. Der erhaltene gelbe Feststoff wurde mehrmals mit Pentan gewaschen und am Hochvakuum getrocknet, wodurch die freie Boronsäure **9-B** (8.25 g, 55.0 mmol, 75% d. Th.) als weißer Feststoff erhalten wurde und direkt im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung eingesetzt werden konnte.

Dazu wurde ein Teil der Boronsäure **9-B** (7.53 g, 50.2 mmol, 1.25 Äq.) in 200 mL Et₂O gelöst und mit 9.09 g (40.2 mmol, 1.0 Äq.) (*S,S*)-DICED^[36] (**1**) sowie 4.83 g (40.2 mmol, 1.0 Äq.) MgSO₄ bei Raumtemperatur über Nacht umgesetzt. Die Reaktionslösung wurde filtriert, das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO₂, Pentan/Et₂O 9:1). Das Produkt **9** (12.7 g, 37.3 mmol, 93% d. Th.) wurde als farbloses Öl erhalten.

R_f (9**) = 0.58** (Pentan/Et₂O 9:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.19–7.29 (m, 3 H, 2-H, 3-H), 7.12–7.18 (m, 1 H, 1-H), 3.78–3.86 (m, 2 H, 7-H), 2.76 (t, *J* = 8.1 Hz, 2 H, 5-H), 1.51–1.80 (m, 10 H, 9-H', 10-H', 11-H), 0.83–1.33 (m, 14 H, 6-H, 8-H, 9-H, 10-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 144.4 (s, C-4), 128.1 (d, C-2), 128.0 (d, C-3), 125.5 (d, C-1), 83.4 (d, C-7), 42.9 (d, C-8), 30.1 (t, C-5), 28.3 (t, 9-H'), 27.3 (t, C-10'), 26.4 (t, C-11), 26.0 (t, C-9), 25.9 (t, C-10).

Das Signal von C-6 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -29.9$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

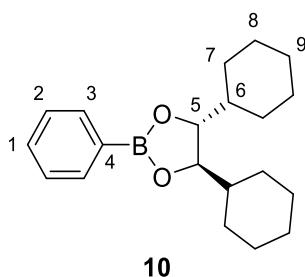
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₂ H ₃₄ BO ₂ [M+H] ⁺	341.2646	341.2636

Das Enantiomer (4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-phenethyl-1,3,2-dioxaborolan (*ent*-**9**) wurde mit der entsprechenden Prozedur unter Verwendung von (*R,R*)-DICHED (*ent*-**1**) erhalten.

(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborolan (**10**)

Gemäß **AAV1** wurden 1.90 g (8.39 mmol, 1.0 Äq.) (*R,R*)-DICHED^[36] (*ent*-**1**), 1.13 g (9.23 mmol, 1.1 Äq.) Phenylboronsäure und 3.03 g (25.2 mmol, 3.0 Äq.) MgSO₄ umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Pentan/Et₂O 9:1), wodurch der Boronsäure-ester **10** (2.60 g, 8.33 mmol, 99% d. Th.) als weißer Feststoff erhalten wurde.

R_f (**10**) = 0.63 (Pentan/Et₂O 9:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.77–7.88 (m, 2 H, 3-H), 7.43–7.49 (m, 1 H, 1-H), 7.34–7.41 (m, 2 H, 2-H), 3.99–4.07 (m, 2 H, 5-H), 1.61–1.91 (m, 10 H, 7-H', 8-H', 9-H), 1.38–1.49 (m, 2 H, 6-H), 0.97–1.30 (m, 10 H, 7-H', 8-H').

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 134.8 (t, C-3), 131.2 (t, C-1), 127.7 (t, C-2), 83.9 (d, C-5), 43.1 (d, C-6), 28.4 (t, C-7'), 27.4 (t, C-8'), 26.5 (t, C-9), 26.0 (t, C-7), 25.9 (t, C-8).

Das Signal von C-4 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -22.9$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

Schmelzpunkt: 80–82 °C

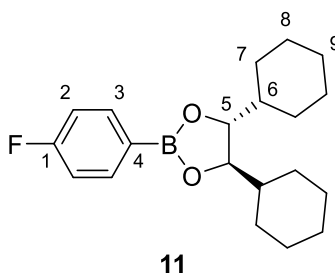
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{BO}_2[\text{M}+\text{H}]^+$	313.2333	313.2340

Das Enantiomer (4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborolan (*ent*-**10**) wurde mit der entsprechenden Prozedur unter Verwendung von (*S,S*)-DICHED (**1**) erhalten.

(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-(4-fluorphenyl)-1,3,2-dioxaborolan (11**)**

Gemäß **AAV1** wurden 1.00 g (4.42 mmol, 1.0 Äq.) (*R,R*)-DICHED^[36] (*ent*-**1**), 680 mg (4.86 mmol, 1.1 Äq.) 4-Fluorphenylboronsäure und 1.60 g (13.3 mmol, 3.0 Äq.) MgSO_4 umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Pentan/ Et_2O 95:5), wodurch der Boronsäureester **11** (1.31 g, 3.95 mmol, 90% d. Th.) als weißer Feststoff erhalten wurde.

R_f (**11**) = 0.63 (Pentan/ Et_2O 9:1)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 7.77–7.86 (m, 2 H), 7.02–7.10 (m, 2 H), 3.99–4.06 (m, 2 H), 1.60–1.90 (m, 10 H), 1.37–1.48 (m, 2 H), 0.96–1.30 (m, 10 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 165.1 (d, $^1J_{1,\text{F}} = 250.1$ Hz, C-1), 137.1 (d, $^3J_{3,\text{F}} = 8.1$ Hz, C-3), 114.9 (d, $^2J_{2,\text{F}} = 19.8$ Hz, C-2), 84.0 (d, C-5), 43.1 (d, C-6), 28.4 (t, C-7'), 27.4 (t, C-8'), 26.5 (t, C-9), 26.0 (t, C-7), 25.9 (t, C-8).

Das Signal von C-4 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -21.5$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

Schmelzpunkt: 81–83 °C

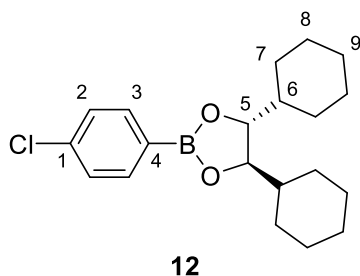
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{BFO}_2[\text{M}+\text{H}]^+$	331.2239	331.2232

Das Enantiomer (4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-(4-fluorphenyl)-1,3,2-dioxaborolan (*ent*-**11**) wurde mit der entsprechenden Prozedur unter Verwendung von (*S,S*)-DICHED (**1**) erhalten.

(4*R*,5*R*)-2-(4-Chlorphenyl)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (12)

Gemäß **AAV1** wurden 1.43 g (6.34 mmol, 1.0 Äq.) (*R,R*)-DICHED^[36] (*ent*-1), 1.09 g (6.97 mmol, 1.1 Äq.) 4-Chlorphenylboronsäure und 2.28 g (19.0 mmol, 3.0 Äq.) MgSO₄ umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Pentan/Et₂O 9:1), wodurch der Boronsäureester **12** (2.11 g, 6.08 mmol, 96% d. Th.) als weißer Feststoff erhalten wurde.

R_f (**12**) = 0.63 (Pentan/Et₂O 9:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.72–7.77 (m, 2 H, 3-H), 7.32–7.38 (m, 2 H, 2-H), 4.00–4.05 (m, 2 H, 5-H), 1.59–1.90 (m, 10 H, 7-H', 8-H', 9-H), 1.37–1.48 (m, 2 H, 6-H), 0.95–1.30 (m, 10 H, 7-H, 8-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 137.5 (s, C-1), 136.2 (d, C-3), 128.0 (d, C-2), 84.0 (d, C-5), 43.1 (d, C-6), 28.4 (t, C-7'), 27.4 (t, C-8'), 26.4 (t, C-9), 26.0 (t, C-7), 25.9 (t, C-8).

Das Signal von C-4 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +12.9$ [CHCl₃, c = 1.00]

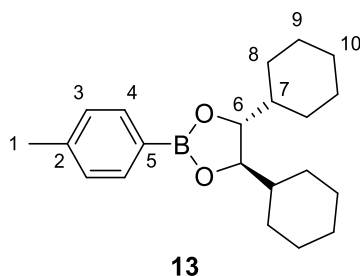
Schmelzpunkt: 70–72 °C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₀ H ₂₉ BClO ₂ [M+H] ⁺	347.1944	347.1952

(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-(*p*-tolyl)-1,3,2-dioxaborolan (13)

Gemäß **AAV1** wurden 443 mg (1.96 mmol, 1.0 Äq.) (*R,R*)-DICHED^[36] (*ent*-1), 293 mg (2.16 mmol, 1.1 Äq.) 4-Methylphenylboronsäure und 707 mg (5.88 mmol, 3.0 Äq.) MgSO₄ umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Pentan/Et₂O 9:1), wodurch der Boronsäureester **13** (622 mg, 1.91 mmol, 97% d. Th.) als weißer Feststoff erhalten wurde.

R_f (**13**) = 0.56 (Pentan/Et₂O 9:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.72 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H, 4-H), 7.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H, 3-H), 4.00–4.03 (m, 2 H, 6-H), 2.37 (s, 3 H, 1-H), 1.60–1.90 (m, 10 H, 8-H', 9-H', 10-H), 1.38–1.48 (m, 2 H, 7-H), 0.95–1.29 (m, 10 H, 8-H, 9-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 141.4 (s, C-2), 134.9 (d, C-4), 128.5 (d, C-3), 83.8 (d, C-6), 43.1 (d, C-7), 28.3 (t, C-8'), 27.4 (t, C-9'), 26.5 (t, C-10), 26.0 (t, C-8), 25.9 (t, C-9), 22.0 (q, C-1).

Das Signal von C-5 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +15.3$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

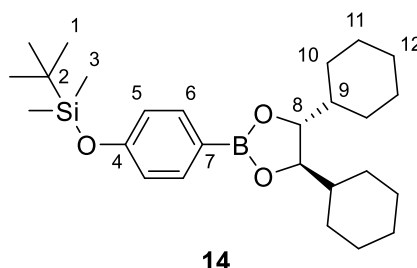
Schmelzpunkt: 72–74 °C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₁ H ₃₂ BO ₂ [M+H] ⁺	327.2490	327.2499

***tert*-Butyl(4-((4*R*,5*R*)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)dimethylsilan (**14**)**

Gemäß **AAV1** wurden 1.85 g (8.19 mmol, 1.0 Äq.) (*R,R*)-DICHED^[36] (*ent*-**1**), 2.47 g (9.83 mmol, 1.2 Äq.) 4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)phenylboronsäure und 2.96 g (24.6 mmol, 3.0 Äq.) MgSO₄ umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Pentan/Et₂O 9:1), wodurch der Boronsäureester **14** (3.57 g, 8.07 mmol, 99% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (14) = 0.74 (Pentan/Et₂O 8:2)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.68–7.74 (m, 2 H, 6-H), 6.81–6.84 (m, 2 H, 5-H), 3.97–4.02 (m, 2 H, 8-H), 1.60–1.90 (m, 10 H, 10-H', 11-H', 12-H), 1.37–1.47 (m, 2 H, 9-H), 1.03–1.32 (m, 10 H, 10-H, 11-H), 0.98 (s, 9 H), 0.86–0.92 (m, 2 H), 0.20 (s, 6 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 158.5 (s, C-4), 136.5 (d, C-6), 119.6 (d, C-5), 83.8 (d, C-8), 43.1 (d, C-9), 28.4 (t, C-10'), 27.5 (t, C-11'), 26.5 (t, C-12), 26.0 (t, C-10), 25.9 (t, C-11), 25.7 (q, C-1), 18.2 (s, C-2), -4.4 (q, C-3).

Das Signal von C-7 liegt im Rauschen des Spektrums.

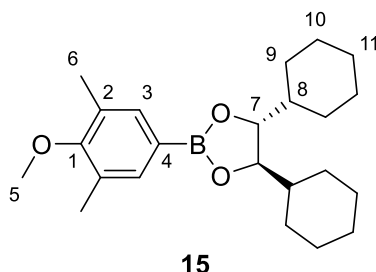
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +5.2$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₆ H ₄₄ BO ₃ Si[M+H] ⁺	443.3147	443.3150

(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,2-dioxaborolan (15)

Gemäß **AAV1** wurden 2.86 g (12.6 mmol, 1.0 Äq.) (*R,R*)-DICHED^[36] (*ent*-1), 2.50 g (13.9 mmol, 1.1 Äq.) 4-Methoxy-3,5-Dimethylphenylboronsäure und 4.56 g (37.9 mmol, 3.0 Äq.) MgSO₄ umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Pentan/Et₂O 85:15), wodurch der Boronsäureester **15** (4.56 g, 12.3 mmol, 98% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (15) = 0.57 (Pentan/Et₂O 85:15)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.50 (s, 2 H, 3-H), 4.00–4.03 (m, 2 H, 7-H), 2.30 (s, 6 H, 6-H), 1.61–1.88 (m, 10 H, 9-H', 10-H', 11-H), 1.37–1.46 (m, 2 H, 8-H), 0.97–1.27 (m, 10 H, 9-H, 10-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 159.8 (s, C-1), 135.7 (d, C-3), 130.3 (s, C-2), 83.7 (d, C-7), 59.6 (d, C-8), 43.1 (d, C-8), 28.3 (t, C-9'), 27.4 (t, C-10*'), 26.4 (t, C-11), 26.0 (t, C-9), 25.9 (t, C-10), 15.9 (q, C-6).

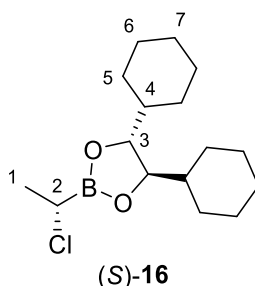
Das Signal von C-4 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +10.0$ [CHCl₃, c = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₃ H ₃₆ BO ₃ [M+H] ⁺	371.2752	371.2755

(4*R*,5*R*)-2-((*S*)-1-Chloroethyl)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan ((*S*)-16)

Gemäß **AAV2** wurden 2.80 g (11.2 mmol, 1.0 Äq.) *ent*-2 mit 2.88 mL (44.8 mmol, 3.0 Äq.) abs. CH₂Cl₂, 2.15 mL (15.1 mmol, 1.35 Äq.) DIPA, 5.60 mL (14.0 mmol, 1.25 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 3.05 g (22.4 mmol, 2.0 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Nach Variante A wurde nach Aufarbeitung der α -Chlorboronsäureester (*S*)-**16** (3.28 g, 11.0 mmol, 98% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 3.94–3.98 (m, 2 H, 3-H), 3.57 (q, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 2-H), 1.58–1.80 (m, 10 H, 5-H', 6-H', 7-H), 1.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 3 H, 1-H), 1.34–1.42 (m, 2 H, 4-H), 0.94–1.28 (m, 10 H, 5-H, 6-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 84.1 (d, C-3), 42.9 (d, C-4), 28.2 (t, C-5'), 27.2 (t, C-6'), 26.4 (t, C-7), 26.0 (t, C-5), 25.9 (t, C-6), 20.7 (q, C-1).

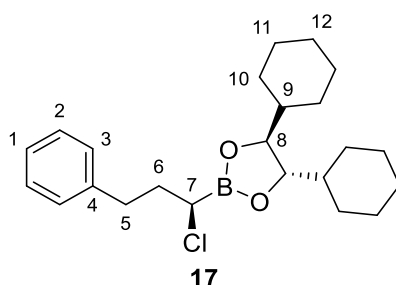
Das Signal von C-2 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +59.7$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

Das Enantiomer (4*S*,5*S*)-2-((*R*)-1-Chloroethyl)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (*R*)-**16** wurde mit der entsprechenden Prozedur unter Verwendung von (4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-methyl-1,3,2-dioxaborolan (**2**) erhalten.

(4*S*,5*S*)-2-((*R*)-1-Chloro-3-phenylpropyl)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (**17**)

Gemäß **AAV3** wurden 2.04 g (5.99 mmol, 1.0 Äq.) **9** mit 0.66 mL (10.1 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH_2Cl_2 , 2.52 mL (6.29 mmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 858 mg (6.29 mmol, 1.05 Äq.) ZnCl_2 umgesetzt. Nach Variante A wurde nach Aufarbeitung der α -Chlorboronsäureester **17** (2.29 g, 5.81 mmol, 97% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.17–7.31 (m, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H), 3.91–3.99 (m, 2 H, 8-H), 3.46 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H, 7-H), 2.73–2.89 (m, 2 H, 5-H), 2.14 (q, $J = 7.5$ Hz, 2 H, 6-H), 1.55–1.81 (m, 10 H, 10-H', 11-H', 12-H), 1.31–1.41 (m, 2 H, 9-H), 0.91–1.27 (m, 10 H, 10-H, 11-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 141.1 (s, C-4), 128.6 (d, C-2), 128.4 (d, C-3), 126.0 (d, C-1), 84.2 (d, C-8), 42.9 (d, C-9), 35.9 (t, C-6), 33.3 (t, C-5), 28.2 (t, C-10'), 27.3 (t, C-11'), 26.4 (t, C-12), 26.0 (t, C-10), 25.8 (t, C-12).

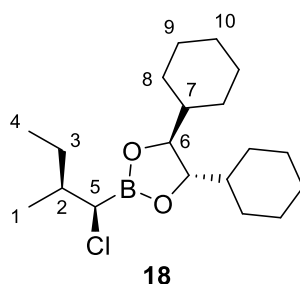
Das Signal von C-7 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -52.1$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

Das Enantiomer (4*R*,5*R*)-2-((*S*)-1-Chloro-3-phenylpropyl)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan *ent*-**17** wurde mit der entsprechenden Prozedur unter Verwendung von (4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-phenethyl-1,3,2-dioxaborolan (*ent*-**9**) erhalten.

(4*S*,5*S*)-2-((1*R*,2*S*)-1-Chloro-2-methylbutyl)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (**18**)

Gemäß **AAV3** wurden 4.32 g (14.3 mmol, 1.0 Äq.) **103** mit 1.57 mL (24.4 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH_2Cl_2 , 6.02 mL (15.1 mmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 2.05 g (15.1 mmol, 1.05 Äq.) ZnCl_2 umgesetzt. Nach Variante A wurde nach Aufarbeitung der α -Chlorboronsäureester **18** (4.80 g, 14.1 mmol, 98% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 3.92–3.96 (m, 2 H, 6-H), 3.39 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H, 5-H), 1.88 (dtq, *J* = 8.6, 6.7, 4.4 Hz, 1 H, 2-H), 1.58–1.82 (m, 11 H, 3-H', 8-H', 9-H', 10-H), 0.96–1.40 (m, 16 H, 1-H, 3-H, 7-H, 8-H, 9-H), 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H, 4-H).

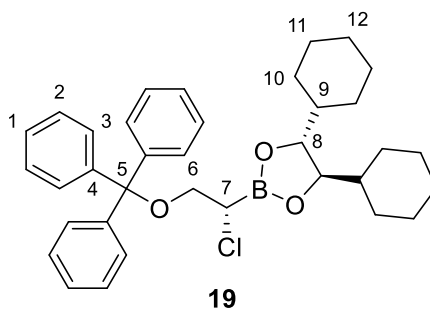
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 84.1 (d, C-6), 42.9 (d, C-7), 38.4 (d, C-2), 28.3 (t, C-8'), 27.4 (t, C-9'), 26.6 (t, C-3), 26.4 (t, C-10), 25.9 (t, C-8), 25.8 (t, C-9), 17.0 (q, C-1), 11.2 (q, C-4).

Das Signal von C-5 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -47.6$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

(4*R*,5*R*)-2-((*S*)-1-Chloro-2-(trityloxy)ethyl)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (19)

Gemäß **AAV3** wurden 2.75 g (5.41 mmol, 1.0 Äq.) **7** mit 0.59 mL (9.19 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH₂Cl₂, 2.27 mL (5.68 mmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 1.51 g (11.1 mmol, 2.05 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Nach Variante A wurde nach Aufarbeitung der α-Chlorboronsäureester **19** (2.98 g, 5.35 mmol, 99% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.45–7.52 (m, 6 H, 3-H), 7.19–7.31 (m, 9 H, 1-H, 2-H), 3.92–3.97 (m, 2 H, 8-H), 3.47–3.57 (m, 2 H, 6-H', 7-H), 3.40 (dd, *J* = 9.5, 6.0 Hz, 1 H, 6-H), 1.55–1.78 (m, 10 H, 10-H', 11-H', 12-H), 0.93–1.38 (m, 12 H, 9-H, 10-H, 11-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 143.8 (s, C-4), 128.8 (d, C-3), 127.7 (d, C-2), 127.0 (d, C-1), 86.6 (s, C-5), 84.3 (d, C-8), 65.9 (t, C-6), 42.8 (d, C-9), 28.2 (t, C-10'), 27.3 (t, C-11'), 26.3 (t, C-12), 25.9 (t, C-10), 25.8 (t, C-11).

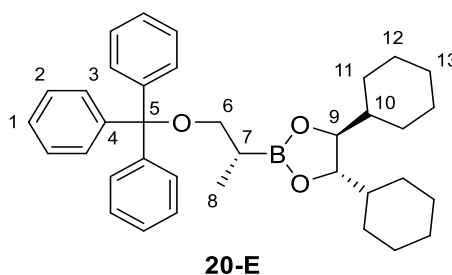
Das Signal von C-7 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -24.2$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*R*)-1-(trityloxy)propan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolane (20-E)

Gemäß **AAV3** wurden 6.39 g (12.6 mmol, 1.0 Äq.) **7** mit 1.37 mL (21.4 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH₂Cl₂, 5.28 mL (13.2 mmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 3.51 g (25.8 mmol, 2.05 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Nach Variante B wurde als Nucleophilösung 12.5 mL (37.7 mmol, 3.0 Äq., 3.0 M in THF) Methylmagnesiumbromid bei -20 °C eingesetzt. Nach 48 h bei Raumtemperatur wurde entsprechend aufgearbeitet und nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 85:15) das Produkt **20-E** (6.27 g, 11.7 mmol, 93% d. Th.) als weißer Feststoff erhalten.

R_f (**20-E**) = 0.60 (Pentan/Et₂O 75:25)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.43–7.49 (m, 6 H, 3-H), 7.18–7.30 (m, 9 H, 1-H, 2-H), 3.82–3.87 (m, 2 H, 9-H), 3.17 (dd, *J* = 8.1, 6.7 Hz, 1 H, 6-H'), 3.03 (dd, *J* = 8.1, 7.2 Hz, 1 H, 6-H), 1.55–1.78 (m, 10 H, 11-H', 12-H', 13-H), 1.43–1.50 (m, 1 H, 7-H), 1.02–1.35 (m, 12 H, 10-H, 11-H, 12-H), 1.00 (d, *J* = 7.3 Hz, 3 H, 8-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 144.6 (s, C-4), 128.8 (d, C-3), 127.5 (d, C-2), 126.6 (d, C-1), 86.1 (s, C-5), 83.3 (d, C-9), 66.6 (t, C-6), 43.0 (d, C-10), 28.3 (t, C-11'), 27.3 (t, C-12'), 26.4 (t, C-13), 26.0 (t, C-11), 25.9 (t, C-12), 13.0 (q, C-8).

Das Signal von C-7 liegt im Rauschen des Spektrums.

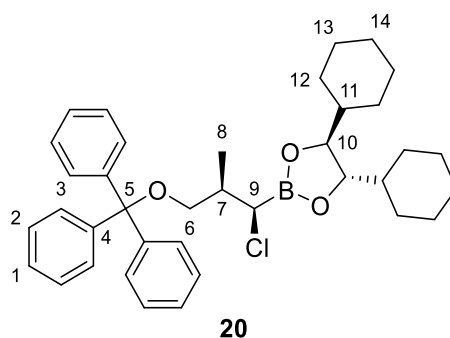
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -36.7$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

Schmelzpunkt: 97–99 °C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₆ H ₄₆ BO ₃ [M+H] ⁺	537.3535	537.3552

(4*S*,5*S*)-2-((1*R*,2*R*)-1-Chloro-2-methyl-3-(trityloxy)propyl)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (20)

Gemäß **AAV3** wurden 5.00 g (9.32 mmol, 1.0 Äq.) **20-E** mit 1.02 mL (15.8 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH₂Cl₂, 3.91 mL (9.78 mmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 2.60 g (19.1 mmol, 2.05 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Nach Variante A wurde nach Aufarbeitung der α-Chlorboronsäureester **20** (5.45 g, 9.32 mmol, 100% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.42–7.46 (m, 6 H, 3-H), 7.26–7.31 (m, 6 H, 2-H), 7.20–7.24 (m, 3 H, 1-H), 3.89–3.92 (m, 2 H, 10-H), 3.88 (d, *J* = 4.4 Hz, 1 H, 9-H), 3.12 (dd, *J* = 9.0, 8.0 Hz, 1 H, 6-H'), 2.95 (dd, *J* = 9.0, 5.8 Hz, 1 H, 6-H), 2.24–2.32 (m, 1 H, 7-H), 1.54–1.80 (m, 10 H, 12-H', 13-H', 14-H), 0.96–1.32 (m, 12 H, 11-H, 12-H, 13-H), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, 8-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 144.2 (s, C-4), 128.8 (d, C-3), 127.7 (d, C-2), 126.9 (d, C-1), 86.5 (s, C-5), 84.3 (d, C-10), 65.4 (t, C-6), 42.8 (d, C-11), 37.0 (d, C-7), 28.3 (t, C-12'), 27.5 (t, C-13'), 26.4 (t, C-14), 25.9 (t, C-12), 25.8 (t, C-13), 14.2 (q, C-8).

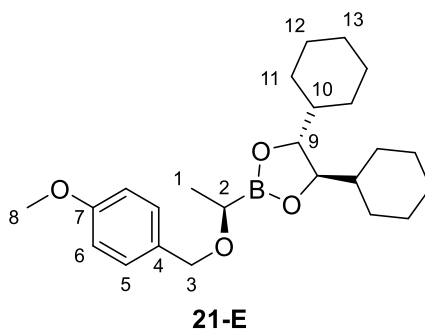
Das Signal von C-9 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -25.2$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*R*)-1-((4-methoxybenzyl)oxy)ethyl)-1,3,2-dioxaborolan (21-E)

Gemäß **AAV3** wurden 5.40 g (21.6 mmol, 1.0 Äq.) *ent*-**2** mit 2.36 mL (36.7 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH₂Cl₂, 9.07 mL (22.7 mmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 6.03 g (44.2 mmol, 2.05 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Zur Herstellung der Nucleophilösung wurden 1.30 g (32.4 mmol, 1.50 Äq., 60% Suspension in Mineralöl) NaH in 45 mL abs. DMSO und 15 mL abs. THF vorgelegt und mit 4.29 mL (4.77 g, 34.5 mmol, 1.6 Äq.) 4-Methoxyphenylmethanol versetzt. Die Nucleophilösung wurde ebenfalls über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Variante B wurde die Nucleophilösung bei 0 °C zugegeben. Nach 24 h bei Raumtemperatur wurde entsprechend aufgearbeitet und nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 9:1–6:4) das Produkt **21-E** (7.46 g, 18.6 mmol, 86% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (21-E) = 0.55 (Pentan/Et₂O 6:4)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.27–7.31 (m, 2 H, 5-H), 6.84–6.88 (m, 2 H, 6-H), 4.51 (d, *J* = 11.4 Hz, 1 H, 3-H'), 4.47 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H, 3-H), 3.90–3.93 (m, 2 H, 9-H), 3.80 (s, 3 H, 8-H), 3.43 (q, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 2-H), 1.58–1.80 (m, 11-H', 12-H', 13-H), 1.32–1.39 (m, 2 H, 10-H), 1.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 3 H, 1-H), 0.92–1.27 (m, 10 H, 11-H, 12-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 159.0 (s, C-7), 131.2 (s, C-4), 129.4 (d, C-5), 113.6 (d, C-6), 83.6 (d, C-9), 71.2 (t, C-3), 55.3 (q, C-8), 42.9 (d, C-10), 28.2 (t, C-11'), 27.3 (t, C-12'), 26.4 (t, C-13), 26.0 (t, C-11), 25.9 (t, C-12), 16.9 (q, C-1).

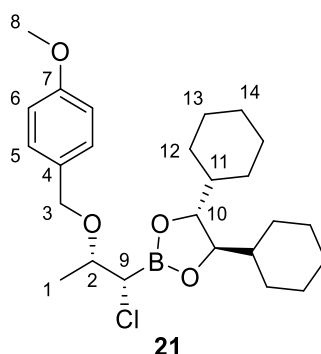
Das Signal von C-2 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +19.2$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₄ H ₃₉ BO ₄ [M+2H] ²⁺	402.2930	402.2948

(4*R*,5*R*)-2-((1*S*,2*S*)-1-Chloro-2-((4-methoxybenzyl)oxy)propyl)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (21)

Gemäß **AAV3** wurden 5.64 g (14.1 mmol, 1.0 Äq.) **21-E** mit 1.54 mL (24.0 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH₂Cl₂, 5.92 mL (14.8 mmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 3.94 g (28.9 mmol, 2.05 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Nach Variante A wurde nach Aufarbeitung der α-Chlorboronsäureester **21** (6.28 g, 14.0 mmol, 99% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.27–7.31 (m, 2 H, 5-H), 6.84–6.88 (m, 2 H, 6-H), 4.51–4.58 (m, 2 H, 3-H), 3.93–3.97 (m, 2 H, 10-H), 3.86 (dq, *J* = 7.0, 6.2 Hz, 1 H, 2-H), 3.80 (s, 3 H, 1-H), 3.52 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H, 9-H), 1.59–1.79 (m, 10 H, 12-H', 13-H', 14-H), 1.32–1.40 (m, 2 H, 11-H), 1.28 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H, 1-H), 0.94–1.25 (m, 10 H, 12-H, 13-H).

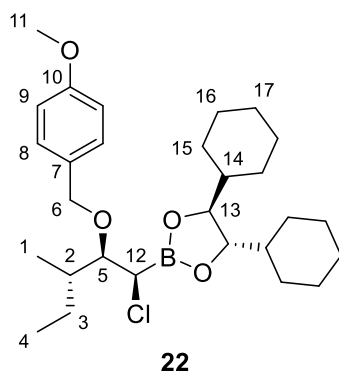
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 159.1 (s, C-7), 130.7 (s, C-4), 129.1 (d, C-5), 113.7 (d, C-6), 84.1 (d, C-10), 76.0 (d, C-2), 71.1 (t, C-3), 55.3 (q, C-8), 42.8 (d, C-11), 28.2 (t, C-12'), 27.3 (t, C-13'), 26.4 (t, C-14), 25.9 (t, C-12), 25.8 (t, C-13), 17.7 (q, C-1).

Das Signal von C-9 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +41.5$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

(4*S*,5*S*)-2-((1*R*,2*R*,3*S*)-1-Chloro-2-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-methylpentyl)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (22)

Gemäß **AAV3** wurden 3.80 g (8.59 mmol, 1.0 Äq.) **104** mit 0.94 mL (14.6 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH₂Cl₂, 3.61 mL (9.02 mmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 3.57 g (26.2 mmol, 3.05 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Nach Variante A wurde nach Aufarbeitung der α -Chlorboronsäureester **22** (4.14 g, 8.44 mmol, 98% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.30–7.35 (m, 2 H, 8-H), 6.84–6.89 (m, 2 H, 9-H), 4.84 (d, *J* = 10.7 Hz, 1 H, 6-H'), 4.56 (d, *J* = 10.7 Hz, 1 H, 6-H), 3.92–3.96 (m, 2 H, 13 H), 3.80 (s, 3 H, 11-H), 3.68–3.74 (m, 2 H, 5-H, 12-H), 1.49–1.81 (m, 12 H, 2-H, 3-H', 15-H', 16-H', 17-H), 0.97–1.40 (m, 13 H, 3-H, 14-H, 15-H, 16-H), 0.89–0.92 (m, 6 H, 1-H, 4-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 159.0 (s, C-10), 131.2 (s, C-7), 129.2 (d, C-8), 113.6 (d, C-9), 84.1 (d, C-13), 83.7 (d, C-5), 75.0 (t, C-6), 55.3 (q, C-11), 42.8 (d, C-14), 39.1 (d, C-2), 28.2 (t, C-15'), 27.4 (t, C-16'), 27.4 (t, C-3), 26.4 (t, C-17), 25.9 (t, C-15), 25.8 (t, C-16), 13.4 (q, C-1), 12.0 (q, C-4).

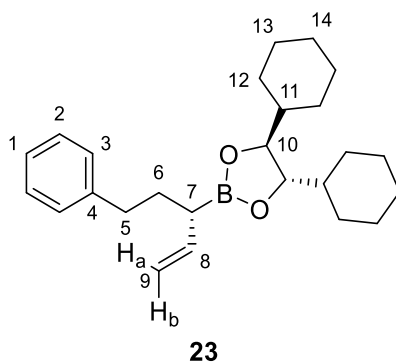
Das Signal von C-12 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -36.4$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*S*)-5-phenylpent-1-en-3-yl)-1,3,2-dioxaborolan (23)

385 mg (921 μ mol, 1.0 Äq.) **17** wurden mit einer Lösung von 126 mg (921 μ mol, 1.0 Äq.) ZnCl₂ (ausgeheizt) in 4.1 mL abs. THF versetzt und bei Raumtemperatur für 20 min gerührt. In einem weiteren Schlenkcolben wurden bei 0 °C 3.22 mL (3.22 mmol, 3.5 Äq., 1.0 M in THF) Vinylmagnesiumbromid zu einer Lösung von 439 mg (3.22 mmol, 3.5 Äq.) ZnCl₂ (ausgeheizt) in 3.1 mL abs. THF gegeben. Die Nucleophilösung wurde für 10 min bei 0 °C sowie für weitere 20 min bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss auf –78 °C gekühlt. Die Lösung des Boronsäureesters wurde zur Nucleophilösung zugetropft, das Kältebad wurde auf 0 °C erwärmt und die Reaktionslösung wurde über Nacht bei 0 °C gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurde die Reaktionslösung in einen Scheidetrichter mit ges. NH₄Cl-Lösung und Et₂O gegeben. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde ein weiteres Mal mit Et₂O extrahiert und die vereinigte organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO₂, Pentan/Et₂O 9:1). Das Produkt **23** (313 mg, 724 μ mol, 79% d. Th., Reinheit 88%, Verunreinigung (4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolan *ent*-**24**) wurde als farbloses Öl erhalten.

R_f (**23**) = 0.65 (Pentan/Et₂O 9:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.14–7.30 (m, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H), 5.80–5.92 (m, 1 H, 8-H), 4.95–5.07 (m, 2 H, 5-H_a, 5-H_b), 3.83–3.88 (m, 2 H, 10-H), 2.54–2.72 (m, 2 H, 5-H), 1.84–1.98 (m, 2 H, 6-H', 7-H), 1.54–1.82 (m, 11 H, 6-H, 12-H', 13-H', 14-H), 0.93–1.37 (m, 12 H, 12-H, 13-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 142.8 (s, C-4), 139.5 (d, C-8), 128.5 (d, C-2), 128.2 (d, C-3), 125.6 (d, C-1), 113.9 (t, C-9), 83.4 (d, C-10), 43.0 (d, C-11), 35.3 (t, C-5), 32.3 (t, C-6), 28.9 (t, C-12'), 27.4 (t, C-13'), 26.5 (t, C-14), 26.0 (t, C-12), 25.9 (t, C-13).

Das Signal von C-7 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -20.6$ [CHCl₃, c = 1.00]

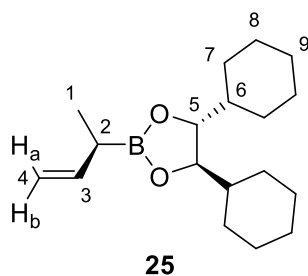
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₅ H ₃₈ BO ₂ [M+H] ⁺	381.2959	381.2967

Das Enantiomer (4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*R*)-5-phenylpent-1-en-3-yl)-1,3,2-dioxaborolan (*ent*-**23**) wurde mit der entsprechenden Prozedur unter Verwendung von (4*R*,5*R*)-2-((*S*)-1-Chloro-3-phenylpropyl)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (*ent*-**17**) erhalten.

(4*R*,5*R*)-2-((*R*)-But-3-en-2-yl)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (**25**)

235 mg (748 μmol, 1.0 Äq.) (*S*)-**16** wurden mit einer Lösung von 102 mg (748 μmol, 1.0 Äq.) ZnCl₂ (ausgeheizt) in 3.3 mL abs. THF versetzt und bei Raumtemperatur für 20 min gerührt. In einem weiteren Schlenkcolben wurden bei 0 °C 2.62 mL (2.62 mmol, 3.5 Äq., 1.0 M in THF) Vinylmagnesiumbromid zu einer Lösung von 357 mg (2.62 mmol, 3.5 Äq.) ZnCl₂ (ausgeheizt) in 2.5 mL abs. THF gegeben. Die Nucleophilösung wurde für 10 min bei 0 °C sowie für weitere 20 min bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss auf –78 °C gekühlt. Die Lösung des Boronsäureesters wurde zur Nucleophilösung zugetropft, das Kältebad wurde auf 0 °C erwärmt und die Reaktionslösung wurde über Nacht bei 0 °C gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurde die Reaktionslösung in einen Scheidetrichter mit ges. NH₄Cl-Lösung und Et₂O gegeben. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde ein weiteres Mal mit Et₂O extrahiert und die vereinigte organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO₂, Pentan/Et₂O 95:5). Das Produkt **25** (139 mg, 431 μmol, 58% d. Th., Reinheit 90%, Verunreinigung (4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolan **24**) wurde als farbloses Öl erhalten.

R_f (**25**) = 0.53 (Pentan/Et₂O 95:5)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 5.97 (ddd, $J = 17.3, 10.2, 7.1$ Hz, 1 H, 3-H), 4.98 (dt, $J = 17.2, 1.7$ Hz, 1 H, 4-H_a), 4.92 (dt, $J = 10.3, 1.6$ Hz, 1 H, 4-H_b), 3.83–3.87 (m, 2 H, 5-H), 1.96 (quint, $J = 7.2$ Hz, 1 H, 2-H), 1.56–1.81 (m, 10 H, 7-H', 8-H', 9-H), 1.14–1.37 (m, 8 H, 7-H, 8-H), 1.12 (d, $J = 7.3$ Hz, 3 H, 1-H), 0.91–1.10 (m, 4 H, 7-H'', 8-H'').

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 141.2 (d, C-3), 111.8 (t, C-4), 83.3 (d, C-5), 43.0 (d, C-6), 28.2 (t, C-7'), 27.3 (t, C-8'), 26.5 (t, C-9), 26.0 (t, C-7), 25.9 (t, C-8), 14.4 (q, C-1).

Das Signal von C-1 liegt im Rauschen des Spektrums.

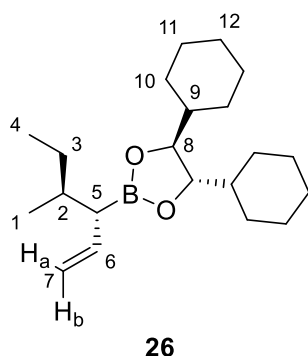
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +50.8$ [CHCl₃, $c = 1.00$]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₈ H ₃₂ BO ₂ [M+H] ⁺	291.2490	291.2495

(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-2-((3R,4S)-4-methylhex-1-en-3-yl)-1,3,2-dioxaborolan (26)

Gemäß **AAV4** wurden 175 mg (498 μmol, 1.0 Äq.) **18** mit 68 mg (498 μmol, 1.0 Äq.) ZnCl₂ und 1.00 mL (1.00 mmol, 2.0 Äq., 1.0 M in THF) Vinylmagnesiumbromid umgesetzt. Die Zugabe der Nucleophilösung erfolgte bei –78 °C, die Reaktionslösung wurde für 3 Tage bei 0 °C umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 8:2) das Produkt **26** (141 mg, 412 μmol, 83% d. Th., Reinheit 97%, Verunreinigung (4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolan *ent*-**24**) als farbloses Öl erhalten.

R_f (26) = 0.67 (Pentan/Et₂O 8:2)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 5.78 (dt, $J = 17.0, 10.0$ Hz, 1 H, 6-H), 4.93–5.01 (m, 2 H, 7-H_a, 7-H_b), 3.81–3.86 (m, 2 H, 8-H), 1.83 (dd, $J = 9.8, 7.2$ Hz, 1 H, 5-H), 1.56–1.79 (m, 11 H, 2-H, 10-H', 11-H', 12-H), 0.93–1.43 (m, 14 H, 3-H, 9-H, 10-H, 11-H), 0.88 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H, 1-H), 0.87 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H, 4-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 138.2 (d, C-6), 114.7 (t, C-7), 83.3 (d, C-8), 43.1 (d, C-9), 35.7 (d, C-2), 29.2 (t, C-3), 28.4 (t, C-10'), 27.6 (t, C-11'), 26.5 (t, C-12), 26.0 (t, C-10), 25.9 (t, C-11), 18.0 (q, C-1), 11.8 (q, C-4).

Das Signal von C-5 liegt im Rauschen des Spektrums.

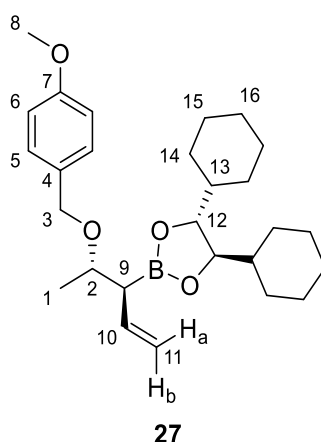
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -20.5$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{BO}_2[\text{M}+\text{H}]^+$	333.2959	333.2956

(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((3*S*,4*S*)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)pent-1-en-3-yl)-1,3,2-dioxaborolan (27)

Gemäß **AAV4** wurden 400 mg (891 μmol , 1.0 Äq.) **21** mit 121 mg (891 μmol , 1.0 Äq.) ZnCl_2 und 2.23 mL (2.23 mmol, 2.5 Äq., 1.0 M in THF) Vinylmagnesiumbromid umgesetzt. Die Zugabe der Nukleophilösung erfolgte bei -78°C , die Reaktionslösung wurde für 24 h bei 0°C umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , Pentan/ Et_2O 9:1) das Produkt **27** (336 mg, 763 μmol , 86% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (27) = 0.22 (Pentan/ Et_2O 9:1)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 7.23–7.26 (m, 2 H, 5-H), 6.83–6.86 (m, 2 H, 6-H), 5.84 (dt, $J = 16.9, 10.0$ Hz, 1 H, 10-H), 5.07 (ddd, $J = 17.0, 2.2, 1.0$ Hz, 1 H, 11- H_a), 5.02 (dd, $J = 10.1, 1.9$ Hz, 1 H, 11- H_b), 4.49 (d, $J = 11.7$ Hz, 1 H, 3- H'), 4.43 (d, $J = 11.7$ Hz, 1 H, 3-H), 3.82–8.85 (m, 2 H, 12-H), 3.80 (s, 3 H, 8-H), 3.73 (dq, $J = 7.6, 6.3$ Hz, 1 H, 2-H), 2.24 (dd, $J = 9.3, 7.4$ Hz, 1 H, 9-H), 1.55–1.79 (m, 10 H, 14- H' , 15- H' , 16-H), 1.26–1.34 (m, 2 H, 13-H), 1.20 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H, 1-H), 0.92–1.18 (m, 10 H, 14-H, 15-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 158.8 (d, C-7), 136.2 (d, C-10), 131.3 (s, C-4), 128.7 (d, C-5), 115.7 (t, C-11), 113.6 (d, C-6), 83.4 (d, C-12), 76.0 (d, C-2), 69.8 (t, C-3), 55.3 (q, C-8), 43.0 (d, C-13), 28.3 (t, C-14'), 27.6 (t, C-15'), 26.4 (t, C-16), 26.0 (t, C-14), 25.8 (t, C-15), 18.7 (q, C-1).

Das Signal von C-9 liegt im Rauschen des Spektrums.

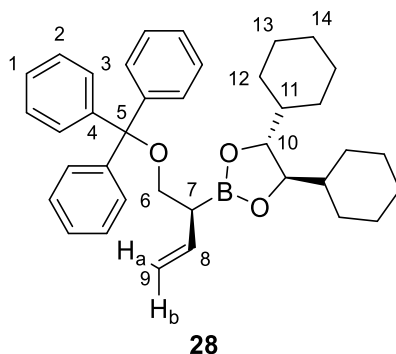
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +18.4$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

HRMS (CI): Verbindung **27** erwies sich als ungeeignet für exakte HRMS-Analyse.

(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*S*)-1-(trityloxy)but-3-en-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (28**)**

Gemäß **AAV4** wurden 225 mg (392 μmol , 1.0 Äq.) **19** mit 54 mg (392 μmol , 1.0 Äq.) ZnCl_2 und 0.79 mL (784 μmol , 2.0 Äq., 1.0 M in THF) Vinylmagnesiumbromid umgesetzt. Die Zugabe der Nucleophilösung erfolgte bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$, die Reaktionslösung wurde für 24 h bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , Pentan/ Et_2O 9:1) das Produkt **28** (190 mg, 332 μmol , 85% d. Th., Reinheit 96%, Verunreinigung (4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolan **24**) als farbloses Öl erhalten.

R_f (**28**) = 0.41 (Pentan/ Et_2O 9:1)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 7.42–7.48 (m, 6 H, 3-H), 7.23–7.30 (m, 6 H, 2-H), 7.18–7.23 (m, 3 H, 1-H), 5.83 (ddd, $J = 17.3, 10.1, 8.6$ Hz, 1 H, 8-H), 5.00 (d, $J = 17.2$ Hz, 1 H, 9- H_a), 4.95 (d, $J = 10.3$ Hz, 1 H, 9- H_b), 3.84–3.88 (m, 2 H, 10-H), 3.29 (dd, $J = 8.0, 7.1$ Hz, 1 H, 6- H'), 3.15 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H, 6-H), 2.33 (q, $J = 7.5$ Hz, 1 H, 7-H), 1.54–1.81 (m, 10 H, 12- H' , 13- H' , 14-H), 1.24–1.37 (m, 2 H, 11-H), 0.85–1.21 (m, 10 H, 12-H, 13-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 144.4 (s, C-4), 136.7 (d, C-8), 128.8 (d, C-3), 127.6 (d, C-2), 126.7 (d, C-1), 114.9 (t, C-9), 86.4 (s, C-5), 83.5 (d, C-10), 64.6 (t, C-6), 43.0 (d, C-11), 28.3 (t, C-12'), 27.4 (t, C-13'), 26.4 (t, C-14), 26.0 (t, C-12), 25.8 (t, C-13).

Das Signal von C-7 liegt im Rauschen des Spektrums.

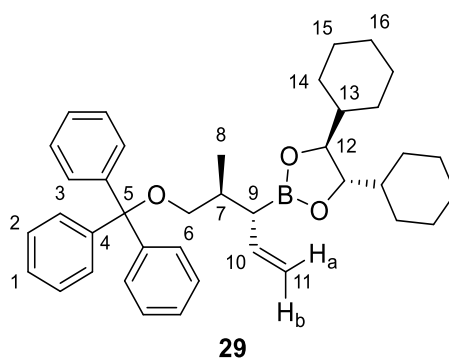
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -41.6$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{BO}_3[\text{M}+\text{H}]^+$	549.3535	549.3541

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*3*R*,4*S*)-4-methyl-5-(trityloxy)pent-1-en-3-yl)-1,3,2-dioxaborolan (29**)***

Gemäß **AAV4** wurden 1.45 g (2.48 mmol, 1.0 Äq.) **20** mit 338 mg (2.48 mmol, 1.0 Äq.) ZnCl_2 und 8.85 mL (6.20 mmol, 2.5 Äq., 1.0 M in THF) Vinylmagnesiumbromid umgesetzt. Die Zugabe der Nucleophilösung erfolgte bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$, die Reaktionslösung wurde für 24 h bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , Pentan/ Et_2O 95:5) das Produkt **29** (1.18 g, 2.05 mmol, 83% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (**29**) = 0.37 (Pentan/ Et_2O 95:5)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.40–7.47 (m, 6 H, 3-H), 7.22–7.30 (m, 6 H, 2-H), 7.16–7.21 (m, 3 H, 1-H), 5.63 (dt, *J* = 17.1, 9.7 Hz, 1 H, 10-H), 4.89 (dd, *J* = 17.0, 1.6 Hz, 11-H_a), 4.82 (dd, *J* = 10.2, 2.0 Hz, 1 H, 11-H_b), 3.73–3.88 (m, 2 H, 12-H), 3.12 (dd, *J* = 8.8, 4.7 Hz, 1 H, 6-H'), 2.87 (dd, *J* = 8.7, 7.1 Hz, 1 H, 6-H), 1.98–2.06 (m, 1 H, 7-H), 1.95–1.97 (m, 1 H, 9-H), 1.51–1.78 (m, 10 H, 14-H', 15-H', 16-H), 0.90–1.34 (m, 15 H, 8-H, 13-H, 14-H, 15-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 144.8 (s, C-4), 138.3 (d, C-10), 129.0 (d, C-3), 127.6 (d, C-2), 126.7 (d, C-1), 114.6 (t, C-11), 83.5 (d, C-12), 67.6 (t, C-6), 43.1 (d, C-13), 35.5 (d, C-7), 28.6 (t, C-14'), 27.7 (t, C-15'), 26.5 (t, C-16), 26.1 (t, C-14), 26.0 (t, C-15), 17.4 (q, C-8).

Das Signal von C-9 liegt im Rauschen des Spektrums.

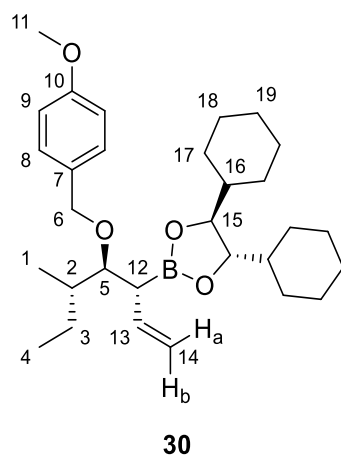
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -7.8$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₉ H ₅₀ BO ₃ [M+H] ⁺	577.3848	577.3852

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((3*R*,4*S*,5*S*)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)-5-methylhept-1-en-3-yl)-1,3,2-dioxaborolan (30)

Gemäß **AAV4** wurden 600 mg (1.22 mmol, 1.0 Äq.) **22** mit 167 mg (1.22 mmol, 1.0 Äq.) ZnCl₂ und 3.06 mL (3.06 mmol, 2.5 Äq., 1.0 M in THF) Vinylmagnesiumbromid umgesetzt. Die Zugabe der Nukleophilösung erfolgte bei –78 °C, die Reaktionslösung wurde für 24 h bei 0 °C umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 95:5) das Produkt **30** (515 mg, 1.07 mmol, 87% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (30) = 0.42 (Pentan/Et₂O 9:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.23–7.26 (m, 2 H, 8-H), 6.83–6.86 (m, 2 H, 9-H), 5.83 (dt, *J* = 17.1, 10.0 Hz, 1 H, 13-H), 5.05 (dd, *J* = 17.0, 1.9 Hz, 1 H, 14-H_a), 4.96 (dd, *J* = 10.1, 1.9 Hz, 1 H, 14-H_b), 4.59 (d, *J* = 11.4 Hz, 1 H, 6-H'), 4.49 (d, *J* = 11.4 Hz, 1 H, 6-H), 3.77–3.81 (m, 5 H, 11-H, 15-H), 3.55 (dd, *J* = 8.0, 3.9 Hz, 1 H, 5-H), 2.40 (dd, *J* = 9.1, 8.5 Hz, 1 H, 12-H), 1.47–1.82 (m, 11 H, 2-H, 17-H', 18-H', 19-H), 0.92–1.33 (m, 14 H, 3-H, 16-H, 17-H, 18-H), 0.86–0.91 (m, 6 H, 1-H, 4-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 158.7 (s, C-10), 137.2 (d, C-13), 131.8 (s, C-7), 128.3 (d, C-8), 115.0 (t, C-14), 113.5 (d, C-9), 84.2 (d, C-5), 83.6 (d, C-15), 72.2 (t, C-6), 55.3 (q, C-11), 43.0 (d, C-16), 38.3 (d, C-2), 28.5 (t, C-17'), 27.8 (t, C-18'), 26.7 (t, C-3), 26.4 (t, C-19), 26.0 (t, C-17), 25.8 (t, C-18), 13.8 (q, C-1), 12.1 (q, C-4).

Das Signal von C-12 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -5.9$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

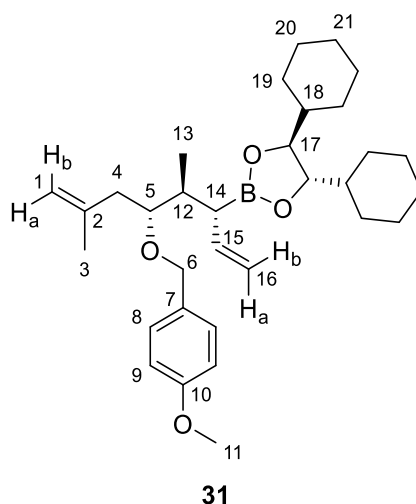
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₀ H ₄₇ BO ₄ [M] ⁺	482.3562	482.3531

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((3*R*,4*S*,5*R*)-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-4,7-dimethylocta-1,7-dien-3-yl)-1,3,2-dioxaborolan (31)

Gemäß **AAV3** wurden 720 mg (1.54 mmol, 1.0 Äq.) **120** mit 0.17 mL (2.61 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH₂Cl₂, 0.65 mL (1.64 mmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 628 mg (4.61 mmol, 3.0 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Nach Variante A wurde nach Aufarbeitung der α-Chlorboronsäureester **31-Cl** (794 mg, 1.54 mmol, 100% d. Th.) als farbloses Öl erhalten. Dieser wurde im nächsten Schritt direkt weiter umgesetzt.

Dazu wurde gemäß **AAV4** ein Teil des α-Chlorboronsäureesters **31-Cl** (780 mg, 1.51 mmol, 1.0 Äq.) mit 206 mg (1.51 mmol, 1.0 Äq.) ZnCl₂ und 4.25 mL (3.02 mmol, 2.0 Äq., 0.71 M in THF) Vinylmagnesiumbromid umgesetzt. Die Zugabe der Nukleophillösung erfolgte bei –78 °C, die Reaktionslösung wurde für 24 h bei 0 °C umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 9:1) das Produkt **31** (708 mg, 1.39 mmol, 92% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (31) = 0.38 (Pentan/Et₂O 9:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.24–7.28 (m, 2 H, 8-H), 6.83–6.87 (m, 2 H, 9-H), 5.76 (dt, *J* = 17.2, 9.9 Hz, 1 H, 15-H), 5.01 (dd, *J* = 17.2, 1.4 Hz, 1 H, 16-H_b), 4.95 (dd, *J* = 10.2, 2.0 Hz, 1 H, 16-H_a), 4.76 (s, 2 H, 1-H_a, 1-H_b), 4.50 (d, *J* = 11.3 Hz, 1 H, 6-H'), 4.37 (d, *J* = 11.3 Hz, 1 H, 6-H), 3.81–3.84 (m, 2 H, 17-H), 3.79 (s, 3 H, 11-H), 3.58 (dt, *J* = 8.3, 3.9 Hz, 1 H, 5-H), 2.06–2.19 (m, 3 H, 4-H, 12-H), 1.93 (t, *J* = 9.8 Hz, 1 H, 14-H), 1.56–1.82 (m, 13 H, 3-H, 19-H', 20-H', 21-H), 0.95–1.34 (m, 12 H, 18-H, 19-H, 20-H), 0.93 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, 13-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 158.9 (s, C-10), 143.9 (s, C-2), 138.5 (d, C-15), 131.3 (s, C-7), 129.2 (d, C-8), 114.8 (t, C-16), 113.6 (d, C-9), 112.1 (t, C-1), 83.5 (d, C-17), 79.0 (d, C-5), 70.7 (t, C-6), 55.3 (q, C-11), 43.0 (d, C-18), 37.1 (t, C-4), 36.1 (d, C-12), 34.1 (d, C-14), 28.5 (t, C-19'), 27.6 (t, C-20'), 26.4 (t, C-21), 26.0 (t, C-19), 25.9 (t, C-20), 22.8 (q, C-3), 13.8 (q, C-13).

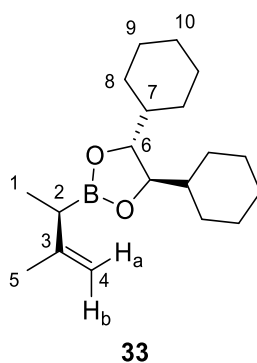
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -16.0$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₂ H ₄₈ BO ₄ [M-H] ⁺	507.3640	507.3653

(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*R*)-3-methylbut-3-en-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (33**)**

Gemäß **AAV4** wurden 200 mg (636 μmol, 1.0 Äq.) (*S*)-**16** mit 87.0 mg (636 μmol, 1.0 Äq.) ZnCl₂ und 2.77 mL (1.27 mmol, 2.0 Äq., 0.46 M in THF) Isopropenylmagnesiumbromid umgesetzt. Die Zugabe der Nukleophilösung erfolgte bei –78 °C, die Reaktionslösung wurde für 48 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 95:5) das Produkt **33** (158 mg, 504 μmol, 79% d. Th., Reinheit 97%, Verunreinigung (*4R,5R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-(prop-1-en-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan **24**) als farbloses Öl erhalten.

R_f (33) = 0.60 (Pentan/Et₂O 95:5)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 4.71 (s, 1 H, 4- H_b), 4.67 (s, 1 H, 4- H_a), 3.83–3.87 (m, 2 H, 6-H), 1.90 (q, $J = 7.3$ Hz, 1 H, 2-H), 1.79 (s, 3 H, 5-H), 1.60–1.78 (m, 10 H, 8- H' , 9- H' , 10-H), 0.92–1.38 (m, 15 H, 1-H, 7-H, 8-H, 9-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 148.5 (s, C-3), 107.9 (t, C-4), 83.3 (d, C-6), 43.0 (d, C-7), 28.2 (t, C-8'), 27.4 (t, C-9'), 26.5 (t, C-10), 26.0 (t, C-8), 25.9 (t, C-9), 23.1 (q, C-5), 14.6 (q, C-1).

Das Signal von C-2 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +20.3$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

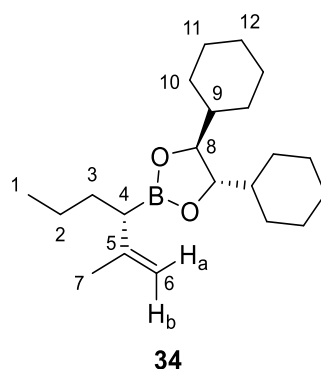
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{BO}_2[\text{M}+\text{H}]^+$	305.2646	305.2650

(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-2-((S)-2-methylhex-1-en-3-yl)-1,3,2-dioxaborolan (34**)**

Gemäß **AAV3** wurden 4.05 g (14.6 mmol, 1.0 Äq.) **3** mit 1.59 mL (24.7 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH_2Cl_2 , 6.11 mL (15.3 mmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) $n\text{-BuLi}$ und 2.08 g (15.3 mmol, 1.05 Äq.) ZnCl_2 umgesetzt. Nach Variante A wurde nach Aufarbeitung der α -Chlorboronsäureester **34-Cl** (4.71 g, 14.4 mmol, 99% d. Th.) als farbloses Öl erhalten. Dieser wurde im nächsten Schritt direkt weiter umgesetzt.

Dazu wurde gemäß **AAV3** ein Teil des α -Chlorboronsäureesters **34-Cl** (218 mg, 641 μmol , 1.0 Äq.) mit 87 mg (641 μmol , 1.0 Äq.) ZnCl_2 und 2.78 mL (1.28 mmol, 2.0 Äq., 0.46 M in THF) Isopropenylmagnesiumbromid umgesetzt. Die Zugabe der Nucleophilösung erfolgte bei -78 °C, die Reaktionslösung wurde für 48 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , Pentan/ Et_2O 95:5) das Produkt **34** (186 mg, 554 μmol , 86% d. Th., Reinheit 99%, Verunreinigung (4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-2-(prop-1-en-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan **32**) als farbloses Öl erhalten.

R_f (34) = 0.56 (Pentan/ Et_2O 95:5)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 4.72 (bs, 1 H, 6-H_b), 4.68 (bs, 1 H, 6-H_a), 3.81–3.86 (m, 2 H, 8-H), 1.86 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H, 4-H), 1.55–1.80 (m, 14 H, 3-H', 7-H, 10-H', 11-H', 12-H), 1.45–1.52 (m, 1 H, 3-H), 0.94–1.36 (m, 14 H, 2-H, 9-H, 10-H, 11-H), 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H, 1-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 146.8 (s, C-5), 109.4 (t, C-6), 83.3 (d, C-8), 43.1 (d, C-9), 31.5 (t, C-3), 28.3 (t, C-10'), 27.5 (t, C-11'), 26.5 (t, C-12), 26.0 (t, C-10), 25.9 (t, C-11), 22.5 (q, C-7), 22.2 (t, C-2), 14.1 (q, C-1).

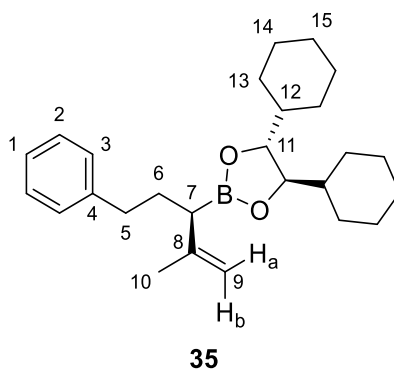
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -14.5$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₁ H ₃₈ BO ₂ [M+H] ⁺	333.2959	333.3966

(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*R*)-2-methyl-5-phenylpent-1-en-3-yl)-1,3,2-dioxaborolan (35)

Gemäß **AAV4** wurden 179 mg (460 μmol, 1.0 Äq.) *ent-17* mit 63 mg (460 μmol, 1.0 Äq.) ZnCl₂ und 2.00 mL (921 μmol, 2.0 Äq., 0.46 M in THF) Isopropenylmagnesiumbromid umgesetzt. Die Zugabe der Nukleophillösung erfolgte bei –78 °C, die Reaktionslösung wurde für 48 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 95:5) das Produkt **35** (126 mg, 313 μmol, 68% d. Th., Reinheit 98%, Verunreinigung (4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-(prop-1-en-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan **32**) als farbloses Öl erhalten.

R_f (35) = 0.44 (Pentan/Et₂O 95:5)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.15–7.29 (m, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H), 4.77–4.79 (m, 1 H, 9-H_b), 4.72 (bs, 1 H, 9-H_a), 3.83–3.86 (m, 2 H, 11-H), 2.52–2.66 (m, 2 H, 5-H), 1.55–1.98 (m, 16 H, 6-H, 7-H, 10-H, 13-H', 14-H', 15-H), 0.92–1.37 (m, 12 H, 12-H, 13-H, 14-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 146.3 (s, C-8), 142.9 (s, C-4), 128.5 (d, C-2), 128.2 (d, C-3), 125.6 (d, C-1), 109.9 (t, C-9), 83.4 (d, C-11), 43.1 (d, C-12), 35.4 (t, C-5), 31.5 (t, C-6), 28.3 (t, C-13'), 27.5 (t, C-14'), 26.5 (t, C-15), 26.0 (t, C-13), 25.9 (t, C-14), 22.6 (q, C-10).

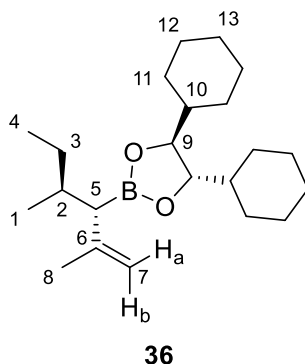
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -15.1$ [CHCl₃, c = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₆ H ₄₀ BO ₂ [M+H] ⁺	395.3116	395.3120

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((3*S*,4*S*)-2,4-dimethylhex-1-en-3-yl)-1,3,2-dioxaborolane (36)

Gemäß **AAV4** wurden 266 mg (757 μmol, 1.0 Äq.) **18** mit 103 mg (757 μmol, 1.0 Äq.) ZnCl₂ und 3.29 mL (1.51 mmol, 2.0 Äq., 0.46 M in THF) Isopropenylmagnesiumbromid umgesetzt. Die Zugabe der Nucleophilösung erfolgte bei -78 °C, die Reaktionslösung wurde für 48 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 95:5) das Produkt **36** (219 mg, 607 μmol, 80% d. Th., Reinheit 96%, Verunreinigung (4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-(prop-1-en-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan **32**) als farbloses Öl erhalten.

R_f (36) = 0.58 (Pentan/Et₂O 95:5)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 4.72–4.75 (m, 1 H, 7-H_b), 4.70 (bs, 1 H, 7-H_b), 3.79–3.84 (m, 2 H, 9-H), 1.56–1.82 (m, 14 H, 2-H, 8-H, 11-H', 12-H', 13-H), 1.42–1.53 (m, 1 H, 3-H'), 0.93–1.34 (m, 14 H, 3-H, 5-H, 10-H, 11-H, 12-H), 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H, 4-H), 0.82 (d, *J* = 6.2 Hz, 3 H, 1-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 145.9 (s, C-7), 111.0 (t, C-7), 83.3 (d, C-9), 43.1 (d, C-10), 34.1 (d, C-2), 29.8 (t, C-3), 28.4 (t, C-11'), 27.6 (t, C-12'), 26.5 (t, C-13), 26.0 (t, C-11), 25.9 (t, C-12), 22.4 (q, C-8), 17.8 (q, C-1), 11.7 (q, C-4).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -17.5$ [CHCl₃, c = 1.00]

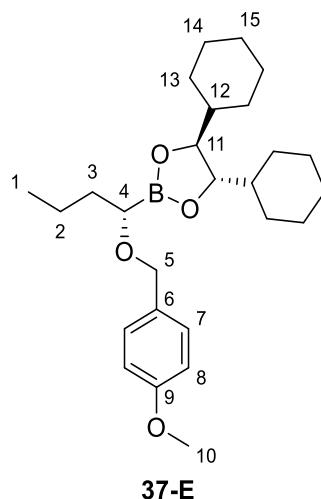
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₂ H ₄₀ BO ₂ [M+H] ⁺	347.3116	347.3122

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*S*)-1-((4-methoxybenzyl)oxy)butyl)-1,3,2-dioxaborolan (37-E)

Gemäß **AAV2** wurden 1.16 g (4.16 mmol, 1.0 Äq.) **3** mit 0.81 mL (12.5 mmol, 3.0 Äq.) abs. CH₂Cl₂, 0.74 mL (5.20 mmol, 1.35 Äq.) DIPA, 1.91 mL (4.78 mmol, 1.25 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 1.13 g (8.32 mmol, 2.0 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Zur Herstellung der Nucleophilösung wurden 233 mg

(5.83 mmol, 1.4 Äq., 60% Suspension in Mineralöl) NaH in 8.2 mL abs. DMSO und 2.7 mL abs. THF vorgelegt und mit 0.78 mL (863 mg, 6.24 mmol, 1.5 Äq.) 4-Methoxyphenylmethanol versetzt. Die Nukleophillösung wurde ebenfalls über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Variante B wurde die Nukleophillösung bei 0 °C zugegeben. Nach 24 h bei Raumtemperatur wurde entsprechend aufgearbeitet und nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 7:3) das Produkt **37-E** (1.69 g, 3.94 mmol, 95% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (**37-E**) = 0.53 (Pentan/Et₂O 7:3)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.26–7.31 (m, 2 H, 7-H), 6.83–6.88 (m, 2 H, 8-H), 4.52 (d, *J* = 11.4 Hz, 1 H, 5-H'), 4.41 (d, *J* = 11.5 Hz, 1 H, 5-H), 3.88–3.92 (m, 2 H, 11-H), 3.80 (s, 3 H, 10-H), 3.32 (dd, *J* = 7.7, 6.0 Hz, 1 H, 4-H), 0.86–1.81 (m, 29 H, 1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 12-H, 13-H, 14-H, 15-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 159.0 (s, C-9), 131.4 (s, C-6), 129.4 (d, C-7), 113.6 (d, C-8), 83.6 (d, C-11), 71.8 (t, C-5), 55.2 (q, C-10), 42.9 (d, C-12), 33.8 (t, C-3), 28.2 (t, C-13'), 27.4 (t, C-14'), 26.4 (t, C-15), 26.0 (t, C-13), 25.9 (t, C-14), 19.8 (t, C-2), 14.1 (q, C-1).

Das Signal von C-4 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -24.6$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₆ H ₄₂ BO ₄ [M+H] ⁺	429.3171	429.3178

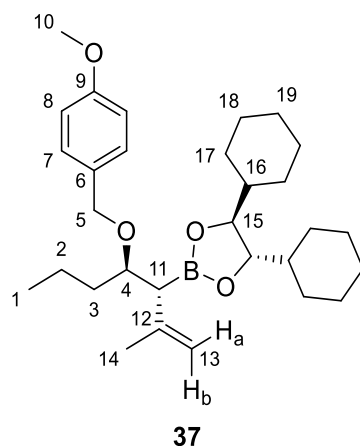
(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-2-((3R,4R)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methylhept-1-en-3-yl)-1,3,2-dioxaborolan (37**)**

Gemäß **AAV2** wurden 1.63 g (3.80 mmol, 1.0 Äq.) **37-E** mit 0.73 mL (11.4 mmol, 3.0 Äq.) abs. CH₂Cl₂, 0.68 mL (4.76 mmol, 1.25 Äq.) DIPA, 1.75 mL (4.38 mmol, 1.15 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 1.56 g (11.4 mmol, 3.0 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Nach Variante A wurde nach Aufarbeitung der α-Chlorboronsäureester **37-Cl** (1.75 g, 3.68 mmol, 97% d. Th.) als farbloses Öl erhalten. Dieser wurde im nächsten Schritt direkt weiter umgesetzt.

Dazu wurde gemäß **AAV3** ein Teil des α-Chlorboronsäureesters **37-Cl** (200 mg, 419 μmol, 1.0 Äq.) mit 57 mg (419 μmol, 1.0 Äq.) ZnCl₂ und 3.23 mL (1.26 mmol, 3.0 Äq., 0.39 M in THF) Isopropenylmagnesiumbromid umgesetzt. Die Zugabe der Nukleophillösung erfolgte bei –78 °C, die

Reaktionslösung wurde für 24 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 95:5) das Produkt **37** (129 mg, 267 μmol, 64% d. Th.) als weißer Feststoff erhalten. Das Nebenprodukt (4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-(prop-1-en-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan *ent*-**32** (38.7 mg, 140 μmol, 33% d. Th.) wurde als weißer Feststoff ebenfalls isoliert.

R_f (37) = 0.10 (Pentan/Et₂O 95:5)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.22–7.27 (m, 2 H, 7-H), 6.81–7.87 (m, 2 H, 8-H), 4.77 (bs, 1 H, 13-H_b), 4.75 (bs, 1 H, 13-H_a), 4.50 (s, 2 H, 5-H), 3.75–3.83 (m, 6 H, 4-H, 10-H, 15-H), 2.27 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H, 11-H), 1.78 (bs, 3 H, 14-H), 0.91–1.75 (m, 26 H, 2-H, 3-H, 16-H, 17-H, 17-H', 18-H, 18-H', 19-H), 0.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H, 1-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 158.7 (s, C-9), 144.2 (s, C-12), 131.6 (s, C-6), 128.5 (d, C-7), 113.5 (d, C-8), 111.8 (t, C-13), 83.4 (d, C-15), 79.3 (d, C-4), 70.4 (t, C-5), 55.3 (q, C-10), 43.0 (d, C-16), 34.3 (t, C-3), 28.3 (t, C-17'), 27.7 (t, C-18'), 26.5 (t, C-19), 26.0 (t, C-17), 25.8 (t, C-18), 23.3 (q, C-14), 17.6 (t, C-2), 14.4 (q, C-1).

Das Signal von C-11 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -34.3$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

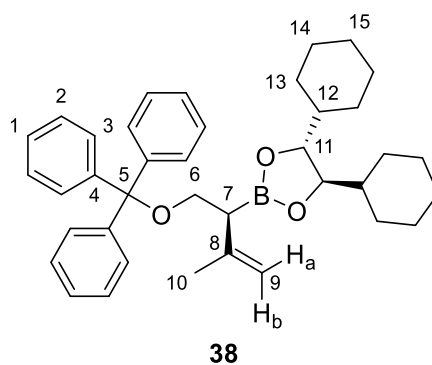
Schmelzpunkt: 80–82 °C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₀ H ₄₈ BO ₄ [M+H] ⁺	483.3640	483.3645

(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*S*)-3-methyl-1-(trityloxy)but-3-en-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (38**)**

Gemäß **AAV4** wurden 395 mg (709 μmol, 1.0 Äq.) **19** mit 97 mg (709 μmol, 1.0 Äq.) ZnCl₂ und 7.71 mL (1.77 mmol, 2.5 Äq., 0.23 M in THF) Isopropenylmagnesiumbromid umgesetzt. Die Zugabe der Nucleophilösung erfolgte bei –78 °C, die Reaktionslösung wurde für 24 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 95:5) das Produkt **39** (343 mg, 604 μmol, 85% d. Th., Reinheit 99%, Verunreinigung (4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-(prop-1-en-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan **32**) als weißer Feststoff erhalten.

R_f (38) = 0.36 (Pentan/Et₂O 95:5)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.42–7.48 (m, 6 H, 3-H), 7.23–7.31 (m, 6 H, 2-H), 7.18–7.23 (m, 3 H, 1-H), 4.71 (bs, 1 H, 9-H_b), 4.59 (bs, 1 H, 9-H_a), 3.82–3.86 (m, 2 H, 11-H), 3.31 (dd, *J* = 8.3, 7.4 Hz, 1 H, 6-H'), 3.24 (dd, *J* = 8.3, 8.1 Hz, 1 H, 6-H), 2.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 7-H), 1.54–1.80 (m, 13 H, 10-H, 13-H', 14-H', 15-H), 0.91–1.34 (m, 12 H, 12-H, 13-H, 14-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 144.4 (s, C-8), 144.2 (s, C-4), 128.8 (d, C-3), 127.6 (d, C-2), 126.7 (d, C-1), 110.4 (t, C-9), 86.4 (s, C-5), 83.5 (d, C-11), 63.9 (t, C-6), 43.0 (d, C-12), 28.3 (t, C-13'), 27.4 (t, C-14'), 26.4 (t, C-15), 26.0 (t, C-13), 25.8 (t, C-14), 23.3 (q, C-10).

Das Signal von C-7 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -37.6$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

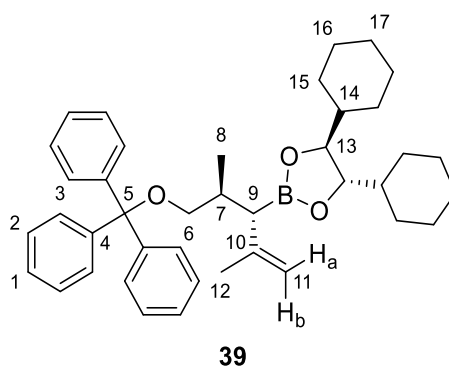
Schmelzpunkt: 92–94 °C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₈ H ₄₈ BO ₃ [M+H] ⁺	563.3691	563.3696

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((3*S*,4*S*)-2,4-dimethyl-5-(trityloxy)pent-1-en-3-yl)-1,3,2-dioxaborolan (39)

Gemäß **AAV4** wurden 560 mg (957 μmol, 1.0 Äq.) **20** mit 130 mg (957 μmol, 1.0 Äq.) ZnCl₂ und 10.4 mL (2.39 mmol, 2.5 Äq., 0.23 M in THF) Isopropenylmagnesiumbromid umgesetzt. Die Zugabe der Nukleophilösung erfolgte bei –78 °C, die Reaktionslösung wurde für 24 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 95:5) das Produkt **39** (502 mg, 850 μmol, 89% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (39) = 0.38 (Pentan/Et₂O 95:5)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.41–7.47 (m, 6 H, 3-H), 7.24–7.30 (m, 6 H, 2-H), 7.17–7.23 (m, 3 H, 1-H), 4.57 (s, 2 H, 11-H_a, 11-H_b), 3.77–3.81 (m, 2 H, 13-H), 3.08 (dd, *J* = 8.8, 3.8 Hz, 1 H, 6-H'), 2.76 (dd, *J* = 8.6, 7.6 Hz, 1 H, 6-H), 2.12 (dtd, *J* = 10.3, 6.8, 3.7 Hz, 1 H, 7-H), 1.83 (d, *J* = 10.5 Hz, 1 H, 9-H), 1.54–1.79 (m, 13 H, 12-H, 15-H', 16-H', 17-H), 1.12–1.33 (m, 10 H, 13-H, 15-H'', 16-H''), 1.08 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, 8-H), 0.91–1.05 (m, 4 H, 15-H, 16-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 144.9 (s, C-4), 144.6 (s, C-10), 128.8 (d, C-3), 127.5 (d, C-2), 126.7 (d, C-1), 111.1 (t, C-11), 86.1 (s, C-5), 83.4 (d, C-13), 67.1 (t, C-6), 43.1 (d, C-14), 33.4 (d, C-7), 28.4 (t, C-15'), 27.6 (t, C-16'), 26.5 (t, C-17), 26.0 (t, C-15), 25.9 (t, C-16), 22.5 (q, C-12), 18.2 (q, C-8).

Das Signal von C-9 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -11.6$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

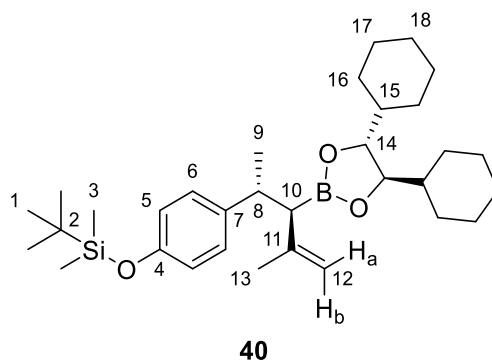
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₄₀ H ₅₂ BO ₃ [M+H] ⁺	591.4004	591.4012

***tert*-Butyl(4-((2*R*,3*R*)-3-((4*R*,5*R*)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4-methylpent-4-en-2-yl)phenoxy)dimethylsilan (40)**

Gemäß **AAV4** wurden 1.35 g (2.86 mmol, 1.0 Äq.) **70** mit 0.31 mL (4.86 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH₂Cl₂, 1.20 mL (3.00 mmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 819 mg (6.01 mmol, 2.1 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Nach Variante A wurde nach Aufarbeitung der α-Chlorboronsäureester **40-Cl** (1.49 g, 2.86 mmol, 100% d. Th.) als farbloses Öl erhalten. Dieser wurde im nächsten Schritt direkt weiter umgesetzt.

Dazu wurde gemäß **AAV4** ein Teil des α-Chlorboronsäureesters **40-Cl** (680 mg, 1.31 mmol, 1.0 Äq.) mit 179 mg (1.31 mmol, 1.0 Äq.) ZnCl₂ und 6.55 mL (3.28 mmol, 2.5 Äq., 0.50 M in THF) Isopropenylmagnesiumbromid umgesetzt. Die Zugabe der Nukleophillösung erfolgte bei –78 °C, die Reaktionslösung wurde für 3 Tage bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 95:5) das Produkt **40** (550 mg, 1.05 mmol, 80% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (40) = 0.56 (Pentan/Et₂O 9:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 6.98–7.01 (m, 2 H, 6-H), 6.69–6.72 (m, 2 H, 5-H), 4.59 (bs, 1 H, 12-H_a), 4.57 (bs, 1 H, 12-H_b), 3.85–3.88 (m, 2 H, 14-H), 3.03 (dq, *J* = 11.7, 6.9 Hz, 1 H, 8-H), 2.16 (d, *J* = 11.3 Hz, 1 H, 10-H), 1.58–1.83 (m, 10 H, 16-H', 17-H', 18-H), 1.53 (s, 3 H, 13-H), 1.00–1.36 (m, 15 H, 9-H, 15-H, 16-H, 17-H), 0.96 (s, 9 H, 1-H), 0.17 (s, 6 H, 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 153.3 (s, C-4), 145.2 (s, C-11), 139.8 (s, C-7), 127.9 (d, C-6), 119.4 (d, C-5), 111.7 (t, C-12), 83.5 (d, C-14), 43.1 (d, C-15), 39.2 (d, C-8), 28.5 (t, C-16'), 27.6 (t, C-17'), 26.5 (t, C-18), 26.0 (t, C-16), 25.9 (t, C-17), 25.7 (q, C-1), 23.8 (q, C-9), 22.8 (q, C-13), 18.1 (s, C-2), -4.4 (q, C-3).

Das Signal von C-10 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +0.6$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

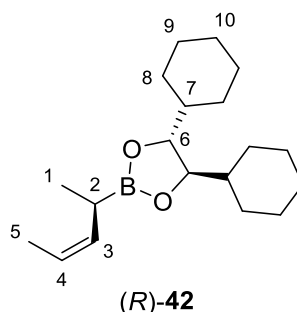
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{32}\text{H}_{54}\text{BO}_3[\text{M}+\text{H}]^+$	525.3930	525.3926

(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*R*,*Z*)-pent-3-en-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan ((*R*)-42**)**

Zur Herstellung der Nukleophilösung wurden 400 mg (16.5 mmol, 1.6 Äq.) Magnesiumspäne in 29 mL abs. THF vorgelegt, mit 1.66 mL (2.36 g, 19.5 mmol, 1.9 Äq.) (*Z*)-1-Bromprop-1-en versetzt und für 60 min bei 40 °C gerührt (vollständiges Auflösen der Mg-Späne).

Gemäß **AAV4** wurden 3.07 g (10.3 mmol, 1.0 Äq.) (*S*)-**16** mit 1.54 g (11.3 mmol, 1.1 Äq.) ZnCl_2 und der zuvor hergestellten Nukleophilösung umgesetzt. Die Zugabe der Nukleophilösung erfolgte bei -78 °C, die Reaktionslösung wurde für 24 h bei 0 °C umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , Pentan/ Et_2O 95:5) das Produkt (*R*)-**42** (2.68 g, 8.20 mmol, 80% d. Th., Reinheit 93%, Verunreinigung (4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*Z*)-prop-1-en-1-yl)-1,3,2-dioxaborolan **41**) als farbloses Öl erhalten.

R_f ((*R*)-**42**) = 0.52 (Pentan/ Et_2O 95:5)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 5.34–5.42 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 3.82–3.85 (m, 2 H, 6-H), 2.15–2.23 (m, 1 H, 2-H), 1.72–1.79 (m, 6 H, 8-H''', 9-H'', 10-H'), 1.64–1.70 (m, 2 H, 10-H), 1.62 (d, $J = 5.0$ Hz, 3 H, 5-H), 1.55–1.61 (m, 2 H, 8-H''), 1.28–1.36 (m, 2 H, 7-H), 0.90–1.26 (m, 13 H, 1-H, 8-H', 8-H, 9-H', 9-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 133.4 (d, C-3), 122.2 (d, C-4), 83.2 (d, C-6), 43.0 (d, C-7), 28.2 (t, C-8'), 27.3 (t, C-9'), 26.5 (t, C-10), 26.0 (t, C-8), 25.9 (t, C-9), 16.2 (q, C-1), 13.0 (q, C-5).

Das Signal von C-2 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +23.0$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{BO}_2[\text{M}+\text{H}]^+$	305.2646	305.2645

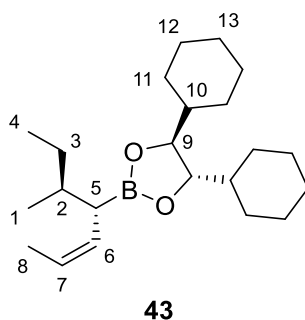
Das Enantiomer (4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*S*,*Z*)-pent-3-en-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (*S*)-**42** wurde mit der entsprechenden Prozedur unter Verwendung von (4*S*,5*S*)-2-((*R*)-1-Chloroethyl)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (*R*)-**16** erhalten.

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((4*S*,5*S*,*Z*)-5-methylhept-2-en-4-yl)-1,3,2-dioxaborolan (**43**)

Zur Herstellung der Nucleophilösung wurden 62.1 mg (2.55 mmol, 2.0 Äq.) Magnesiumspäne in 4.3 mL abs. THF vorgelegt, mit 217 μ L (309 mg, 2.55 mmol, 2.0 Äq.) (*Z*)-1-Bromprop-1-en versetzt und für 60 min bei 40 °C gerührt (vollständiges Auflösen der Mg-Späne).

Gemäß **AAV4** wurden 435 mg (1.28 mmol, 1.0 Äq.) **18** mit 174 mg (1.28 mmol, 1.1 Äq.) ZnCl₂ und der zuvor hergestellten Nucleophilösung umgesetzt. Die Zugabe der Nucleophilösung erfolgte bei -78 °C, die Reaktionslösung wurde für 24 h bei 0 °C umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 95:5) das Produkt **43** (372 mg, 913 μ mol, 72% d. Th., Reinheit 85%, Verunreinigung (4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*Z*)-prop-1-en-1-yl)-1,3,2-dioxaborolan **41**) als farbloses Öl erhalten.

R_f (**43**) = 0.55 (Pentan/Et₂O 95:5)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 5.42–5.55 (m, 1 H, 7-H), 5.32–5.41 (m, 1 H, 6-H), 3.79–3.84 (m, 2 H, 9-H), 2.07 (dd, *J* = 9.8, 8.3 Hz, 1 H, 5-H), 1.55–1.83 (m, 14 H, 2-H, 8-H, 11-H', 12-H', 13-H), 0.91–1.44 (m, 14 H, 3-H, 10-H, 11-H, 12-H), 0.85–0.91 (m, 6 H, 1-H, 4-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 130.2 (d, C-6), 123.2 (d, C-7), 83.3 (d, C-9), 43.1 (d, C-10), 36.3 (d, C-2), 29.6 (t, C-3), 28.4 (t, C-11'), 27.6 (t, C-12'), 26.5 (t, C-13), 26.0 (t, C-11), 25.9 (t, C-12), 18.0 (q, C-1), 13.1 (q, C-8), 11.9 (q, C-4).

Das Signal von C-5 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -9.4$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

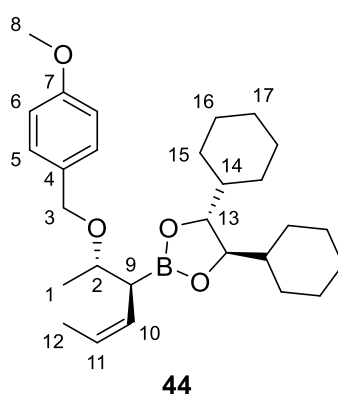
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₂ H ₄₀ BO ₂ [M+H] ⁺	347.3116	347.3120

(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((2*S*,3*S*,*Z*)-2-((4-methoxybenzyl)oxy)hex-4-en-3-yl)-1,3,2-dioxaborolan (44)

Zur Herstellung der Nucleophilösung wurden 180 mg (7.41 mmol, 1.6 Äq.) Magnesiumspäne in 31.2 mL abs. THF vorgelegt, mit 749 μ L (1.07 g, 8.81 mmol, 1.9 Äq.) (*Z*)-1-Bromprop-1-en versetzt und für 60 min bei 40 °C gerührt (vollständiges Auflösen der Mg-Späne).

Gemäß **AAV4** wurden 2.08 g (4.63 mmol, 1.0 Äq.) **21** mit 663 mg (4.87 mmol, 1.05 Äq.) ZnCl₂ und der zuvor hergestellten Nucleophilösung umgesetzt. Die Zugabe der Nucleophilösung erfolgte bei -78 °C, die Reaktionslösung wurde für 24 h bei 0 °C umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 9:1) das Produkt **44** (1.50 g, 3.30 mmol, 71% d. Th., *Z/E* 90:10) als farbloses Öl erhalten.

R_f (44) = 0.53(Pentan/Et₂O 8:2)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.23–7.26 (m, 2 H, 5-H), 6.83–6.86 (m, 2 H, 6-H), 5.44–5.43 (m, 1 H, 11-H), 5.34–5.41 (m, 1 H, 10-H), 4.52 (d, *J* = 11.4 Hz, 1 H, 3-H'), 4.42 (d, *J* = 11.4 Hz, 1 H, 3-H), 3.80–3.83 (m, 2 H, 13-H), 3.79 (s, 3 H, 8-H), 3.72 (dq, *J* = 8.3, 6.1 Hz, 1 H, 2-H), 2.48 (t, *J* = 9.1 Hz, 0.90/1.00 H, 9-H [*Z*-**44**]), 2.16 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 0.10/1.00 H, 9-H [*E*-**44**]), 1.54–1.77 (m, 13 H, 12-H, 15-H', 16-H', 17-H), 1.23–1.32 (m, 2 H, 14-H), 1.18 (d, *J* = 6.0 Hz, 3 H, 1-H), 0.91–1.17 (m, 10 H, 15-H, 16-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 158.7 (s, C-7), 131.4 (s, C-4), 128.6 (d, C-5), 127.8 (d, C-10), 124.2 (d, C-11), 113.5 (d, C-6), 83.4 (d, C-13), 77.2 (d, C-2), 69.9 (t, C-3), 55.3 (q, C-8), 43.0 (d, C-14), 28.3 (t, C-15'), 27.5 (t, C-16'), 26.5 (t, C-17), 26.0 (t, C-15), 25.8 (t, C-16), 18.9 (q, C-1), 14.1 (q, C-12 [*E*-**44**]), 13.2 (q, C-12 [*Z*-**44**]).

Das Signal von C-9 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +11.7$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

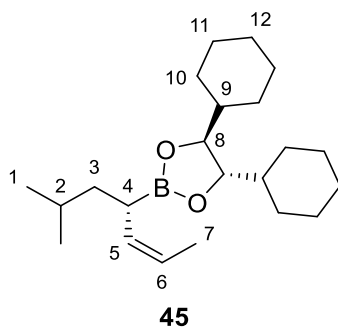
(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*S*,*Z*)-6-methylhept-2-en-4-yl)-1,3,2-dioxaborolan (45)

Gemäß **AAV3** wurden 7.98 g (27.3 mmol, 1.0 Äq.) **5** mit 2.99 mL (46.4 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH₂Cl₂, 11.5 mL (28.7 mmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 3.91 g (28.7 mmol, 1.05 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Nach Variante A wurde nach Aufarbeitung der α -Chlorboronsäureester **133** (9.24 g, 27.1 mmol, 99% d. Th.) als farbloses Öl erhalten. Dieser wurde im nächsten Schritt direkt weiter umgesetzt.

Zur Herstellung der Nucleophilösung wurden 183 mg (7.51 mmol, 1.6 Äq.) Magnesiumspäne in 13.4 mL abs. THF vorgelegt, mit 758 μ L (1.08 g, 8.92 mmol, 1.9 Äq.) (Z)-1-Bromprop-1-en versetzt und für 60 min bei 40 °C gerührt (vollständiges Auflösen der Mg-Späne).

Gemäß **AAV4** wurde ein Teil des α -Chlorboronsäureesters **133** (1.60 g, 4.70 mmol, 1.0 Äq.) mit 672 mg (4.93 mmol, 1.0 Äq.) ZnCl₂ und der zuvor hergestellten Nucleophilösung umgesetzt. Die Zugabe der Nucleophilösung erfolgte bei –78 °C, die Reaktionslösung wurde für 24 h bei 0 °C umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 95:5) das Produkt **45** (1.46 g, 3.96 mmol, 88% d. Th., Reinheit 94%, Verunreinigung (4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((Z)-prop-1-en-1-yl)-1,3,2-dioxaborolan **41**) als farbloses Öl erhalten.

R_f (**45**) = 0.58 (Pentan/Et₂O 95:5)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 5.36–5.44 (m, 1 H, 6-H), 5.26–5.32 (m, 1 H, 5-H), 3.80–3.84 (m, 2 H, 8-H), 2.21–2.27 (m, 2 H), 1.65–1.78 (m, 8 H, 10-H'', 11-H', 12-H), 1.63 (dd, *J* = 6.8, 1.7 Hz, 3 H, 7-H), 1.55–1.60 (m, 3 H, 2-H, 10-H'), 1.34–1.41 (m, 2 H, 3-H), 1.27–1.33 (m, 2 H, 9-H), 0.92–1.25 (m, 10 H, 10-H, 11-H), 0.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, 1-H'), 0.84 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, 1-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 132.1 (d, C-5), 122.5 (d, C-6), 83.2 (d, C-8), 43.0 (d, C-9), 40.4 (t, C-3), 28.2 (t, C-10'), 27.4 (t, C-11'), 27.0 (d, C-2), 26.5 (t, C-12), 26.0 (t, C-10), 25.9 (t, C-11), 23.2 (q, C-1'), 21.9 (q, C-1).

Das Signal von C-4 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -25.2$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

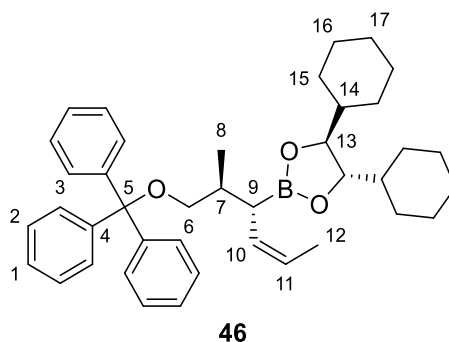
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₂ H ₄₀ BO ₂ [M+H] ⁺	347.3116	347.3121

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((2*S*,3*R*,*Z*)-2-methyl-1-(trityloxy)hex-4-en-3-yl)-1,3,2-dioxaborolan (46**)**

Zur Herstellung der Nucleophilösung wurden 110 mg (4.51 mmol, 1.6 Äq.) Magnesiumspäne in 8.1 mL abs. THF vorgelegt, mit 456 μ L (648 mg, 5.36 mmol, 1.9 Äq.) (Z)-1-Bromprop-1-en versetzt und für 60 min bei 40 °C gerührt (vollständiges Auflösen der Mg-Späne).

Gemäß **AAV4** wurden 1.65 g (2.82 mmol, 1.0 Äq.) **20** mit 384 mg (2.82 mmol, 1.0 Äq.) ZnCl₂ und der zuvor hergestellten Nucleophilösung umgesetzt. Die Zugabe der Nucleophilösung erfolgte bei –78 °C, die Reaktionslösung wurde für 48 h bei 0 °C umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (C-18-SiO₂, MeCN/H₂O) das Produkt **46** (1.50 g, 2.49 mmol, 88% d. Th., *Z/E* 90:10) als farbloses Öl erhalten.

R_f (**46**) = 0.46 (Pentan/Et₂O 95:5)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.41–7.46 (m, 6 H, 3-H), 7.24–7.28 (m, 6 H, 2-H), 7.18–7.22 (m, 2 H, 1-H), 5.31 (m, 1 H, 11-H), 5.20 (m, 1 H, 10-H), 3.74–3.79 (m, 2 H, 13-H), 3.08 (dd, *J* = 8.8, 4.4 Hz, 1 H, 6-H'), 2.86 (dd, *J* = 8.7, 6.5 Hz, 0.10/1.00 H, 6-H [*E*-**46**]), 2.82 (dd, *J* = 8.7, 7.1 Hz, 0.90/1.00 H, 6-H [*Z*-**46**]), 2.21 (t, *J* = 9.5 Hz, 0.90/1.00 H, 9-H [*Z*-**46**]), 1.99 (dtd, *J* = 9.0, 6.8, 4.3 Hz, 1 H, 7-H), 1.89 (t, *J* = 8.8 Hz, 0.10/1.00 H, 9-H [*E*-**46**]), 1.50–1.77 (m, 13 H, 12-H, 15-H', 16-H', 17-H), 0.89–1.31 (m, 15 H, 8-H, 14-H, 15-H, 16-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 144.6 (s, C-4), 130.1 (d, C-10), 128.9 (d, C-3), 127.5 (d, C-2), 126.7 (d, C-1), 123.5 (d, C-11), 86.1 (s, C-5), 83.4 (d, C-13), 67.3 (t, C-6), 43.0 (d, C-14), 35.8 (d, C-7), 28.5 (t, C-15'), 27.6 (t, C-16'), 26.5 (t, C-17), 26.0 (t, C-15), 25.9 (t, C-16), 17.8 (q, C-8), 13.1 (q, C-12).

Das Signal von C-9 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -5.1$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₄₀ H ₅₂ BO ₃ [M+H] ⁺	591.4004	591.4013

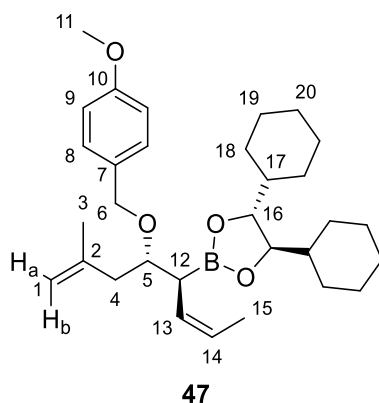
(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((4*S*,5*S*,*Z*)-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-7-methylocta-2,7-dien-4-yl)-1,3,2-dioxaborolan (47**)**

Gemäß **AAV3** wurden 1.56 g (2.76 mmol, 1.0 Äq.) *ent*-**118** mit 0.30 mL (4.70 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH₂Cl₂, 1.16 mL (2.90 mmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 753 mg (5.53 mmol, 2.0 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Nach Variante A wurde nach Aufarbeitung der α-Chlorboronsäureester *ent*-**120-Cl** (1.35 g, 2.76 mmol, 100% d. Th.) als farbloses Öl erhalten. Dieser wurde im nächsten Schritt direkt weiter umgesetzt.

Zur Herstellung der Nukleophillösung wurden 67 mg (2.74 mmol, 2.0 Äq.) Magnesiumspäne in 3.4 mL abs. THF vorgelegt, mit 268 μL (381 mg, 3.15 mmol, 2.3 Äq.) (*Z*)-1-Bromprop-1-en versetzt und für 60 min bei 40 °C gerührt (vollständiges Auflösen der Mg-Späne).

Gemäß **AAV4** wurde ein Teil des α-Chlorboronsäureesters *ent*-**120-Cl** (670 mg, 1.37 mmol, 1.0 Äq.) mit 187 mg (1.37 mmol, 1.0 Äq.) ZnCl₂ und der zuvor hergestellten Nukleophillösung umgesetzt. Die Zugabe der Nukleophillösung erfolgte bei –78 °C, die Reaktionslösung wurde für 48 h bei 0 °C umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 9:1) das Produkt **47** (611 mg, 1.24 mmol, 90% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (**47**) = 0.50 (Pentan/Et₂O 85:15)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.22–7.25 (m, 2 H, 8-H), 6.81–6.86 (m, 2 H, 9-H), 5.42–5.53 (m, 2 H, 13-H, 14-H), 4.77–4.81 (m, 2 H, 1-H_a, 1-H_b), 4.54 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H, 6-H'), 4.48 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H, 6-H), 3.76–3.82 (m, 6 H, 5-H, 11-H, 16-H), 2.63 (dd, *J* = 9.0, 7.1 Hz, 1 H, 12-H), 2.38 (dd, *J* = 14.2, 4.4 Hz, 1 H, 4-H'), 2.30 (dd, *J* = 7.2, 14.2 Hz, 1 H, 4-H), 1.53–1.78 (m, 16 H, 3-H, 15-H, 18-H', 19-H', 20-H), 0.91–1.33 (m, 12 H, 17-H, 18-H, 19-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 158.7 (s, C-10), 143.3 (s, C-2), 131.3 (s, C-7), 128.6 (d, C-8), 128.1 (d, C-14), 124.2 (d, C-13), 113.5 (d, C-9), 112.8 (t, C-1), 83.4 (d, C-16), 79.8 (d, C-5), 70.7 (t, C-6), 55.3 (q, C-11), 43.0 (d, C-17), 41.6 (t, C-4), 28.3 (t, C-18'), 27.6 (t, C-19'), 26.4 (t, C-20), 26.0 (t, C-18), 25.8 (t, C-19), 23.2 (q, C-3), 13.2 (q, C-15).

Das Signal von C-12 liegt im Rauschen des Spektrums.

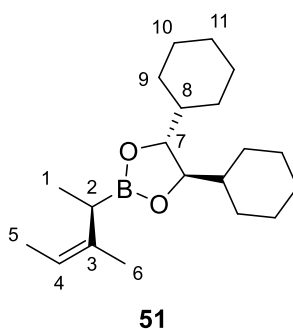
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +0.3$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*R*,*Z*)-3-methylpent-3-en-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (51)

Zur Herstellung der Nucleophilösung wurden 116 mg (16.7 mmol, 10 Äq.) Lithium in 6.7 mL abs. Et₂O bei –50 °C vorgelegt, mit 678 mg (5.02 mmol, 3.0 Äq.) (*Z*)-2-Brombut-2-en in 1.1 mL abs. Et₂O versetzt und für 30 min bei –50 °C sowie anschließend 15 min bei Raumtemperatur gerührt.

Gemäß **AAV4** wurden 500 mg (1.67 mmol, 1.0 Äq.) (*S*)-**16** mit 228 mg (1.67 mmol, 1.0 Äq.) ZnCl₂ und der zuvor hergestellten Nucleophilösung umgesetzt. Die Zugabe der Nucleophilösung erfolgte bei –100 °C, die Reaktionslösung wurde für 60 min bei –100 °C umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 95:5) das Produkt **51** (351 mg, 1.10 mmol, 66% d. Th., Reinheit 80%, Verunreinigung (*4R,5R*)-2-((*E*)-But-2-en-2-yl)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan) als farbloses Öl erhalten.

R_f (51) = 0.57 (Pentan/Et₂O 95:5)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 5.18 (dq, $J = 6.7, 1.6$ Hz, 1 H, 4-H), 3.82–3.88 (m, 2 H, 7-H), 2.35 (q, $J = 7.5$ Hz, 1 H, 2-H), 0.91–1.80 (m, 31 H, 1-H, 5-H, 6-H, 8-H, 9-H, 10-H, 11-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 138.2 (s, C-3), 117.6 (d, C-4), 83.2 (d, C-7), 43.0 (d, C-8), 28.2 (t, C-9'), 27.4 (t, C-10'), 26.5 (t, C-11), 26.0 (t, C-9), 25.9 (t, C-10), 21.7 (q, C-6), 14.0 (q, C-1), 13.3 (q, C-5).

Das Signal von C-2 liegt im Rauschen des Spektrums.

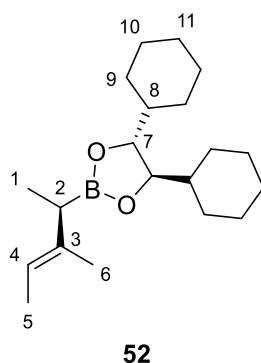
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +24.7$ [CHCl₃, $c = 1.00$]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₀ H ₃₆ BO ₂ [M+H] ⁺	319.2803	319.2810

(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*R*,*E*)-3-methylpent-3-en-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (52)

Gemäß **AAV4** wurden 570 mg (1.91 mmol, 1.0 Äq.) (*S*)-**16** mit 260 mg (1.91 mmol, 1.0 Äq.) ZnCl₂ und 12.9 mL (4.77 mmol, 2.5 Äq., 0.37 M in THF) 1-Methyl-1-propenylmagnesiumbromid umgesetzt. Die Zugabe der Nucleophilösung erfolgte bei -78 °C, die Reaktionslösung wurde für 24 h bei -10 °C umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 95:5) das Produkt **52** (483 mg, 1.52 mmol, 80% d. Th., *E/Z* 99:1) als farbloses Öl erhalten.

R_f (52) = 0.55 (Pentan/Et₂O 95:5)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 5.20 (qt, $J = 6.6, 1.2$ Hz, 1 H, 4-H), 3.82–3.86 (m, 2 H, 7-H), 1.86 (q, $J = 7.3$ Hz, 1 H, 2-H), 1.72–1.80 (m 6 H, 9-H''', 10-H'', 11-H'), 1.65–1.71 (m, 2 H, 11-H), 1.64 (dd, $J = 1.2, 1.0$ Hz, 3 H, 6-H), 1.55–1.60 (m, 5 H, 5-H, 9-H''), 1.28–1.36 (m, 2 H, 8-H), 1.13–1.25 (m, 6 H, 9-H', 10-H'), 1.10 (d, $J = 7.3$ Hz, 3 H, 1-H), 0.98–1.07 (m, 2 H, 9-H), 0.89–0.98 (m, 2 H, 11-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 138.1 (s, C-20), 116.5 (d, C-4), 83.2 (d, C-7), 43.0 (d, C-8), 28.1 (t, C-9'), 27.4 (t, C-10'), 26.5 (t, C-11), 26.0 (t, C-9), 25.9 (t, C-10), 15.9 (q, C-6), 14.7 (q, C-1), 13.5 (q, C-5).

Das Signal von C-2 liegt im Rauschen des Spektrums.

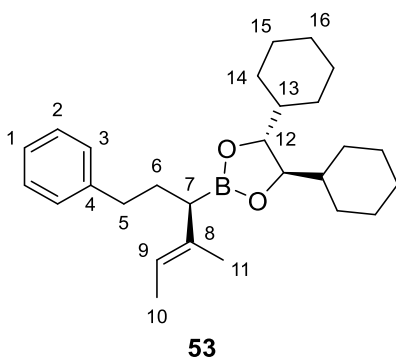
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +38.8$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{BO}_2[\text{M}+\text{H}]^+$	319.2803	319.2809

(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*R*,*E*)-4-methyl-1-phenylhex-4-en-3-yl)-1,3,2-dioxaborolan (53)

Gemäß **AAV4** wurden 194 mg (499 μmol , 1.0 Äq.) *ent*-**17** mit 71 mg (524 μmol , 1.0 Äq.) ZnCl_2 und 3.84 mL (1.00 mmol, 2.0 Äq., 0.26 M in THF) 1-Methyl-1-propenylmagnesiumbromid umgesetzt. Die Zugabe der Nucleophilösung erfolgte bei -78°C , die Reaktionslösung wurde für 24 h bei 0°C umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , Pentan/ Et_2O 9:1) das Produkt **53** (163 mg, 399 μmol , 80% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (**53**) = 0.58 (Pentan/ Et_2O 9:1)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 7.12–7.26 (m, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H), 5.22 (qd, $J = 6.6, 0.6$ Hz, 1 H, 9-H), 3.79–3.84 (m, 2 H, 12-H), 2.46–2.60 (m 2 H, 5-H), 1.78–1.91 (m, 2 H, 6-H), 1.51–1.77 (m, 16 H, 10-H, 11-H, 14-H', 15-H', 16-H), 0.89–1.34 (m, 12 H, 13-H, 14-H, 15-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 143.1 (s, C-8), 135.9 (s, C-4), 128.5 (d, C-2), 128.2 (d, C-3), 125.5 (d, C-1), 118.6 (d, C-9), 83.3 (d, C-12), 43.1 (d, C-13), 35.5 (t, C-5), 31.4 (t, C-6), 28.3 (t, C-14'), 27.4 (t, C-15'), 26.5 (t, C-16), 26.0 (t, C-14), 25.9 (t, C-15), 15.5 (q, C-11), 13.5 (q, C-10).

Das Signal von C-7 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +28.3$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

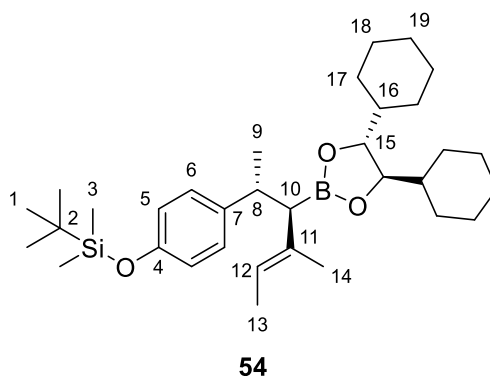
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{BO}_2[\text{M}+\text{H}]^+$	409.3272	409.3278

tert-Butyl(4-((2*R*,3*R*,*E*)-3-((4*R*,5*R*)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4-methylhex-4-en-2-yl)phenoxy)dimethylsilan (54**)**

Gemäß **AAV3** wurden 1.35 g (2.86 mmol, 1.0 Äq.) **70** mit 0.31 mL (4.86 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH₂Cl₂, 1.20 mL (3.00 mmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 819 mg (6.01 mmol, 2.1 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Nach Variante A wurde nach Aufarbeitung der α-Chlorboronsäureester **54-Cl** (1.48 g, 2.86 mmol, 100% d. Th.) als farbloses Öl erhalten. Dieser wurde im nächsten Schritt direkt weiter umgesetzt.

Dazu wurde gemäß **AAV4** ein Teil des Boronsäureesters **54-Cl** (690 mg, 1.33 mmol, 1.0 Äq.) mit 181 mg (1.33 mmol, 1.0 Äq.) ZnCl₂ und 13.3 mL (3.99 mmol, 3.0 Äq., 0.30 M in THF) 1-Methyl-1-propenylmagnesiumbromid umgesetzt. Die Zugabe der Nukleophilösung erfolgte bei –78 °C, die Reaktionslösung wurde für 24 h bei 0 °C umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (C-18-SiO₂, MeCN/H₂O) das Produkt **54** (596 mg, 1.11 mmol, 83% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (54) = 0.62 (Pentan/Et₂O 9:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 6.94–6.98 (m, 2 H, 6-H), 6.67–6.60 (m, 2 H, 5-H), 5.08 (qd, *J* = 6.6, 1.3 Hz, 1 H, 12-H), 3.83–3.86 (m, 2 H, 15-H), 3.01 (dq, *J* = 11.3, 6.8 Hz, 1 H, 8-H), 2.03 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H, 10-H), 1.56–1.81 (m, 10 H, 17-H', 18-H', 19-H), 1.38 (s, 3 H, 14-C), 1.35 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, 13-H), 0.99–1.32 (m, 15 H, 9-H, 16-H, 17-H, 18-H), 0.96 (s, 9 H, 1-H), 0.16 (s, 6 H, 3-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 153.1 (s, C-4), 140.2 (s, C-11), 134.9 (s, C-7), 128.0 (d, C-6), 120.4 (d, C-12), 119.3 (d, C-5), 83.3 (d, C-15), 43.1 (d, C-15), 39.1 (d, C-8), 28.4 (t, C-17'), 27.5 (t, C-18'), 26.5 (t, C-19), 26.0 (t, C-17), 25.9 (t, C-18), 25.7 (q, C-1), 23.3 (q, C-9), 18.2 (s, C-2), 15.7 (q, C-14), 13.3 (q, C-13), –4.4 (q, C-3).

Das Signal von C-10 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -5.4$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

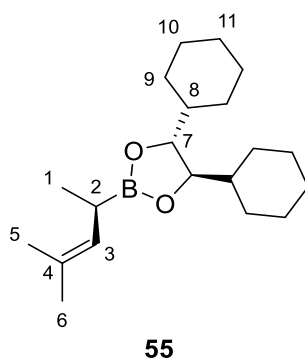
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₃ H ₅₆ BO ₃ Si[M+H] ⁺	539.4086	539.4093

(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*R*)-4-methylpent-3-en-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (55)

Zur Herstellung der Nucleophilösung wurden 189 mg (7.77 mmol, 8.0 Äq.) Magnesiumspäne in 4.1 mL abs. THF vorgelegt, mit 249 µL (328 mg, 2.43 mmol, 2.5 Äq.) 1-Brom-1-methylprop-1-en versetzt und für 2 h bei 65 °C gerührt.

Gemäß **AAV4** wurden 290 mg (971 µmol, 1.0 Äq.) (*S*)-**16** mit 132 mg (971 µmol, 1.05 Äq.) ZnCl₂ und der zuvor hergestellten Nucleophilösung umgesetzt. Die Zugabe der Nucleophilösung erfolgte bei -78 °C, die Reaktionslösung wurde für 24 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 95:5) das Produkt **55** (240 mg, 754 µmol, 78% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (55) = 0.52 (Pentan/Et₂O 95:5)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 5.09 (ddt, *J* = 9.5, 2.8, 1.3 Hz, 1 H, 3-H), 3.81–3.85 (m, 2 H, 7-H), 2.05 (dq, *J* = 9.1, 7.3 Hz, 1 H, 2-H), 1.53–1.79 (m, 16 H, 5-H, 6-H, 9-H', 10-H', 11-H), 0.89–1.35 (m, 15 H, 1-H, 8-H, 9-H, 10-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 130.0 (s, C-4), 127.2 (d, C-3), 83.1 (d, C-7), 43.0 (d, C-8), 28.2 (t, C-9'), 27.2 (t, C-10'), 26.5 (t, C-11), 26.0 (t, C-9), 25.9 (t, C-10), 25.8 (q, C-6), 18.0 (q, C-5), 16.5 (q, C-1).

Das Signal von C-2 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +26.8$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

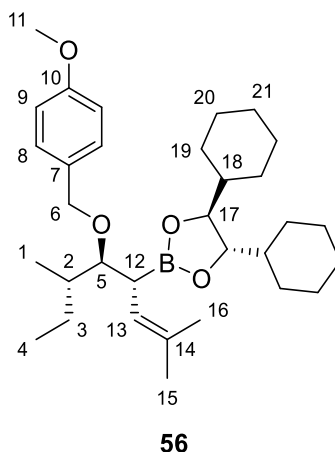
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₀ H ₃₆ BO ₂ [M+H] ⁺	319.2803	319.2809

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((4*R*,5*S*,6*S*)-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-2,6-dimethyloct-2-en-4-yl)-1,3,2-dioxaborolan (56)

Zur Herstellung der Nucleophilösung wurden 436 mg (17.9 mmol, 5.0 Äq.) Magnesiumspäne in 15.4 mL abs. THF vorgelegt, mit 918 µL (1.21 g, 8.96 mmol, 2.5 Äq.) 1-Brom-1-methylprop-1-en versetzt und für 2 h bei 65 °C gerührt.

Gemäß **AAV4** wurden 1.76 g (3.59 mmol, 1.0 Äq.) **22** mit 489 mg (3.59 mmol, 1.0 Äq.) ZnCl₂ und der zuvor hergestellten Nucleophilösung umgesetzt. Die Zugabe der Nucleophilösung erfolgte bei -78 °C, die Reaktionslösung wurde für 24 h bei 0 °C umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 93:7) das Produkt **56** (1.69 g, 3.28 mmol, 92% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (**56**) = 0.35 (Pentan/Et₂O 9:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.22–7.25 (m, 2 H, 8-H), 6.83–6.86 (m, 2 H, 9-H), 5.00–5.04 (m, 1 H, 13-H), 4.61 (d, *J* = 11.4 Hz, 1 H, 6-H'), 4.52 (d, *J* = 11.4 Hz, 1 H, 6-H), 3.79 (s, 3 H, 11-H), 3.75–3.78 (m, 2 H, 17-H), 3.59 (dd, *J* = 9.3, 2.7 Hz, 1 H, 5-H), 2.51 (t, *J* = 9.8 Hz, 1 H, 12-H), 1.78 (bs, 1 H, 3-H'), 1.76 (bs, 1 H, 1.48–1.70 (m, 16 H, 15-H, 16-H, 19-H', 20-H', 21-H), 0.93–1.34 (m, 12 H, 18-H, 19-H, 20-H), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H, 4-H), 0.86 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, 1-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 158.6 (s, C-10), 132.0 (s, C-7), 130.8 (s, C-14), 128.1 (d, C-8), 122.4 (d, C-13), 113.5 (d, C-9), 84.5 (d, C-5), 83.4 (d, C-17), 72.4 (t, C-6), 55.3 (q, C-11), 43.0 (d, C-18), 38.2 (d, C-2), 28.5 (t, C-19'), 27.7 (t, C-20'), 26.9 (t, C-3), 26.4 (t, C-21), 26.0 (t, C-19), 25.9 (q, C-15), 25.8 (t, C-20), 18.2 (q, C-16), 13.6 (q, C-4), 12.4 (q, C-1).

Das Signal von C-12 liegt im Rauschen des Spektrums.

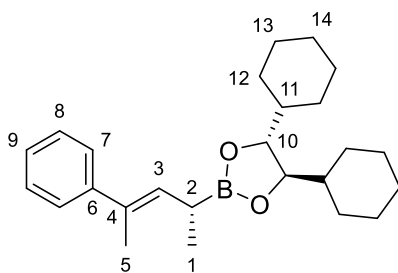
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -6.5$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₂ H ₅₀ BO ₄ [M-H] ⁺	509.3797	509.3799

(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*R*,*E*)-4-phenylpent-3-en-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (**57**)

Gemäß **AAV3** wurden 1.90 g (7.59 mmol, 1.0 Äq.) *ent-2* mit 0.83 mL (12.9 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH₂Cl₂, 3.19 mL (7.97 mmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 1.09 g (7.97 mmol, 1.05 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Zur Herstellung der Nucleophilösung wurden 2.99 g (15.2 mmol, 2.0 Äq.) (*E*)-(1-Bromprop-1-en-2-yl)benzol in 25 mL abs. THF vorgelegt und bei –78 °C tropfenweise über 30 min mit 8.00 mL (15.2 mmol, 2.0 Äq., 1.9 M in Pentan) *tert*-BuLi versetzt. Anschließend wurde eine Lösung von 2.07 g (15.2 mmol, 2.0 Äq.) ZnCl₂ (ausgeheizt) in 15 mL abs. THF zugegeben und für weitere 30 min gerührt. Nach Variante B wurde die zuvor hergestellte Nucleophilösung bei –78 °C zugegeben und für 24 h bei –10 °C gerührt. Nach entsprechender Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 99:1) wurde das Produkt **57** (1.45 g, 3.81 mmol, 50% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (**57**) = 0.21 (Pentan/Et₂O 99:1)



57

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 7.33–7.38 (m, 2 H, 7-H), 7.25–7.31 (m, 2 H, 8-H), 7.16–7.21 (m, 1 H, 9-H), 5.72 (dq, $J = 9.7, 1.2$ Hz, 1 H, 3-H), 3.82–3.88 (m, 2 H, 10-H), 2.23–2.33 (m, 1 H, 2-H), 2.06 (d, $J = 1.1$ Hz, 3 H, 5-H), 1.54–1.81 (m, 10 H, 12-H', 13-H', 14-H), 0.85–1.37 (m, 15 H, 1-H, 11-H, 12-H, 13-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 144.3 (s, C-6), 133.2 (s, C-4), 131.5 (d, C-3), 128.0 (d, C-8), 126.2 (d, C-9), 125.7 (d, C-7), 83.3 (d, C-10), 43.0 (d, C-11), 28.2 (t, C-12'), 27.2 (t, C-13'), 26.5 (t, C-14), 26.0 (t, C-12), 25.9 (t, C-13), 16.2 (q, C-5), 16.1 (q, C-1).

Das Signal von C-2 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +22.1$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

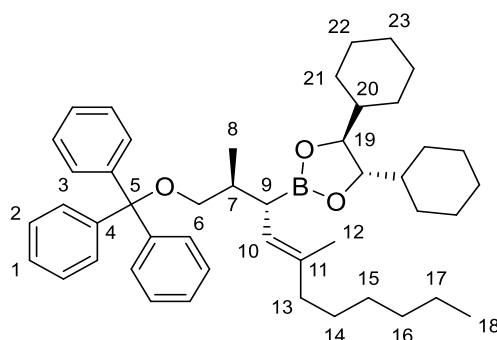
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{BO}_2[\text{M}+\text{H}]^+$	381.2959	381.2965

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((2*S*,3*R*,*E*)-2,5-dimethyl-1-(trityloxy)undec-4-en-3-yl)-1,3,2-dioxaborolan (58)

Zur Herstellung der Nucleophilösung wurden 269 mg (1.07 mmol, 2.55 Äq.) (*E*)-1-Iod-2-methyloct-1-en^[174] in 2.8 mL abs. THF vorgelegt und über 30 min bei -78 °C tropfenweise mit 1.10 mL (2.09 mmol, 5.0 Äq., 1.9 M in Pentan) *tert*-BuLi versetzt und für weitere 30 min bei Raumtemperatur gerührt.

Gemäß **AAV4** wurden 245 mg (419 μmol , 1.0 Äq.) **20** mit 60 mg (440 μmol , 1.05 Äq.) ZnCl_2 und der zuvor hergestellten Nucleophilösung umgesetzt. Die Zugabe der Nucleophilösung erfolgte bei -100 °C, die Reaktionslösung wurde für 24 h bei 0 °C umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , Pentan/ Et_2O 99:1–9:1) das Produkt **58** (174 mg, 258 μmol , 62% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (**58**) = 0.55 (Pentan/ Et_2O 9:1)



58

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.40–7.45 (m, 6 H, 3-H), 7.23–7.28 (m, 6 H, 2-H), 7.17–7.21 (m, 3 H, 1-H), 4.87 (dd, *J* = 10.1, 0.9 Hz, 1 H, 10-H), 3.74–3.79 (m, 2 H, 19-H), 3.04 (dd, *J* = 8.8, 3.8 Hz, 1 H, 6-H'), 2.82 (dd, *J* = 8.7, 6.5 Hz, 1 H, 6-H), 2.08 (t, *J* = 10.1 Hz, 1 H, 9-H), 1.94 (dtd, *J* = 10.1, 6.6, 3.8 Hz, 1 H, 7-H), 1.80–1.85 (m, 2 H, 13-H), 1.55–1.77 (m, 10 H, 21-H'', 22-H'', 23-H), 1.54 (s, 3 H, 12-H), 1.09–1.32 (m, 16 H, 14-H, 15-H, 16-H, 17-H, 20-H, 21-H', 22-H'), 1.05 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, 8-H), 0.90–1.03 (m, 4 H, 21-H, 22-H), 0.87 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, 18-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 144.7 (s, C-4), 135.2 (s, C-11), 128.8 (d, C-3), 127.5 (d, C-2), 126.6 (d, C-1), 123.8 (d, C-10), 86.0 (s, C-5), 83.3 (d, C-19), 67.1 (t, C-6), 43.1 (d, C-20), 39.9 (t, C-13), 36.0 (d, C-7), 31.8 (t, C-16), 29.1 (t, C-15), 28.5 (t, C-21'), 28.2 (t, C-14), 27.5 (t, C-22'), 26.5 (t, C-23), 26.0 (t, C-21), 25.9 (t, C-22), 22.6 (t, C-17), 18.1 (q, C-8), 16.5 (q, C-12), 14.1 (q, C-18).

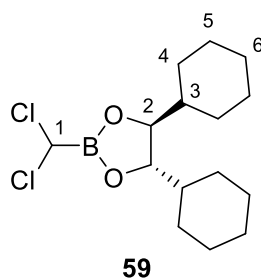
Das Signal von C-12 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -3.7$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₄₆ H ₆₄ BO ₃ [M+H] ⁺	675.4943	678.4949

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-(dichlormethyl)-1,3,2-dioxaborolan (59)^[33]

3.39 g (15.9 mmol, 1.0 Äq.) Dichlormethylboronsäure-Diisopropylester^[211] wurden in 64 mL *n*-Hexan vorgelegt und mit 3.61 g (15.9 mmol, 1.0 Äq.) (*S,S*)-DICHED^[36] (**1**) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständigem Auflösen der Edukte (ca. 10 min) wurde mittels DC-Kontrolle vollständiger Umsatz festgestellt. Die Reaktionslösung wurde filtriert, das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt **59** (5.07g, 15.9 mmol, 100% d. Th.) wurde als farbloses Öl erhalten, welches bei Lagerung im Kühlschrank zu einem wachsartigen weißen Feststoff erstarrte.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 5.39 (s, 1 H, 1-H), 4.03–4.09 (m, 2 H, 2-H), 1.59–1.83 (m, 10 H, 4-H', 5-H', 6-H), 1.37–1.48 (m, 2 H, 3-H), 0.94–1.29 (m, 10 H, 4-H, 5-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 84.9 (d, C-2), 42.7 (d, C-3), 28.0 (t, C-4'), 27.1 (t, C-5'), 26.3 (t, C-6), 25.9 (t, C-4), 25.8 (t, C-5).

Das Signal von C-1 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -52.1$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

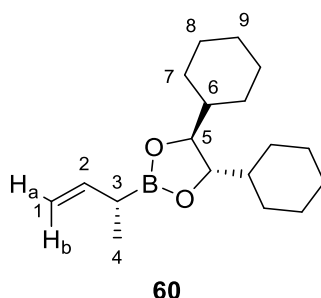
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₅ H ₂₆ BCl ₂ O ₂ [M+H] ⁺	319.1397	319.1403

Das Enantiomer (4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-(dichlormethyl)-1,3,2-dioxaborolan (*ent*-**59**) wurde mit der entsprechenden Prozedur unter Verwendung von (*R,R*)-DICHED (*ent*-**1**) erhalten.

(4*S*,5*S*)-2-((*R*)-But-3-en-2-yl)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (**60**)

1.50 g (4.70 mmol, 1.0 Äq) **59** und 801 mg (5.88 mmol, 1.25 Äq.) ZnCl₂ (ausgeheizt) wurden in 31.3 mL abs. THF vorgelegt und bei -78 °C mit 7.72 mL (5.41 mmol, 1.15 Äq., 0.7 M in THF) Vinylmagnesiumbromid versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht unter Erwärmung auf 0 °C gerührt, anschließend auf -100 °C abgekühlt und mit 4.61 mL (11.8 mmol, 2.5 Äq., 2.55 M in Et₂O) Methylmagnesiumbromid versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionslösung für 30 min bei -100 °C gerührt und anschließend ohne weitere Erwärmung durch Zugabe in einen Scheidetrichter mit Pentan/ges. NH₄Cl-Lösung abgequencht. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde erneut mit Pentan extrahiert und die vereinigte org. Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO₂, Pentan/Et₂O 98:2). Das Produkt **60** (1.08 g, 3.70 mmol, 79% d. Th.) wurde als farbloses Öl erhalten. Der Anteil an gebildetem Nebenprodukt (4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-methyl-1,3,2-dioxaborolan (**2**) wurde mittels ¹H-NMR der Rohlösung bestimmt und betrug 9% d. Th.

R_f (**60**) = 0.69 (Pentan/Et₂O 9:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 5.98 (ddd, *J* = 17.2, 10.2, 7.3 Hz, 1 H, 2-H), 4.98 (dt, *J* = 17.2, 1.7 Hz, 1 H, 1-H_b), 4.93 (dt, *J* = 10.2, 1.7 Hz, 1 H, 1-H_a), 3.83–3.87 (m, 2 H, 5-H), 1.96 (quint, *J* = 7.3 Hz, 1 H, 3-H), 1.71–1.80 (m, 6 H, 7-H''', 8-H'', 9-H'), 1.64–1.70 (m, 2 H, 9-H), 1.56–1.60 (m, 2 H, 7-H''), 1.29–1.37 (m, 2 H, 6-H), 1.14–1.26 (m, 6 H, 7-H', 8-H'), 1.13 (d, *J* = 7.3 Hz, 3 H, 4-H), 0.99–1.08 (m, 2 H, 7-H), 0.90–0.98 (m, 2 H, 8-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 141.2 (d, C-2), 111.7 (t, C-1), 83.3 (d, C-5), 42.0 (d, C-6), 28.1 (t, C-7), 27.3 (t, C-8), 26.4 (t, C-9), 26.0 (t, C-7), 25.9 (t, C-8), 14.3 (q, C-4).

Das Signal von C-3 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -41.5$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

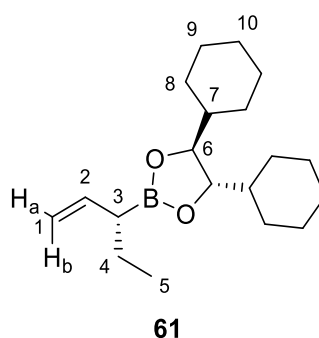
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₈ H ₃₂ BO ₂ [M+H] ⁺	291.2490	291.2496

Das Enantiomer (4*R*,5*R*)-2-((*S*)-But-3-en-2-yl)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (*ent*-**60**) wurde mit der entsprechenden Prozedur unter Verwendung von (4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-(dichlormethyl)-1,3,2-dioxaborolan (*ent*-**59**) erhalten.

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*R*)-pent-1-en-3-yl)-1,3,2-dioxaborolan (61)

205 mg (642 μmol , 1.0 Äq) **59** und 109 mg (803 μmol , 1.25 Äq.) ZnCl_2 (ausgeheizt) wurden in 4.2 mL abs. THF vorgelegt und bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit 739 μL (739 μmol , 1.15 Äq., 1.0 M in THF) Vinylmagnesiumbromid versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht unter Erwärmung auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, anschließend auf $-100\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und mit 428 μL (1.29 mmol, 2.0 Äq., 3.0 M in Et_2O) Ethylmagnesiumbromid versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionslösung für 30 min bei $-100\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und anschließend ohne weitere Erwärmung durch Zugabe in einen Scheidetrichter mit Pentan/ges. NH_4Cl -Lösung abgequencht. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde erneut mit Pentan extrahiert und die vereinigte org. Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO_2 , Pentan/ Et_2O 95:5). Das Produkt **61** (145 mg, 457 μmol , 71% d. Th., Reinheit 96%, Verunreinigung (4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-ethyl-1,3,2-dioxaborolan) wurde als farbloses Öl erhalten.

R_f (**61**) = 0.51 (Pentan/ Et_2O 95:5)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 5.81 (ddd, $J = 17.1, 10.2, 8.7$ Hz, 1 H, 2-H), 4.89–5.03 (m, 2 H, 1- H_a , 1- H_b), 1.53–1.83 (m, 12 H, 3-H, 4- H' , 8- H' , 9- H' , 10-H), 1.42–1.52 (m, 1 H, 4-H), 0.95–1.37 (m, 12 H, 7-H, 8-H, 9-H), 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 139.9 (d, C-2), 113.4 (t, C-1), 83.3 (d, C-6), 43.0 (d, C-7), 28.2 (t, C-8'), 27.4 (t, C-9'), 26.5 (t, C-10), 26.0 (t, C-8), 25.9 (t, C-9), 23.5 (t, C-4), 13.6 (q, C-5).

Das Signal von C-3 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -32.2$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

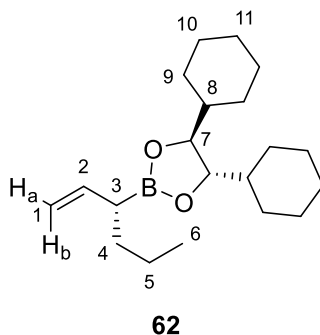
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{BO}_2[\text{M}+\text{H}]^+$	305.2646	305.2650

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*R*)-hex-1-en-3-yl)-1,3,2-dioxaborolan (62)

195 mg (611 μmol , 1.0 Äq) **59** und 104 mg (764 μmol , 1.25 Äq.) ZnCl_2 (ausgeheizt) wurden in 4.1 mL abs. THF vorgelegt und bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit 703 μL (703 μmol , 1.15 Äq., 1.0 M in THF) Vinylmagnesiumbromid versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht unter Erwärmung auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, anschließend auf $-100\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und mit 611 μL (1.22 mmol, 2.0 Äq., 2.0 M in Et_2O) Propylmagnesiumchlorid versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionslösung für 30 min bei $-100\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und anschließend ohne weitere Erwärmung durch Zugabe in einen Scheidetrichter mit Pentan/ges. NH_4Cl -Lösung abgequencht. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde

erneut mit Pentan extrahiert und die vereinigte org. Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO_2 , Pentan/ Et_2O 95:5). Das Produkt **62** (143 mg, 431 μmol , 71% d. Th., Reinheit 96%, Verunreinigung (4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-propyl-1,3,2-dioxaborolan (**3**)) wurde als farbloses Öl erhalten.

R_f (**62**) = 0.52 (Pentan/ Et_2O 95:5)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 5.80 (ddd, $J = 17.2, 10.1, 8.8$ Hz, 1 H, 2-H), 4.97 (ddd, $J = 17.1, 2.0, 1.1$ Hz, 1 H, 1- H_b), 4.92 (ddd, $J = 10.2, 1.8, 0.6$ Hz, 1 H, 1- H_a), 3.80–3.88 (m, 2 H, 7-H), 1.89 (q, $J = 8.1$ Hz, 3 H, 3-H), 1.52–1.80 (m, 11 H, 4- H' , 9- H' , 10- H' , 11-H), 1.39–1.48 (m, 1 H, 4-H), 0.90–1.34 (m, 14 H, 5-H, 8-H, 9-H, 10-H), 0.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 140.0 (d, C-2), 113.3 (t, C-1), 83.3 (d, C-7), 43.0 (d, C-8), 32.5 (t, C-4), 28.2 (t, C-9'), 27.4 (t, C-10'), 26.5 (t, C-11), 26.0 (t, C-9), 25.9 (t, C-10), 22.0 (t, C-5), 14.0 (q, C-6).

Das Signal von C-3 liegt im Rauschen des Spektrums.

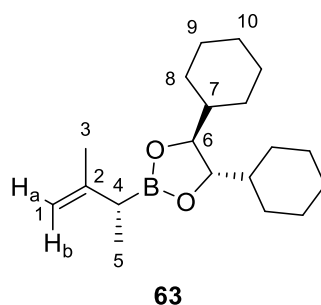
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -29.1$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{BO}_2[\text{M}+\text{H}]^+$	319.2803	319.2810

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*R*)-3-methylbut-3-en-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (**63**)

295 mg (925 μmol , 1.0 Äq) **59** und 157 mg (1.16 mmol, 1.25 Äq.) ZnCl_2 (ausgeheizt) wurden in 6.1 mL abs. THF vorgelegt und bei -78°C mit 4.82 mL (1.11 mmol, 1.15 Äq., 0.23 M in THF) *iso*-Propenylmagnesiumbromid versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht unter Erwärmung auf 0°C gerührt, anschließend auf -100°C abgekühlt und mit 672 μL (1.85 mmol, 2.0 Äq., 2.75 M in THF) Methylmagnesiumbromid versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionslösung für 60 min bei -100°C gerührt und anschließend ohne weitere Erwärmung durch Zugabe in einen Scheidetrichter mit Pentan/ges. NH_4Cl -Lösung abgequencht. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde erneut mit Pentan extrahiert und die vereinigte org. Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO_2 , Pentan/ Et_2O 95:5). Das Produkt **63** (220 mg, 672 μmol , 73% d. Th., Reinheit 93%, Verunreinigung (4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-methyl-1,3,2-dioxaborolan (**2**)) wurde als farbloses Öl erhalten.

R_f (**63**) = 0.51 (Pentan/ Et_2O 95:5)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 4.71 (s, 1 H, 1-H_b), 4.66 (s, 1 H, 1-H_a), 3.82–3.87 (m, 2 H, 6-H), 1.90 (q, *J* = 7.3 Hz, 1 H, 4-H), 1.53–1.81 (m, 13 H, 3-H, 8-H', 9-H', 10-H), 0.91–1.37 (m, 15 H, 5-H, 7-H, 8-H, 9-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 148.7 (s, C-2), 107.7 (t, C-1), 83.3 (d, C-6), 43.0 (d, C-7), 28.2 (t, C-8'), 27.4 (t, C-9'), 26.5 (t, C-10), 26.0 (t, C-8), 25.9 (t, C-9), 23.2 (q, C-3), 14.6 (q, C-5).

Das Signal von C-4 liegt im Rauschen des Spektrums.

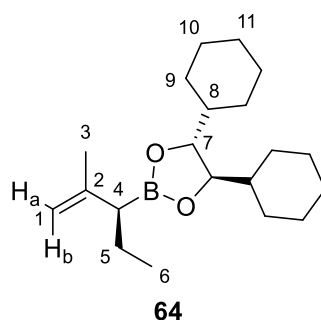
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -30.6$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₉ H ₃₄ BO ₂ [M+H] ⁺	305.2646	305.2651

(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*S*)-2-methylpent-1-en-3-yl)-1,3,2-dioxaborolan (64)

220 mg (689 μmol, 1.0 Äq) *ent*-**59** und 117 mg (862 μmol, 1.25 Äq.) ZnCl₂ (ausgeheizt) wurden in 4.6 mL abs. THF vorgelegt und bei –78 °C mit 1.66 mL (827 μmol, 1.20 Äq., 0.5 M in THF) *iso*-Propenylmagnesiumbromid versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht unter Erwärmung auf 0 °C gerührt, anschließend auf –78 °C abgekühlt und mit 460 μL (1.38 mmol, 2.0 Äq., 3.0 M in Et₂O) Ethylmagnesiumbromid versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionslösung für 120 min bei –78 °C gerührt und anschließend ohne weitere Erwärmung durch Zugabe in einen Scheidetrichter mit Pentan/ges. NH₄Cl-Lösung abgequencht. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde erneut mit Pentan extrahiert und die vereinigte org. Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO₂, Pentan/Et₂O 9:1). Das Produkt **64** (169 mg, 783 μmol, 70% d. Th., Reinheit 91%, Verunreinigung (4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-ethyl-1,3,2-dioxaborolan) wurde als farbloses Öl erhalten.

R_f (64) = 0.61 (Pentan/Et₂O 9:1)



Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +46.5$ [CHCl₃, c = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₁ H ₃₈ BO ₂ [M+H] ⁺	333.2959	333.2960

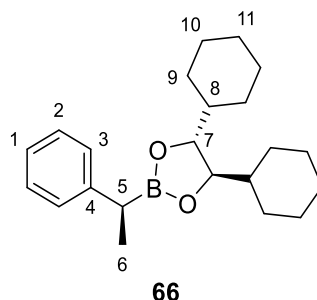
(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*S*)-1-phenylethyl)-1,3,2-dioxaborolan (66)

Gemäß **AAV3** wurden 665 mg (2.13 mmol, 1.0 Äq.) **10** mit 0.23 mL (3.62 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH₂Cl₂, 0.89 mL (2.24 mmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 305 mg (2.24 mmol, 1.05 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Nach Variante B wurde als Nukleophillösung 1.42 mL (4.26 mmol, 2.0 Äq., 3.0 M in THF) Methylmagnesiumbromid bei –78 °C eingesetzt. Nach 24 h bei 0 °C wurde entsprechend aufgearbeitet und nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 9:1) wurde das Produkt **66** (574 mg, 1.57 mmol, 74% d. Th., Reinheit 93%, Verunreinigung (4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-methyl-1,3,2-dioxaborolan (*ent*-**2**)) als farbloses Öl erhalten.

Zur Bestimmung der Stereoselektivität wurde das Produkt **66** durch oxidative Spaltung mit NaOH/H₂O₂ (vergleiche Verbindung **105**) in den entsprechenden Alkohol (*S*)-1-Phenylethan-1-ol (**66-OH**) überführt. Durch GC-Analyse wurde ein Enantiomerenüberschuss von 95.3% ermittelt.

GC: Chirasil-Dex-CB, T = 90 °C (10 min) – Gradient 10 °C/min – 200 °C (10 min), t_R (**66-OH**) = 16.51 min.

R_f (**66**) = 0.65 (Pentan/Et₂O 9:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.21–7.29 (m, 4 H, 2-H, 3-H), 7.09–7.15 (m, 1 H, 1-H), 3.81–3.86 (m, 2 H, 7-H), 2.50 (q, *J* = 7.5 Hz, 1 H, 5-H), 1.50–1.79 (m, 10 H, 9-H', 10-H', 11-H), 1.36 (d, *J* = 7.5 Hz, 3 H, 6-H), 0.86–1.33 (m, 12 H, 8-H, 9-H, 10-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 145.1 (s, C-4), 128.2 (d, C-3), 127.7 (d, C-2), 125.1 (d, C-1), 83.4 (d, C-7), 42.9 (d, C-8), 28.1 (t, C-9'), 27.3 (t, C-10'), 26.5 (t, C-11), 26.0 (t, C-9), 25.9 (t, C-10), 17.1 (q, C-6).

Das Signal von C-5 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -24.4$ [CHCl₃, c = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₂ H ₃₄ BO ₂ [M+H] ⁺	341.2646	341.2651

Das Enantiomer (4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*R*)-1-phenylethyl)-1,3,2-dioxaborolan (*ent*-**66**) wurde mit der entsprechenden Prozedur unter Verwendung von (4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborolan (*ent*-**10**) erhalten.

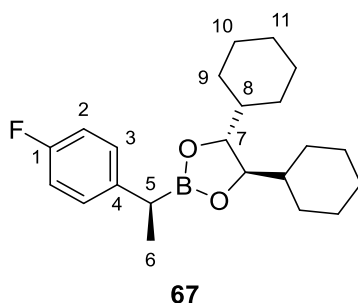
(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*S*)-1-(4-fluorphenyl)ethyl)-1,3,2-dioxaborolan (67)

Gemäß **AAV3** wurden 400 mg (1.21 mmol, 1.0 Äq.) **11** mit 0.13 mL (2.06 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH₂Cl₂, 0.51 mL (1.27 mmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 173 mg (1.27 mmol, 1.05 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Nach Variante B wurde als Nukleophillösung 0.81 mL (2.42 mmol, 2.0 Äq., 3.0 M in THF) Methylmagnesiumbromid bei –78 °C eingesetzt. Nach 24 h bei 0 °C wurde entsprechend aufgearbeitet und nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 9:1) wurde das Produkt **67** (355 mg, 971 µmol, 80% d. Th., Reinheit 98%, Verunreinigung (4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-methyl-1,3,2-dioxaborolan (*ent*-**2**)) als farbloses Öl erhalten.

Zur Bestimmung der Stereoselektivität wurde das Produkt **67** durch oxidative Spaltung mit NaOH/H₂O₂ (vergleiche Verbindung **105**) in den entsprechenden Alkohol (*S*)-1-(4-Fluorphenyl)ethan-1-ol (**67-OH**) überführt. Durch GC-Analyse wurde ein Enantiomerenüberschuss von 98.1% ermittelt.

GC: Chirasil-Dex-CB, T = 90 °C (10 min) – Gradient 10 °C/min – 200 °C (10 min), t_R (**67-OH**) = 16.96 min.

R_f (67) = 0.59 (Pentan/Et₂O 9:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.14–7.21 (m, 2 H, 3-H), 6.91–6.98 (m, 2 H, 2-H), 3.81–3.86 (m, 2 H, 7-H), 2.47 (q, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 5-H), 1.50–1.78 (m, 10 H, 9-H', 10-H', 11-H), 1.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 3 H, 6-H), 0.86–1.31 (m, 12 H, 8-H, 9-H, 10-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 160.9 (d, ¹*J*_{1,F} = 243.0 Hz, C-1), 140.7 (d, ⁴*J*_{4,F} = 2.9 Hz, C-4), 128.9 (d, ³*J*_{3,F} = 7.3 Hz, C-3), 114.8 (d, ²*J*_{2,F} = 21.3 Hz, C-2), 83.4 (d, C-7), 42.9 (d, C-8), 28.2 (t, C-9'), 27.3 (t, C-10'), 26.4 (t, C-11), 26.0 (t, C-9), 25.9 (t, C-10), 17.3 (q, C-6).

Das Signal von C-5 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -24.6$ [CHCl₃, c = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₂ H ₃₃ BFO ₂ [M+H] ⁺	359.2552	359.2555

Das Enantiomer (4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*R*)-1-(4-fluorphenyl)ethyl)-1,3,2-dioxaborolan (*ent*-**67**) wurde mit der entsprechenden Prozedur unter Verwendung von (4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-(4-fluorphenyl)-1,3,2-dioxaborolan (*ent*-**11**) erhalten.

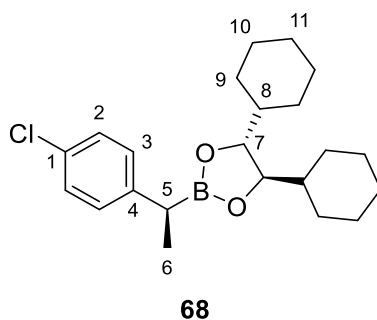
(4*R*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-Chlorphenyl)ethyl)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (68)

Gemäß **AAV3** wurden 300 mg (865 μmol , 1.0 Äq.) **12** mit 0.10 mL (1.47 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH_2Cl_2 , 0.36 mL (909 μmol , 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 124 mg (909 μmol , 1.05 Äq.) ZnCl_2 umgesetzt. Nach Variante B wurde als Nukleophillösung 0.58 mL (1.73 mmol, 2.0 Äq., 3.0 M in THF) Methylmagnesiumbromid bei -78°C eingesetzt. Nach 24 h bei 0°C wurde entsprechend aufgearbeitet und nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Pentan/ Et_2O 9:1) wurde das Produkt **68** (276 mg, 707 μmol , 82% d. Th., Reinheit 96%, Verunreinigung (4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-methyl-1,3,2-dioxaborolan (*ent*-**2**)) als farbloses Öl erhalten.

Zur Bestimmung der Stereoselektivität wurde das Produkt **68** durch oxidative Spaltung mit $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}_2$ (vergleiche Verbindung **105**) in den entsprechenden Alkohol (*S*)-1-(4-Chlorphenyl)ethan-1-ol (**68-OH**) überführt. Durch GC-Analyse wurde ein Enantiomerenüberschuss von 94.4% ermittelt.

GC: Chirasil-Dex-CB, T = 90°C (10 min) – Gradient $10^\circ\text{C}/\text{min}$ – 200°C (10 min), t_R (**68-OH**) = 19.65 min.

R_f (**68**) = 0.65 (Pentan/ Et_2O 9:1)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 7.19–7.24 (m, 2 H, 2-H), 7.13–7.18 (m, 2 H, 3-H), 3.80–3.88 (m, 2 H, 7-H), 2.47 (q, $J = 7.5$ Hz, 1 H, 5-H), 1.49–1.80 (m, 10 H, 9-H', 10-H', 11-H), 1.34 (d, $J = 7.6$ Hz, 3 H, 6-H), 0.86–1.32 (m, 12 H, 8-H, 9-H, 10-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 143.6 (s, C-4), 130.7 (s, C-1), 129.1 (d, C-3), 128.3 (d, C-2), 83.5 (d, C-7), 42.9 (d, C-8), 28.1 (t, C-9'), 27.3 (t, C-10'), 26.4 (t, C-11), 25.9 (t, C-9), 25.9 (t, C-10), 17.0 (q, C-6).

Das Signal von C-5 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +19.6$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{BClO}_2[\text{M}+\text{H}]^+$	375.2257	375.2261

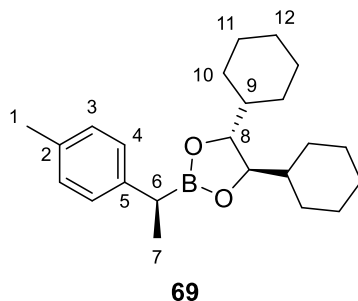
(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*S*)-1-(*p*-tolyl)ethyl)-1,3,2-dioxaborolan (69)

Gemäß **AAV3** wurden 200 mg (613 μmol , 1.0 Äq.) **13** mit 0.07 mL (1.04 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH_2Cl_2 , 0.26 mL (644 μmol , 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 88.0 mg (644 μmol , 1.05 Äq.) ZnCl_2 umgesetzt. Nach Variante B wurde als Nukleophillösung 0.41 mL (1.23 mmol, 2.0 Äq., 3.0 M in THF) Methylmagnesiumbromid bei -78°C eingesetzt. Nach 24 h bei 0°C wurde entsprechend aufgearbeitet und nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Pentan/ Et_2O 9:1) wurde das Produkt **69** (176 mg, 487 μmol , 79% d. Th., Reinheit 98%, Verunreinigung (4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-methyl-1,3,2-dioxaborolan (*ent*-**2**)) als farbloses Öl erhalten.

Zur Bestimmung der Stereoselektivität wurde das Produkt **69** durch oxidative Spaltung mit NaOH/H₂O₂ (vergleiche Verbindung **105**) in den entsprechenden Alkohol (*S*)-1-(*p*-Tolyl)ethan-1-ol (**69-OH**) überführt. Durch GC-Analyse wurde ein Enantiomerenüberschuss von 98.8% ermittelt.

GC: Chirasil-Dex-CB, T = 90 °C (10 min) – Gradient 10 °C/min – 200 °C (10 min), t_R (**69-OH**) = 17.67 min.

R_f (**69**) = 0.57 (Pentan/Et₂O 9:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.10–7.14 (m, 2 H, 3-H), 7.05–7.09 (m, 2 H, 4-H), 3.81–3.86 (m, 2 H, 8-H), 2.45 (q, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 6-H), 2.30 (s, 3 H, 1-H), 1.51–1.79 (m, 10 H, 10-H', 11-H', 12-H), 1.34 (d, *J* = 7.5 Hz, 3 H, 7-H), 0.86–1.31 (m, 12 H, 9-H, 10-H, 11-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 142.0 (s, C-5), 134.4 (s, C-2), 128.9 (d, C-3), 127.6 (d, C-4), 83.4 (d, C-8), 42.9 (d, C-9), 28.1 (t, C-10'), 27.4 (t, C-11'), 26.5 (t, C-12), 26.0 (t, C-10), 25.9 (t, C-11), 20.9 (q, C-1), 17.3 (q, C-7).

Das Signal von C-6 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +26.2$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₃ H ₃₆ BO ₂ [M+H] ⁺	355.2803	355.2809

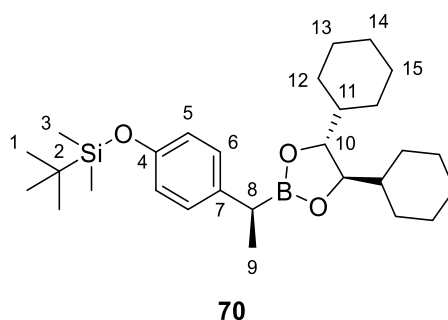
***tert*-Butyl(4-((*S*)-1-((4*R*,5*R*)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)ethyl)phenoxy)dimethylsilan (**70**)**

Gemäß **AAV3** wurden 2.00 g (4.52 mmol, 1.0 Äq.) **14** mit 0.49 mL (7.68 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH₂Cl₂, 1.90 mL (4.75 mmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 647 mg (4.75 mmol, 1.05 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Nach Variante B wurde als Nukleophillösung 3.62 mL (9.07 mmol, 2.0 Äq., 2.5 M in THF) Methylmagnesiumbromid bei –78 °C eingesetzt. Nach 24 h bei 0 °C wurde entsprechend aufgearbeitet und nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 95:5) wurde das Produkt **70** (1.61 g, 3.42 mmol, 76% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

Zur Bestimmung der Stereoselektivität wurde das Produkt **70** durch oxidative Spaltung mit NaOH/H₂O₂ (vergleiche Verbindung **105**) in den entsprechenden Alkohol (*S*)-1-(4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)ethan-1-ol (**70-OH**) überführt. Durch GC-Analyse wurde ein Enantiomerenüberschuss von 95.5% ermittelt.

GC: Chirasil-Dex-CB, T = 90 °C (10 min) – Gradient 10 °C/min – 200 °C (10 min), t_R (**70-OH**) = 22.90 min.

R_f (**70**) = 0.56 (Pentan/Et₂O 9:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.05–7.09 (m, 2 H, 6-H), 6.71–6.75 (m, 2 H, 5-H), 3.81–3.85 (m, 2 H, 10-H), 2.43 (q, *J* = 7.4 Hz, 1 H, 8-H), 1.51–1.79 (m, 10 H, 12-H', 13-H', 14-H), 1.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 3 H, 9-H), 1.00–1.30 (m, 12 H, 11-H, 12-H, 13-H), 0.97 (s, 9 H, 1-H), 0.17 (s, 6 H, 3-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 153.0 (s, C-4), 137.6 (s, C-7), 128.4 (d, C-6), 119.7 (d, C-5), 83.3 (d, C-10), 42.9 (d, C-11), 28.1 (t, C-12'), 27.3 (t, C-13'), 26.4 (t, C-14), 26.0 (t, C-12), 25.9 (t, C-13), 25.7 (q, C-1), 18.2 (s, C-2), 17.2 (q, C-9), –4.5 (q, C-3).

Das Signal von C-8 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +21.2$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₈ H ₄₈ BO ₃ Si[M+H] ⁺	471.3460	471.3469

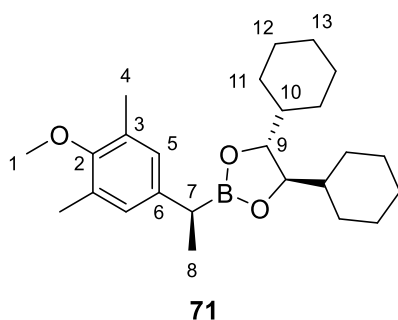
(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*S*)-1-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)ethyl)-1,3,2-dioxaborolan (71)

Gemäß **AAV3** wurden 2.45 g (6.62 mmol, 1.0 Äq.) **15** mit 0.72 mL (11.3 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH₂Cl₂, 2.78 mL (6.95 mmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 947 mg (6.95 mmol, 1.05 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Nach Variante B wurde als Nukleophillösung 5.29 mL (13.2 mmol, 2.0 Äq., 2.5 M in THF) Methylmagnesiumbromid bei –78 °C eingesetzt. Nach 24 h bei 0 °C wurde entsprechend aufgearbeitet und nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 92:8) wurde das Produkt **71** (2.34 g, 5.87 mmol, 89% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

Zur Bestimmung der Stereoselektivität wurde das Produkt **71** durch oxidative Spaltung mit NaOH/H₂O₂ (vergleiche Verbindung **105**) in den entsprechenden Alkohol (*S*)-1-(4-Methoxy-3,5-dimethylphenyl)ethan-1-ol (**71-OH**) überführt. Durch GC-Analyse wurde ein Enantiomerenüberschuss von 97.5% ermittelt.

GC: Chirasil-Dex-CB, T = 90 °C (10 min) – Gradient 10 °C/min – 200 °C (10 min), *t_R* (**71-OH**) = 20.51 min.

R_f (**71**) = 0.37 (Pentan/Et₂O 9:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 6.87 (s, 2 H, 5-H), 3.82–3.86 (m, 2 H, 9-H), 3.69 (s, 3 H, 1-H), 2.37 (q, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 7-H), 2.24 (s, 6 H, 4-H), 1.52–1.80 (m, 10 H, 11-H', 12-H', 13-H), 1.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 3 H, 8-H), 0.91–1.30 (m, 12 H, 10-H, 11-H, 12-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 154.5 (s, C-2), 140.2 (s, C-6), 130.3 (s, C-3), 128.1 (d, C-5), 83.3 (d, C-9), 43.0 (d, C-10), 28.1 (t, C-11'), 27.4 (t, C-12'), 26.5 (t, C-13), 26.0 (t, C-11), 25.9 (t, C-12), 17.4 (q, C-8), 16.1 (q, C-4).

Das Signal von C-7 liegt im Rauschen des Spektrums.

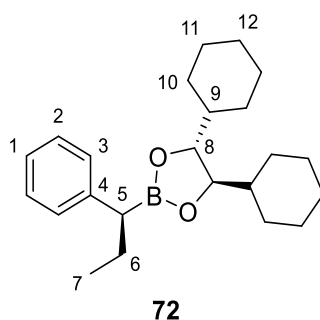
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +16.5$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₅ H ₄₀ BO ₃ [M+H] ⁺	399.3065	399.3070

(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*S*)-1-phenylpropyl)-1,3,2-dioxaborolan (72)

Gemäß **AAV3** wurden 300 mg (961 μmol, 1.0 Äq.) **10** mit 0.11 mL (1.63 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH₂Cl₂, 0.40 mL (1.01 mmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 137 mg (1.01 mmol, 1.05 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Nach Variante B wurde als Nukleophilösung 0.80 mL (2.40 mmol, 2.5 Äq., 3.0 M in Et₂O) Ethylmagnesiumbromid bei –78 °C eingesetzt. Nach 24 h bei 0 °C wurde entsprechend aufgearbeitet und nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 9:1) wurde das Produkt **72** (287 mg, 802 μmol, 83% d. Th., Reinheit 99%, Verunreinigung (4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-ethyl-1,3,2-dioxaborolan) als farbloses Öl erhalten.

R_f (72) = 0.58 (Pentan/Et₂O 9:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.19–7.27 (m, 4 H, 2-H, 3-H), 7.09–7.15 (m, 1 H, 1-H), 3.81–3.86 (m, 2 H, 8-H), 2.27 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H, 5-H), 1.83–1.95 (m, 1 H, 6-H'), 1.50–1.76 (m, 11 H, 6-H, 10-H', 11-H', 12-H), 0.95–1.33 (m, 12 H, 9-H, 10-H, 11-H), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H, 7-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 143.5 (s, C-4), 128.4 (d, C-2), 128.1 (d, C-3), 125.1 (d, C-1), 83.4 (d, C-8), 43.0 (d, C-9), 28.2 (t, C-10'), 27.4 (t, C-11'), 26.4 (t, C-12), 26.0 (t, C-10), 25.9 (t, C-11), 25.7 (t, C-6), 14.0 (q, C-7).

Das Signal von C-5 liegt im Rauschen des Spektrums.

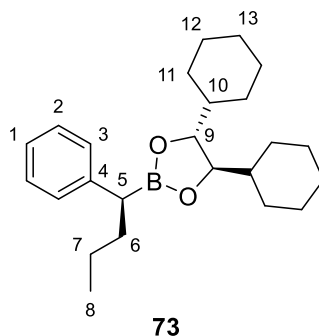
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +50.3$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{BO}_2[\text{M}+\text{H}]^+$	355.2803	355.2810

(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*S*)-1-phenylbutyl)-1,3,2-dioxaborolan (**73**)

Gemäß **AAV3** wurden 286 mg (916 μmol , 1.0 Äq.) **10** mit 0.10 mL (1.56 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH_2Cl_2 , 0.39 mL (962 μmol , 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 131 mg (962 μmol , 1.05 Äq.) ZnCl_2 umgesetzt. Nach Variante B wurde als Nukleophillösung 1.16 mL (2.29 mmol, 2.5 Äq., 2.0 M in Et_2O) Propylmagnesiumbromid bei -78°C eingesetzt. Nach 24 h bei 0°C wurde entsprechend aufgearbeitet und nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Pentan/ Et_2O 9:1) wurde das Produkt **73** (258 mg, 644 μmol , 70% d. Th., Reinheit 92%, Verunreinigung (4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-propyl-1,3,2-dioxaborolan (*ent*-**3**)) als farbloses Öl erhalten.

R_f (**73**) = 0.56 (Pentan/ Et_2O 9:1)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 7.19–7.25 (m, 4 H, 2-H, 3-H), 7.09–7.13 (m, 1 H, 1-H), 3.80–3.84 (m, 2 H, 9-H), 2.37 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H, 5-H), 1.79–1.86 (m, 1 H, 6-H'), 1.49–1.76 (m, 11 H, 6-H, 11-H', 12-H', 13-H), 0.86–1.31 (m, 17 H, 7-H, 8-H, 10-H, 11-H, 12-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 143.6 (s, C-4), 128.4 (d, C-2), 128.1 (d, C-3), 125.0 (d, C-1), 83.4 (d, C-9), 42.9 (d, C-10), 34.8 (t, C-6), 28.2 (t, C-11'), 27.4 (t, C-12'), 26.4 (t, C-13), 26.0 (t, C-11), 25.9 (t, C-12), 22.3 (t, C-7), 14.1 (q, C-8).

Das Signal von C-5 liegt im Rauschen des Spektrums.

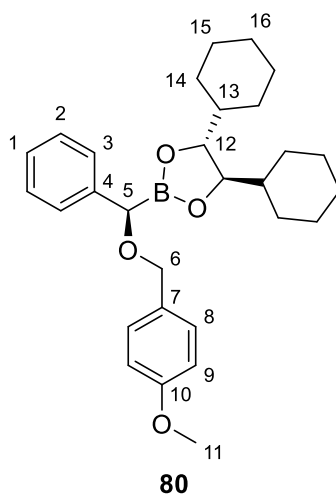
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -22.3$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{BO}_2[\text{M}+\text{H}]^+$	369.2959	369.2954

(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*R*)-((4-methoxybenzyl)oxy)(phenyl)methyl)-1,3,2-dioxaborolan (80)

Gemäß **AAV3** wurden 2.80 g (8.97 mmol, 1.0 Äq.) **10** mit 0.98 mL (15.2 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH₂Cl₂, 3.77 mL (9.42 mmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 1.28 g (9.42 mmol, 1.05 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Zur Herstellung der Nucleophilösung wurden 538 mg (13.5 mmol, 1.5 Äq., 60% Suspension in Mineralöl) NaH in 14 mL abs. DMSO und 7 mL abs. THF vorgelegt und mit 1.78 mL (1.98 g, 14.4 mmol, 1.6 Äq.) 4-Methoxyphenylmethanol versetzt. Die Nucleophilösung wurde ebenfalls über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Variante B wurde die Nucleophilösung bei 0 °C zugegeben. Nach 24 h bei Raumtemperatur wurde entsprechend aufgearbeitet und nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 75:25) wurde das Produkt **80** (3.12 g, 6.75 mmol, 75% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (80) = 0.47 (Pentan/Et₂O 7:3)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.30–7.40 (m, 4 H, 2-H, 3-H), 7.21–7.26 (m, 3 H, 1-H, 8-H), 6.83–6.88 (m, 2 H, 9-H), 4.54 (d, *J* = 11.9 Hz, 1 H, 6-H'), 4.33 (s, 5-H), 4.25 (d, *J* = 11.9 Hz, 1 H, 6-H), 3.83–3.88 (m, 2 H, 12-H), 3.80 (s, 3 H, 11-H), 1.44–1.76 (m, 10 H, 14-H', 15-H', 16-H), 0.90–1.36 (m, 12 H, 13-H, 14-H, 15-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 159.0 (s, C-10), 140.0 (s, C-4), 130.6 (s, C-21), 129.7 (d, C-8), 128.4 (d, C-3), 127.5 (d, C-2), 126.9 (d, C-1), 113.6 (d, C-9), 83.7 (d, C-12), 70.5 (t, C-6), 55.2 (q, C-11), 42.8 (d, C-13), 28.0 (t, C-14'), 27.3 (t, C-15'), 26.4 (t, C-16), 25.9 (t, C-14), 25.8 (t, C-15).

Das Signal von C-5 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -18.9$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

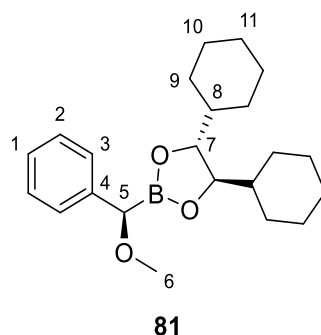
HRMS (CI): Verbindung **80** erwies sich als ungeeignet für exakte HRMS-Analyse.

(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*R*)-methoxy(phenyl)methyl)-1,3,2-dioxaborolan (81)

Gemäß **AAV3** wurden 500 mg (1.60 mmol, 1.0 Äq.) **10** mit 0.18 mL (2.72 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH₂Cl₂, 0.67 mL (1.68 mmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 229 mg (1.68 mmol, 1.05 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Zur Herstellung der Nucleophilösung wurden 117 µL (2.88 mmol, 1.8 Äq.) abs. MeOH in 2 mL abs. THF vorgelegt und bei –20 °C mit 1.09 mL (2.72 mmol, 1.7 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi versetzt. Die Nucleophilösung wurde für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Variante B wurde

die Nukleophilösung bei 0 °C zugegeben. Nach 24 h bei Raumtemperatur wurde entsprechend aufgearbeitet und nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 95:5–9:1) wurde das Produkt **81** (375 mg, 1.04 mmol, 65% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (81) = 0.17 (Pentan/Et₂O 9:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.30–7.37 (m, 4 H, 2-H, 3-H), 7.21–7.26 (m, 1 H, 1-H), 4.18 (s, 1 H, 5-H), 3.85–3.90 (m, 2 H, 7-H), 3.28 (s, 3 H, 6-H), 1.48–1.76 (m, 10 H, 9-H', 10-H', 11-H), 0.92–1.37 (m, 12 H, 8-H, 9-H, 10-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 139.6 (s, C-4), 128.4 (d, C-2), 127.3 (d, C-3), 127.0 (d, C-1), 83.8 (d, C-7), 57.9 (q, C-6), 42.8 (d, C-8), 28.0 (t, C-9'), 27.3 (t, C-10'), 26.4 (t, C-11), 25.9 (t, C-9), 25.8 (t, C-10).

Das Signal von C-5 liegt im Rauschen des Spektrums.

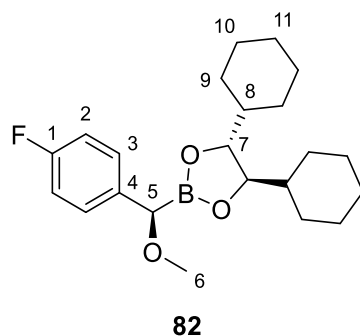
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +21.9$ [CHCl₃, c = 1.00]

HRMS (CI): Verbindung **81** erwies sich als ungeeignet für exakte HRMS-Analyse.

(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*R*)-(4-fluorphenyl)(methoxy)methyl)-1,3,2-dioxaborolan (82**)**

Gemäß **AAV3** wurden 196 mg (593 μmol, 1.0 Äq.) **11** mit 0.07 mL (1.09 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH₂Cl₂, 0.25 mL (623 μmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 85 mg (623 μmol, 1.05 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Zur Herstellung der Nukleophilösung wurden 43.2 μL (1.07 mmol, 1.8 Äq.) abs. MeOH in 1 mL abs. THF vorgelegt und bei –20 °C mit 0.40 mL (1.09 mmol, 1.7 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi versetzt. Die Nukleophilösung wurde für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Variante B wurde die Nukleophilösung bei 0 °C zugegeben. Nach 24 h bei Raumtemperatur wurde entsprechend aufgearbeitet und nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 9:1) wurde das Produkt **82** (175 mg, 468 μmol, 79% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (82) = 0.21 (Pentan/Et₂O 9:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.28–7.34 (m, 2 H, 3-H), 6.98–7.05 (m, 2 H, 2-H), 4.15 (s, 1 H, 5-H), 3.86–3.91 (m, 2 H, 7-H), 3.26 (s, 3 H, 6-H), 1.48–1.77 (m, 10 H, 9-H', 10-H', 11-H), 0.95–1.36 (m, 12 H, 8-H, 9-H, 10-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 162.0 (d, ¹J_{1,F} = 244.3 Hz, C-1), 135.4 (d, ⁴J_{4,F} = 2.9 Hz, C-4), 128.9 (d, ³J_{3,F} = 7.3 Hz, C-3), 115.3 (d, ²J_{2,F} = 21.3 Hz, C-2), 83.9 (d, C-7), 57.8 (q, C-6), 42.8 (d, C-8), 28.1 (t, C-9'), 27.3 (t, C-10'), 26.4 (t, C-11), 25.9 (t, C-9), 25.8 (t, C-10).

Das Signal von C-5 liegt im Rauschen des Spektrums.

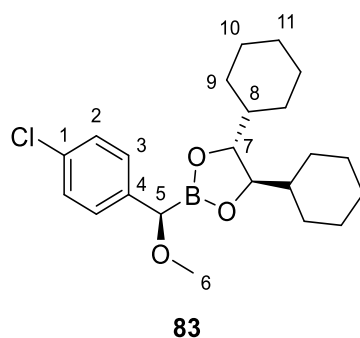
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +30.9$ [CHCl₃, c = 1.00]

HRMS (CI): Verbindung **82** erwies sich als ungeeignet für exakte HRMS-Analyse.

(4R,5R)-2-((R)-(4-Chlorphenyl)(methoxy)methyl)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (83**)**

Gemäß **AAV3** wurden 240 mg (692 μmol, 1.0 Äq.) **12** mit 0.08 mL (1.18 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH₂Cl₂, 0.29 mL (727 μmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 99 mg (727 μmol, 1.05 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Zur Herstellung der Nucleophilösung wurden 50.4 μL (1.25 mmol, 1.8 Äq.) abs. MeOH in 1 mL abs. THF vorgelegt und bei –20 °C mit 0.47 mL (1.18 mmol, 1.7 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi versetzt. Die Nucleophilösung wurde für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Variante B wurde die Nucleophilösung bei 0 °C zugegeben. Nach 24 h bei Raumtemperatur wurde entsprechend aufgearbeitet und nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 9:1) wurde das Produkt **83** (176 mg, 450 μmol, 65% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (83**) = 0.29** (Pentan/Et₂O 9:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.27–7.33 (m, 4 H, 2-H, 3-H), 4.16 (s, 1 H, 5-H), 3.85–3.91 (m, 2 H, 7-H), 3.27 (s, 3 H, 6-H), 1.47–1.77 (m, 10 H, 9-H', 10-H', 11-H), 0.91–1.36 (m, 12 H, 8-H, 9-H, 10-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 138.3 (s, C-4), 132.6 (s, C-1), 128.6 (d, C-3), 128.5 (d, C-2), 83.9 (d, C-7), 58.0 (q, C-6), 42.8 (d, C-8), 28.1 (t, C-9'), 27.3 (t, C-10'), 26.4 (t, C-11), 25.9 (t, C-9), 25.8 (t, C-10).

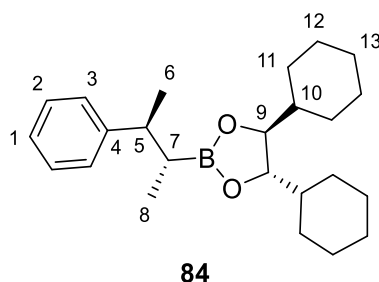
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +28.3$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

HRMS (CI): Verbindung **83** erwies sich als ungeeignet für exakte HRMS-Analyse.

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((2*R*,3*S*)-3-phenylbutan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (**84**)

Gemäß **AAV3** wurden 105 mg (309 μmol , 1.0 Äq.) *ent*-**66** mit 0.04 mL (525 μmol , 1.7 Äq.) abs. CH_2Cl_2 , 0.13 mL (324 μmol , 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 88.0 mg (648 μmol , 2.1 Äq.) ZnCl_2 umgesetzt. Nach Variante B wurde als Nukleophillösung 0.21 mL (617 μmol , 2.0 Äq., 3.0 M in THF) Methylmagnesiumbromid bei -78°C eingesetzt. Nach 3 d bei Raumtemperatur wurde entsprechend aufgearbeitet und nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Pentan/ Et_2O 9:1) wurde das Produkt **84** (110 mg, 281 μmol , 91% d. Th., Reinheit 94%, Verunreinigung (4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-methyl-1,3,2-dioxaborolan (**2**)) als farbloses Öl erhalten.

R_f (**84**) = 0.65 (Pentan/ Et_2O 9:1)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 7.23–7.31 (m, 2 H, 2-H), 7.13–7.21 (m, 3 H, 1-H, 3-H), 3.83–3.89 (m, 2 H, 9-H), 2.72 (dq, $J = 10.1, 6.9$ Hz, 1 H, 5-H), 1.56–1.85 (m, 10 H, 11-H', 12-H', 13-H), 0.93–1.39 (m, 16 H, 6-H, 7-H, 10-H, 11-H, 12-H), 0.77 (d, $J = 7.5$ Hz, 3 H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 147.3 (s, C-4), 128.1 (d, C-2), 127.4 (d, C-3), 125.7 (d, C-1), 83.4 (d, C-9), 43.1 (d, C-10), 42.7 (d, C-5), 28.5 (t, C-11'), 27.5 (t, C-12'), 26.5 (t, C-13), 26.0 (t, C-11), 25.9 (t, C-12), 22.6 (q, C-6), 14.8 (q, C-8).

Das Signal von C-7 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -16.4$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

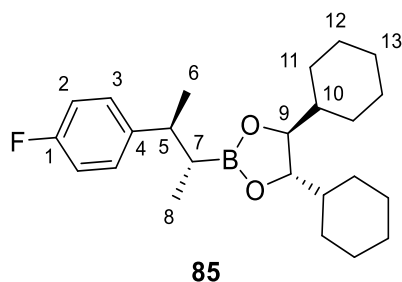
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{BO}_2[\text{M}+\text{H}]^+$	369.2959	369.2962

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((2*R*,3*S*)-3-(4-fluorphenyl)butan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (**85**)

Gemäß **AAV3** wurden 131 mg (366 μmol , 1.0 Äq.) *ent*-**11** mit 0.04 mL (622 μmol , 1.7 Äq.) abs. CH_2Cl_2 , 0.15 mL (384 μmol , 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 105 mg (768 μmol , 2.1 Äq.) ZnCl_2 umgesetzt. Nach Variante B wurde als Nukleophillösung 0.24 mL (731 μmol , 2.0 Äq., 3.0 M in THF) Methylmagnesiumbromid bei -78°C eingesetzt. Nach 3 d bei Raumtemperatur wurde entsprechend

aufgearbeitet das Produkt **85** (146 mg, 366 μmol , 100% d. Th., Reinheit 97%, Verunreinigung (4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-methyl-1,3,2-dioxaborolan (**2**)) wurde als farbloses Öl erhalten.

R_f (**85**) = 0.63 (Pentan/Et₂O 9:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.09–7.19 (m, 2 H, 3-H), 6.91–7.00 (m, 2 H, 2-H), 3.81–3.90 (m, 2 H, 9-H), 2.72 (dq, $J = 9.9, 7.0$ Hz, 1 H, 5-H), 1.55–1.84 (m, 10 H, 11-H', 12-H', 13-H), 0.93–1.37 (16 H, 6-H, 7-H, 10-H, 11-H, 12-H), 0.77 (d, $J = 7.5$ Hz, 3 H, 8-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 161.1 (d, $^1J_{1,F} = 242.8$ Hz, C-1), 142.9 (d, $^4J_{4,F} = 2.9$ Hz, C-4), 128.6 (d, $^3J_{3,F} = 7.3$ Hz, C-3), 114.8 (d, $^2J_{2,F} = 20.5$ Hz, C-2), 83.4 (d, C-9), 43.1 (d, C-10), 42.0 (d, C-5), 28.5 (t, C-11'), 27.5 (t, C-12'), 26.5 (t, C-13), 26.0 (t, C-11), 25.9 (t, C-12), 22.5 (q, C-6), 14.6 (q, C-8).

Das Signal von C-7 liegt im Rauschen des Spektrums.

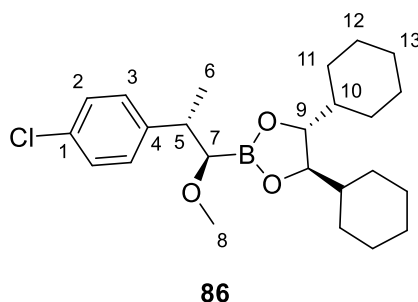
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -15.8$ [CHCl₃, $c = 1.00$]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₄ H ₃₇ BFO ₂ [M+H] ⁺	387.2865	387.2871

(4*R*,5*R*)-2-((1*R*,2*S*)-2-(4-Chlorphenyl)-1-methoxypropyl)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (**86**)

Gemäß **AAV3** wurden 118 mg (315 μmol , 1.0 Äq.) **68** mit 0.04 mL (622 μmol , 1.9 Äq.) abs. CH₂Cl₂, 0.13 mL (331 μmol , 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 90 mg (661 μmol , 1.05 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Zur Herstellung der Nucleophilösung wurden 23.0 μL (567 μmol , 1.8 Äq.) abs. MeOH in 1 mL abs. THF vorgelegt und bei –20 °C mit 0.21 mL (535 μmol , 1.7 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi versetzt. Die Nucleophilösung wurde für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Variante B wurde die Nucleophilösung bei 0 °C zugegeben. Nach 24 h bei Raumtemperatur wurde entsprechend aufgearbeitet und nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 9:1) wurde das Produkt **86** (107 mg, 255 μmol , 81% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (**86**) = 0.53 (Pentan/Et₂O 9:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.20–7.25 (m, 4 H, 2-H, 3-H), 3.82–3.86 (m, 2 H, 9-H), 3.29 (s, 3 H, 8-H), 3.22 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H, 7-H), 3.06 (quint, *J* = 7.1 Hz, 1 H, 5-H), 1.38–1.77 (m, 10 H, 11-H', 12-H', 13-H), 1.29 (d, *J* = 7.1 Hz, 3 H, 6-H), 0.80–1.26 (m, 12 H, 10-H, 11-H, 12-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 143.7 (s, C-4), 131.7 (s, C-1), 129.3 (d, C-2), 128.1 (d, C-1), 83.8 (d, C-9), 59.3 (q, C-8), 42.8 (d, C-10), 41.4 (d, C-5), 28.3 (t, C-11'), 27.4 (t, C-12'), 26.4 (t, C-13), 26.0 (t, C-11), 25.8 (t, C-12), 18.7 (q, C-6).

Das Signal von C-7 liegt im Rauschen des Spektrums.

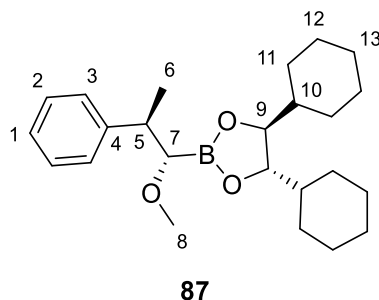
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +20.7$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₄ H ₃₇ BClO ₃ [M+H] ⁺	419.2519	419.2526

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((1*S*,2*R*)-1-methoxy-2-phenylpropyl)-1,3,2-dioxaborolan (**87**)

Gemäß **AAV3** wurden 110 mg (323 μmol, 1.0 Äq.) *ent*-**66** mit 0.04 mL (622 μmol, 1.8 Äq.) abs. CH₂Cl₂, 0.14 mL (339 μmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 93 mg (661 μmol, 1.05 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Zur Herstellung der Nukleophilösung wurden 23.6 μL (582 μmol, 1.8 Äq.) abs. MeOH in 1 mL abs. THF vorgelegt und bei –20 °C mit 0.22 mL (549 μmol, 1.7 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi versetzt. Die Nukleophilösung wurde für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Variante B wurde die Nukleophilösung bei 0 °C zugegeben. Nach 24 h bei Raumtemperatur wurde entsprechend aufgearbeitet und nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 8:2) wurde das Produkt **87** (96.0 mg, 247 μmol, 76% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (87) = 0.67 (Pentan/Et₂O 8:2)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.13–7.32 (m, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H), 3.82–3.87 (m, 2 H, 9-H), 3.28 (s, 3 H, 8-H), 3.26 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H, 7-H), 3.10 (quint, *J* = 7.2 Hz, 1 H, 5-H), 1.47–1.80 (m, 10 H, 11-H', 12-H', 13-H), 1.30 (d, *J* = 7.1 Hz, 3 H, 6-H), 0.94–1.27 (m, 12 H, 10-H, 11-H, 12-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 145.1 (s, C-4), 128.0 (d, C-2), 127.8 (d, C-3), 126.0 (d, C-1), 83.8 (d, C-9), 59.2 (q, C-8), 42.9 (d, C-10), 41.8 (d, C-5), 28.3 (t, C-11'), 27.4 (t, C-12'), 26.4 (t, C-13), 26.0 (t, C-11), 25.9 (t, C-12), 18.5 (q, C-6).

Das Signal von C-7 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -27.0$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

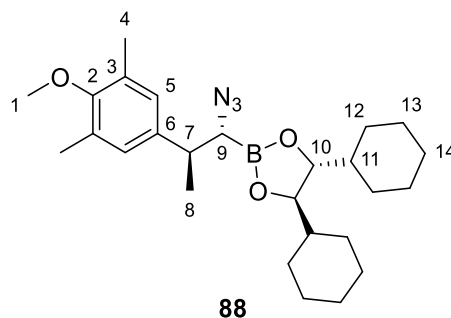
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₄ H ₃₈ BO ₃ [M+H] ⁺	385.2909	385.2914

(4*R*,5*R*)-2-((1*R*,2*S*)-1-Azido-2-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)propyl)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (88)

Gemäß **AAV2** wurden 2.01 g (5.05 mmol, 1.0 Äq.) **71** mit 0.55 mL (8.58 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH₂Cl₂, 2.12 mL (5.30 mmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 1.44 g (10.6 mmol, 2.1 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Nach Variante A wurde nach Aufarbeitung der α-Chlorboronsäureester **88-Cl** (2.26 g, 5.05 mmol, 100% d. Th.) als farbloses Öl erhalten. Dieser wurde im nächsten Schritt direkt weiter umgesetzt.

Dazu wurde ein Teil des α-Chlorboronsäureesters **88-Cl** (1.01 g, 2.26 mmol, 1.0 Äq.) in 15 mL abs. DMF gelöst und bei 0 °C mit 735 mg (11.3 mmol, 5.0 Äq.) Natriumazid versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit ges. NH₄Cl-Lösung versetzt. Nach Extraktion mit Pentan (x2) und Trocknen über Na₂SO₄ wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 9:1) wurde das Produkt **88** (984 mg, 2.17 mmol, 96% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (88) = 0.53 (Pentan/Et₂O 9:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 6.92 (s, 2 H, 5-H), 3.89–3.93 (d, 2 H, 10-H), 3.70 (s, 3 H, 1-H), 3.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 9-H), 3.04 (quint, *J* = 7.2 Hz, 1 H, 7-H), 2.26 (s, 6 H, 4-H), 1.52–1.78 (m, 10 H, 12-H', 13-H', 14-H), 1.32 (d, *J* = 7.3 Hz, 3 H, 8-H), 0.98–1.30 (m, 12 H, 11-H, 12-H, 13-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 155.7 (s, C-2), 139.1 (s, C-6), 130.4 (s, C-3), 127.9 (d, C-5), 84.2 (d, C-10), 59.7 (q, C-1), 42.8 (d, C-11), 40.9 (d, C-7), 28.3 (t, C-12'), 27.3 (t, C-13'), 26.4 (t, C-14), 26.0 (t, C-12), 25.8 (t, C-13), 19.7 (q, C-8), 16.2 (q, C-4).

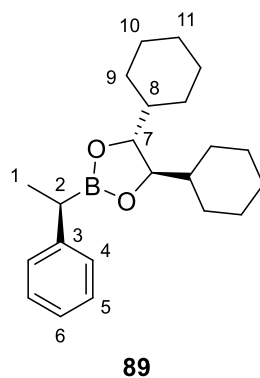
Das Signal von C-9 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +10.7$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*R*)-1-phenylethyl)-1,3,2-dioxaborolan (89)

Gemäß **AAV4** wurden 870 mg (2.83 mmol, 1.0 Äq.) (*S*)-**16** mit 385 mg (2.83 mmol, 1.0 Äq.) ZnCl₂ und 1.88 mL (5.65 mmol, 2.0 Äq., 3.0 M in THF) Phenylmagnesiumbromid umgesetzt. Die Zugabe der Nucleophilösung erfolgte bei –78 °C, die Reaktionslösung wurde für 24 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 97:3) das Produkt **89** (914 mg, 2.68 mmol, 95% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (**89**) = 0.40 (Pentan/Et₂O 95:5)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.21–7.28 (m, 4 H, 4-H, 5-H), 7.10–7.15 (m, 2 H, 6-H), 3.82–3.86 (m, 2 H, 7-H), 2.50 (q, *J* = 7.5 Hz, 1 H, 2-H), 1.50–1.77 (m, 10 H, 9-H', 10-H', 11-H), 1.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 3 H, 1-H), 0.82–1.33 (m, 12 H, 8-H, 9-H, 10-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 145.1 (s, C-3), 128.2 (d, C-5), 127.7 (d, C-4), 125.1 (d, C-6), 83.4 (d, C-7), 42.9 (d, C-8), 28.1 (t, C-9'), 27.3 (t, C-10'), 26.4 (t, C-11), 26.0 (t, C-9), 25.9 (t, C-10), 17.1 (q, C-1).

Das Signal von C-2 liegt im Rauschen des Spektrums.

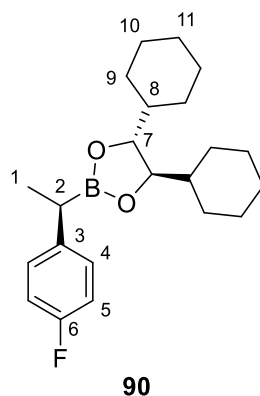
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +25.7$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₂ H ₃₄ BO ₂ [M+H] ⁺	341.2646	341.2651

(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*R*)-1-(4-fluorphenyl)ethyl)-1,3,2-dioxaborolan (**90**)

Gemäß **AAV3** wurden 200 mg (670 μmol, 1.0 Äq.) (*S*)-**16** mit 183 mg (1.34 mmol, 2.0 Äq.) ZnCl₂ und 1.00 mL (2.0 mmol, 3.0 Äq., 2.0 M in THF) 4-Fluorphenylmagnesiumbromid umgesetzt. Die Zugabe der Nukleophilösung erfolgte bei 0 °C, die Reaktionslösung wurde für 3 d bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (C-18-SiO₂, MeCN/H₂O) das Produkt **90** (229 mg, 588 μmol, 88% d. Th., Reinheit 92%, Verunreinigung (4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-(4-fluorphenyl)-1,3,2-dioxaborolan (**11**)) als farbloses Öl erhalten.

R_f (**90**) = 0.62 (Pentan/Et₂O 9:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.15–7.20 (m, 2 H, 4-H), 6.92–6.97 (m, 2 H, 5-H), 3.83–3.86 (m, 2 H, 7-H), 2.47 (q, *J* = 7.5 Hz, 1 H, 2-H), 1.49–1.78 (m, 10 H, 9-H', 10-H', 11-H), 1.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 3 H, 1-H), 0.82–1.31 (m, 12 H, 8-H, 9-H, 10-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 160.8 (d, ¹*J*_{6,F} = 241.9 Hz, C-6), 140.6 (d, ⁴*J*_{3,F} = 2.7 Hz, C-3), 129.0 (d, ³*J*_{4,F} = 7.3 Hz, C-4), 114.9 (d, ²*J*_{5,F} = 21.1 Hz, C-5), 83.5 (d, C-7), 42.9 (d, C-8), 28.1 (t, C-9'), 27.2 (t, C-10'), 26.4 (t, C-11), 25.9 (t, C-9), 25.8 (t, C-10), 17.3 (q, C-1).

Das Signal von C-2 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +20.6$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₂ H ₃₃ BFO ₂ [M+H] ⁺	359.2552	359.2555

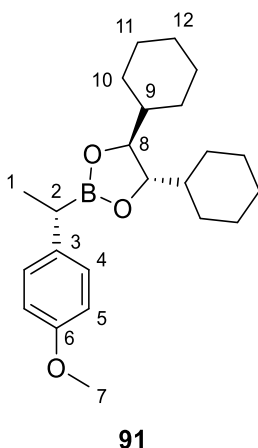
(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*S*)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl)-1,3,2-dioxaborolan (**91**)

Gemäß **AAV4** wurden 475 mg (1.59 mmol, 1.0 Äq.) (*R*)-**16** mit 433 mg (3.18 mmol, 2.0 Äq.) ZnCl₂ und 3.98 mL (3.98 mmol, 2.5 Äq., 1.0 M in THF) 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid umgesetzt. Die Zugabe der Nukleophillösung erfolgte bei 0 °C, die Reaktionslösung wurde für 3 Tage bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 95:5) das Produkt **91** (413 mg, 1.12 mmol, 70% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

Zur Bestimmung der Stereoselektivität wurde das Produkt **91** durch oxidative Spaltung mit NaOH/H₂O₂ (vergleiche Verbindung **105**) in den entsprechenden Alkohol (*S*)-1-(4-Methoxy-phenyl)ethan-1-ol (**91-OH**) überführt. Durch GC-Analyse wurde ein Enantiomerenüberschuss von 98.3% ermittelt.

GC: Chirasil-Dex-CB, T = 90 °C (10 min) – Gradient 10 °C/min – 200 °C (10 min), *t_R* (**91-OH**) = 19.57 min.

R_f (**91**) = 0.38 (Pentan/Et₂O 9:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.12–7.17 (m, 2 H, 4-H), 6.79–6.84 (m, 2 H, 5-H), 3.82–3.86 (m, 2 H, 8-H), 3.78 (s, 3 H, 7-H), 2.44 (q, *J* = 7.5 Hz, 1 H, 2-H), 1.50–1.76 (m, 10 H, 10-H', 11-H', 12-H), 1.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 3 H, 1-H), 0.83–1.29 (m, 12 H, 9-H, 10-H, 11-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 157.2 (s, C-6), 137.2 (s, C-3), 128.6 (d, C-4), 113.7 (d, C-5), 83.4 (d, C-8), 55.2 (q, C-7), 43.0 (d, C-9), 28.2 (t, C-10'), 27.3 (t, C-11'), 26.4 (t, C-12), 26.0 (t, C-10), 25.9 (t, C-11), 17.5 (q, C-1).

Das Signal von C-2 liegt im Rauschen des Spektrums.

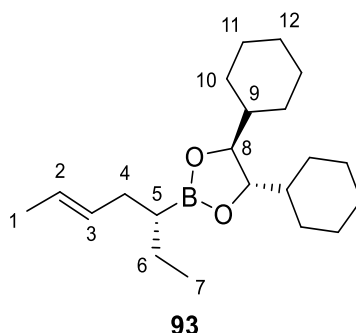
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -23.6$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{BO}_3[\text{M}+\text{H}]^+$	371.7252	371.7259

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*R*,*E*)-hept-5-en-3-yl)-1,3,2-dioxaborolan (**93**)

Gemäß **AAV3** wurden 554 mg (1.91 mmol, 1.0 Äq.) **60** mit 0.21 mL (3.24 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH_2Cl_2 , 0.80 mL (2.00 mmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 273 mg (2.00 mmol, 1.05 Äq.) ZnCl_2 umgesetzt. Nach Variante B wurde als Nukleophilösung 2.03 mL (4.77 mmol, 2.5 Äq., 2.35 M in Et_2O) Ethylmagnesiumbromid bei -78°C eingesetzt. Nach 24 h bei 0°C wurde entsprechend aufgearbeitet und nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Pentan/ Et_2O 97:3) das Produkt **93** (557 mg, 1.68 mmol, 88% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (93) = 0.56 (Pentan/ Et_2O 95:5)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 5.35–5.47 (m, 2 H, 2-H, 3-H), 3.81–3.84 (m, 2 H, 8-H), 2.09–2.21 (m, 2 H, 4-H), 1.56–1.82 (m, 13 H, 1-H, 10-H', 11-H', 12-H), 1.41–1.49 (m, 2 H, 6-H), 0.94–1.34 (m, 13 H, 5-H, 9-H, 10-H, 11-H), 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H, 7-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 130.7 (d, C-3), 123.8 (d, C-2), 83.3 (d, C-8), 43.1 (d, C-9), 28.4 (t, C-10'), 28.0 (t, C-4), 27.5 (t, C-11'), 26.5 (t, C-12), 26.0 (t, C-10), 25.9 (t, C-11), 23.9 (t, C-6), 13.6 (q, C-7), 12.9 (q, C-1).

Das Signal von C-5 liegt im Rauschen des Spektrums.

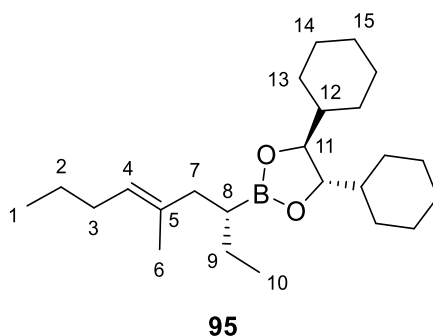
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +39.2$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

Das Enantiomer (*4R*,*5R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*S*,*E*)-hept-5-en-3-yl)-1,3,2-dioxaborolan (*ent*-**93**) wurde mit der entsprechenden Prozedur unter Verwendung von (*4R*,*5R*)-2-((*S*)-But-3-en-2-yl)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (*ent*-**60**) erhalten.

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*R,E*)-5-methylnon-5-en-3-yl)-1,3,2-dioxaborolan (95)

Gemäß **AAV3** wurden 95.0 mg (286 μmol , 1.0 Äq.) **34** mit 31.1 μL (486 μmol , 1.7 Äq.) abs. CH_2Cl_2 , 0.12 mL (0.30 mmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 40.9 mg (300 μmol , 1.05 Äq.) ZnCl_2 umgesetzt. Nach Variante B wurde als Nucleophilösung 0.19 mL (572 μmol , 2.0 Äq., 3.0 M in Et_2O) Ethylmagnesiumbromid bei $-100\text{ }^\circ\text{C}$ eingesetzt. Nach 24 h bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ wurde entsprechend aufgearbeitet und nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Pentan/ Et_2O 95:5) das Produkt **95** (75.0 mg, 200 μmol , 70% d. Th., *E/Z* 90:10) als farbloses Öl erhalten.

R_f (**95**) = 0.62 (Pentan/ Et_2O 95:5)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 5.11–5.17 (m, 1 H, 4-H), 3.81–3.84 (m, 2 H, 11-H), 2.05–2.21 (m, 2 H, 3-H), 1.92–2.04 (m, 3 H, 2-H, 7-H'), 1.56–1.82 (m, 18 H, 2-H, 6-H, 7-H', 9-H, 13-H', 14-H', 15-H), 0.80–1.43 (m, 19 H, 1-H, 8-H, 10-H, 11-H, 13-H, 14-H).

Das Isomerenverhältnis von *E/Z* 90:10 wurde auf der Stufe des α -Chlorboronsäureesters **95-Cl** anhand der Protonensignale des α -H bestimmt: 5.30 (t, $J = 7.3$ Hz, 0.90/1.00 H, α -H [*E*-**95-Cl**]), 5.24 (t, $J = 7.3$ Hz, 0.10/1.00 H, α -H [*Z*-**95-Cl**]).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 134.8 (s, C-5), 126.0 (d, C-4 [*E*-**95**]), 124.8 (d, C-4 [*Z*-**95**]), 83.3 (d, C-11), 43.1 (d, C-12), 33.5 (t, C-7), 30.0 (t, C-3), 28.4 (t, C-13'), 27.6 (t, C-14'), 26.5 (t, C-15), 26.0 (t, C-13), 25.9 (t, C-14), 23.7 (t, C-9), 23.2 (t, C-2), 13.9 (q, C-1), 13.8 (q, C-10).

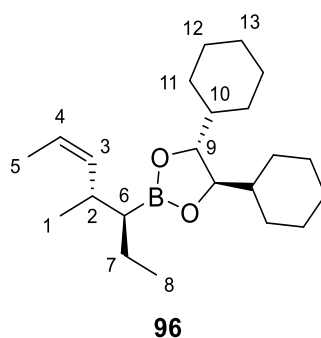
Das Signal von C-8 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -21.2$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((3*S*,4*S*,*Z*)-4-methylhept-5-en-3-yl)-1,3,2-dioxaborolan (96)

Gemäß **AAV2** wurden 120 mg (394 μmol , 1.0 Äq.) (*R*)-**42** mit 0.10 mL (1.57 mmol, 4.0 Äq.) abs. CH_2Cl_2 , 76 μL (532 μmol , 1.35 Äq.) DIPA, 0.20 mL (493 μmol , 1.25 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 107 mg (789 μmol , 2.0 Äq.) ZnCl_2 umgesetzt. Nach Variante B wurde als Nucleophilösung 0.26 mL (789 μmol , 2.0 Äq., 3.0 M in Et_2O) Ethylmagnesiumbromid bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ eingesetzt. Nach 24 h bei Raumtemperatur wurde entsprechend aufgearbeitet und nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Pentan/ Et_2O 98:2) das Produkt **96** (100 mg, 289 μmol , 73% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (**96**) = 0.68 (Pentan/ Et_2O 95:5)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 5.30–5.41 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 3.78–3.83 (m, 2 H, 9-H), 2.50–2.62 (m, 1 H, 2-H), 1.57–1.82 (m, 15 H, 5-H, 7-H, 11-H', 12-H', 13-H), 0.85–1.35 (m, 19 H, 1-H, 6-H, 8-H, 9-H, 10-H, 11-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 136.5 (d, C-3), 122.1 (d, C-4), 83.1 (d, C-9), 43.1 (d, C-10), 33.9 (d, C-2), 33.5 (t, C-7), 28.4 (t, C-11'), 27.5 (t, C-12'), 26.5 (t, C-13), 26.0 (t, C-11), 25.9 (t, C-12), 20.0 (q, C-1), 13.7 (q, C-8), 12.9 (q, C-5).

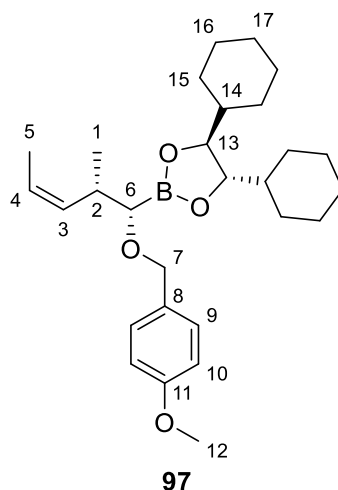
Das Signal von C-6 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -36.8$ [CHCl₃, c = 1.00]

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((1*S*,2*S*,*Z*)-1-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methylpent-3-en-1-yl)-1,3,2-dioxaborolan (97)

Gemäß **AAV3** wurden 952 mg (2.91 mmol, 1.0 Äq.) (*S*)-**42** mit 0.32 mL (4.95 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH₂Cl₂, 1.22 mL (3.06 mmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 813 mg (5.96 mmol, 2.05 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Zur Herstellung der Nucleophilösung wurden 175 mg (4.36 mmol, 1.50 Äq., 60% Suspension in Mineralöl) NaH in 9 mL abs. DMSO und 3 mL abs. THF vorgelegt und mit 0.58 mL (643 mg, 4.66 mmol, 1.6 Äq.) 4-Methoxyphenylmethanol versetzt. Die Nucleophilösung wurde ebenfalls über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Variante B wurde die Nucleophilösung bei 0 °C zugegeben. Nach 24 h bei Raumtemperatur wurde entsprechend aufgearbeitet und nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 85:15) das Produkt **97** (4.15 g, 2.54 mmol, 87% d. Th., *Z/E* 78:22) als farbloses Öl erhalten.

R_f (97) = 0.40 (Pentan/Et₂O 85:15)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.25–7.28 (m, 2 H, 9-H), 6.83–6.87 (m, 2 H, 10-H), 5.27–5.34 (m, 1 H, 3-H), 5.39–5.48 (m, 1 H, 4-H), 4.50–4.55 (d, *J* = 11.4 Hz, 1 H, 7-H'), 4.41 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H, 7-H), 3.85–3.88 (m, 2 H, 13-H), 3.80 (s, 3 H, 12-H), 3.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 6-H), 2.86–2.95 (m, 2 H, 0.78/1.00 H, 2-H [Z-97]), 2.48–2.57 (m, 0.22/1.00 H, 2-H [E-97]), 1.56–1.83 (m, 13 H, 5-H, 15-H', 16-H', 17-H), 0.92–1.33 (m, 15 H, 1-H, 14-H, 15-H, 16-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 158.9 (s, C-11), 133.3 (s, C-8), 131.3 (d, C-3), 129.3 (d, C-9), 123.8 (d, C-4), 113.5 (d, C-10), 83.7 (d, C-13), 72.5 (t, C-7), 55.2 (q, C-12), 43.0 (d, C-14), 33.8 (d, C-2), 28.4 (t, C-15'), 27.6 (t, C-16'), 26.4 (t, C-17), 26.0 (t, C-15), 25.9 (t, C-16), 18.2 (q, C-1), 13.0 (q, C-5).

Das Signal von C-6 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -7.1$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

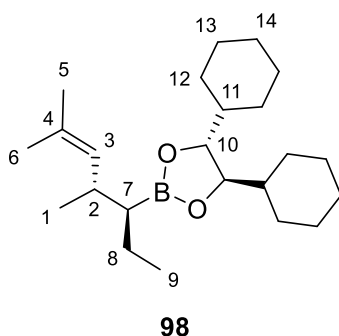
HRMS (CI): Verbindung **97** erwies sich als ungeeignet für exakte HRMS-Analyse.

Das Enantiomer (4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((1*S*,2*S*,*Z*)-1-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methylpent-3-en-1-yl)-1,3,2-dioxaborolan (ent-**97**) wurde mit der entsprechenden Prozedur unter Verwendung von (4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*R*,*Z*)-pent-3-en-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan ((*R*)-**42**) erhalten.

(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((3*S*,4*S*)-4,6-dimethylhept-5-en-3-yl)-1,3,2-dioxaborolan (**98**)

Gemäß **AAV3** wurden 1.03 g (3.23 mmol, 1.0 Äq.) **55** mit 0.35 mL (5.50 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH₂Cl₂, 1.36 mL (3.39 mmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 485 mg (3.56 mmol, 1.1 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Nach Variante B wurde als Nucleophilösung 3.44 mL (8.08 mmol, 2.5 Äq., 2.35 M in Et₂O) Ethylmagnesiumbromid bei –78 °C eingesetzt. Nach 24 h bei 0 °C wurde entsprechend aufgearbeitet und nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 97:3) das Produkt **98** (1.12 g, 3.11 mmol, 96% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (98) = 0.53 (Pentan/Et₂O 95:5)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 5.05 (d, *J* = 9.8 Hz, 1 H), 3.78–3.81 (m, 2 H, 10-H), 2.46 (dq, *J* = 9.6 Hz, 1 H, 2-H), 1.58–1.84 (m, 16 H, 5-H, 6-H, 12-H', 13-H', 14-H), 1.40 (dq, *J* = 14.0, 7.0 Hz, 2 H, 8-H), 0.96–1.33 (m, 13 H, 7-H, 11-H, 12-H, 13-H), 0.94 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, 1-H), 0.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H, 9-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 130.9 (d, C-3), 129.4 (s, C-4), 83.3 (d, C-10), 43.2 (d, C-11), 33.7 (d, C-2), 28.5 (t, C-12'), 27.8 (t, C-13'), 26.5 (t, C-14), 26.1 (t, C-12), 26.0 (t, C-13), 25.9 (q, C-5), 22.5 (t, C-8), 20.8 (q, C-1), 17.9 (q, C-6), 14.0 (q, C-9).

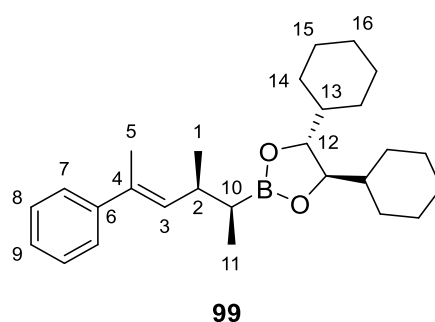
Das Signal von C-7 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +31.0$ [CHCl₃, c = 1.00]

(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((2*S*,3*S*,*E*)-3-methyl-5-phenylhex-4-en-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (99)

Gemäß **AAV3** wurden 268 mg (705 μmol, 1.0 Äq.) **57** mit 77 μL (1.20 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH₂Cl₂, 0.30 mL (740 μmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 101 mg (740 μmol, 1.05 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Nach Variante B wurde als Nukleophillösung 0.51 mL (1.41 mmol, 2.0 Äq., 2.75 M in THF) Methylmagnesiumbromid bei –78 °C eingesetzt. Nach 24 h bei 0 °C wurde entsprechend aufgearbeitet und nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 95:5) das Produkt **99** (156 mg, 351 μmol, 50% d. Th., Reinheit 92%, Verunreinigung (4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-methyl-1,3,2-dioxaborolane (*ent*-**2**)) als farbloses Öl erhalten.

R_f (99) = 0.47 (Pentan/Et₂O 95:5)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.36–7.41 (m, 2 H, 7-H), 7.26–7.31 (m, 2 H, 8-H), 7.16–7.21 (m, 1 H, 9-H), 5.75 (dd, *J* = 9.8, 1.3 Hz, 1 H, 3-H), 3.79–3.83 (m, 2 H, 12-H), 2.62 (dq, *J* = 9.8, 6.7 Hz, 1 H, 2-H), 2.04 (d, *J* = 1.2 Hz, 3 H, 5-H), 1.55–1.81 (m, 10 H, 14-H', 15-H', 16-H), 1.02–1.35 (m, 13 H, 10-H, 13-H, 14-H, 15-H), 1.06 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, 1-H), 1.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 3 H, 11-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 144.1 (s, C-4), 134.6 (d, C-3), 132.8 (s, C-6), 128.0 (d, C-8), 126.3 (d, C-9), 125.7 (d, C-7), 83.2 (d, C-12), 43.1 (d, C-13), 35.9 (d, C-2), 28.4 (t, C-14'), 27.4 (t, C-15'), 26.4 (t, C-16), 26.0 (t, C-14), 25.9 (t, C-15), 19.9 (q, C-1), 15.8 (q, C-5), 14.0 (q, C-11).

Das Signal von C-10 liegt im Rauschen des Spektrums.

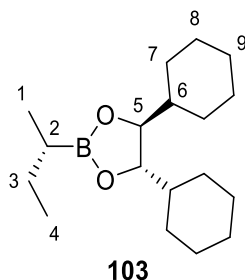
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +58.4$ [CHCl₃, c = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₇ H ₄₂ BO ₂ [M+H] ⁺	409.3272	409.3280

(4*S*,5*S*)-2-((*S*)-*sec*-Butyl)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (103)

Gemäß **AAV3** wurden 5.96 g (23.8 mmol, 1.0 Äq.) **2** mit 2.61 mL (40.5 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH₂Cl₂, 10.0 mL (25.0 mmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 3.41 g (25.0 mmol, 1.05 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Nach Variante B wurde als Nukleophillösung 15.9 mL (47.6 mmol, 3.0 Äq., 3.0 M in Et₂O) Ethylmagnesiumbromid bei –78 °C eingesetzt. Nach 48 h bei Raumtemperatur wurde nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 95:5) das Produkt **103** (6.55 g, 22.4 mmol, 94% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (**103**) = 0.57 (Pentan/Et₂O 95:5)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 3.81–3.86 (m, 2 H, 5-H), 1.55–1.81 (m, 10 H, 7-H', 8-H', 9-H), 1.44–1.53 (m, 1 H, 2-H), 1.01–1.38 (m, 14 H, 3-H, 6-H, 7-H, 8-H), 0.97–1.00 (m, 3 H, 1-H), 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H, 4-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 83.1 (d, C-5), 43.1 (d, C-6), 28.3 (t, C-7'), 27.4 (t, C-8'), 26.5 (t, C-9), 26.2 (t, C-3), 26.0 (t, C-7), 25.9 (t, C-8), 15.4 (q, C-1), 13.4 (q, C-4).

Das Signal von C-2 liegt im Rauschen des Spektrums.

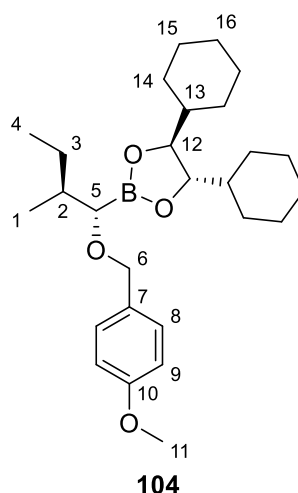
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -46.5$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₈ H ₃₃ BO ₂ [M] ⁺	292.2574	292.2582

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((1*S*,2*S*)-1-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methylbutyl)-1,3,2-dioxaborolan (104)

Gemäß **AAV3** wurden 6.10 g (19.4 mmol, 1.0 Äq.) **103** mit 2.12 mL (33.0 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH₂Cl₂, 8.15 mL (20.4 mmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 5.42 g (39.8 mmol, 2.05 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Zur Herstellung der Nucleophilösung wurden 1.16 g (29.1 mmol, 1.5 Äq., 60% Suspension in Mineralöl) NaH in 42 mL abs. DMSO und 14 mL abs. THF vorgelegt und mit 3.86 mL (4.29 g, 34.5 mmol, 1.6 Äq.) 4-Methoxyphenylmethanol versetzt. Die Nucleophilösung wurde ebenfalls über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Variante B wurde die Nucleophilösung bei 0 °C zugegeben. Nach 24 h bei Raumtemperatur wurde entsprechend aufgearbeitet und nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 95:5–9:1) das Produkt **104** (6.86 g, 15.5 mmol, 80% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (**104**) = 0.23 (Pentan/Et₂O 9:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.25–7.30 (m, 2 H, 8-H), 6.83–6.87 (m, 2 H, 9-H), 4.53 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H, 6-H'), 4.38 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H, 6-H), 3.87–3.91 (m, 2 H, 12-H), 3.80 (s, 3 H, 11-H), 3.16 (d, *J* = 5.7 Hz, 1 H, 5-H), 1.58–1.81 (m, 11 H, 2-H, 14-H', 15-H', 16-H), 1.50–1.56 (m, 1 H, 3-H'), 1.28–1.36 (m, 2 H, 13-H), 0.98–1.26 (m, 10 H, 14-H, 15-H), 0.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, 1-H), 0.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H, 4-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 158.9 (s, C-10), 131.6 (s, C-7), 129.3 (d, C-8), 113.5 (d, C-9), 83.7 (d, C-12), 72.3 (t, C-6), 55.2 (q, C-11), 43.0 (d, C-13), 37.3 (d, C-2), 28.4 (t, C-14'), 27.5 (t, C-15'), 26.5 (t, C-3), 26.4 (t, C-16), 26.0 (t, C-14), 25.9 (t, C-15), 16.4 (q, C-1), 12.0 (q, C-4).

Das Signal von C-5 liegt im Rauschen des Spektrums.

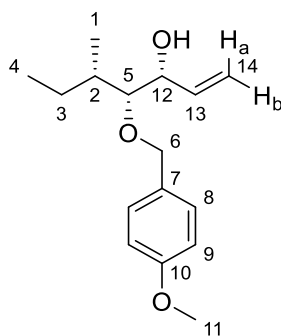
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -19.2$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₇ H ₄₄ BO ₄ [M+H] ⁺	443.3327	443.3347

(3*R*,4*R*,5*S*)-4-((4-Methoxybenzyl)oxy)-5-methylhept-1-en-3-ol (105)

300 mg (591 μmol, 1.0 Äq.) **30** wurden in 1.5 mL THF vorgelegt und bei 0 °C mit 118 mg (2.95 mmol, 5.0 Äq.) NaOH in 1.50 mL H₂O und 274 μL (2.95 mmol, 5.0 Äq., 33% in H₂O) H₂O₂ versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 1 h gerührt. Nach Verdünnen mit ges. NaCl-Lösung wurde mit Et₂O (x2) extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Die org. Phase wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt, mit 38.9 mg (650 μmol, 1.1 Äq.) Methylboronsäure versetzt und für 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO₂, Pentan/Et₂O 7:3), wodurch das Produkt **105** (152 mg, 575 μmol, 97% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (105) = 0.32 (Pentan/Et₂O 6:4)

**105**

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.24–7.29 (m, 2 H, 8-H), 6.86–6.90 (m, 2 H, 9-H), 5.88 (ddd, $J = 17.2, 10.6, 6.3$ Hz, 1 H, 13-H), 5.35 (dt, $J = 17.1, 1.5$ Hz, 1 H, 14-H_a), 5.20 (dt, $J = 10.4, 1.4$ Hz, 14-H_b), 4.60 (d, $J = 10.7$ Hz, 1 H, 6-H'), 4.55 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H, 6-H), 4.10–4.16 (m, 1 H, 12-H), 3.80 (s, 3 H, 11-H), 3.24 (dd, $J = 5.8, 3.9$ Hz, 1 H, 5-H), 2.50 (d, $J = 5.0$ Hz, 1 H, O-H), 1.61–1.69 (m, 1 H, 2-H), 1.50–1.59 (m, 1 H, 3-H'), 1.26–1.35 (m, 1 H, 3-H), 0.95 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H, 1-H), 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H, 4-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 159.3 (s, C-10), 138.6 (d, C-13), 130.6 (s, C-7), 129.4 (d, C-8), 116.4 (t, C-14), 113.9 (d, C-9), 85.6 (d, C-5), 74.7 (t, C-6), 73.4 (d, C-12), 55.3 (q, C-11), 36.9 (d, C-2), 27.0 (t, C-3), 14.2 (q, C-1), 11.9 (q, C-4).

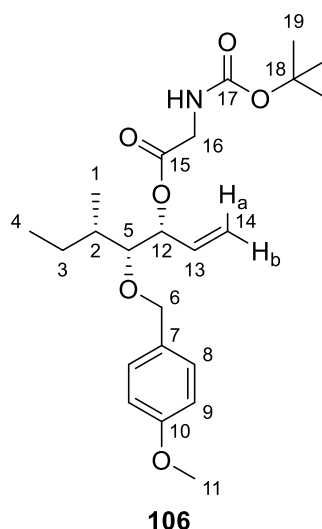
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -13.1$ [CHCl₃, $c = 1.00$]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₆ H ₂₅ O ₃ [M+H] ⁺	265.1798	265.1785

(3R,4R,5S)-4-((4-Methoxybenzyl)oxy)-5-methylhept-1-en-3-yl (tert-butoxycarbonyl)glycinat (106)

83.0 mg (314 μmol, 1.0 Äq.) **105** und 55.0 mg (314 μmol, 1.0 Äq.) *N*-Boc-Glycin wurden in 3.1 mL abs. CH₂Cl₂ gelöst und bei 0 °C mit 7.7 mg (63 μmol, 0.2 Äq.) 4-DMAP und 78.0 mg (377 μmol, 1.2 Äq.) DCC versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, anschließend über Celite filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO₂, Pentan/Et₂O 1:1), wodurch das Produkt **106** (128 mg, 304 μmol, 97% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (106) = 0.36 (Pentan/Et₂O 1:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.22–7.25 (m, 2 H, 8-H), 6.85–6.89 (m, 2 H, 9-H), 5.80 (ddd, $J = 17.3, 10.5, 7.3$ Hz, 1 H, 13-H), 5.48 (t, $J = 7.1$ Hz, 12-H), 5.36 (dt, $J = 17.3, 1.3$ Hz, 1 H, 14-H_a), 5.26 (dt, $J = 10.7, 1.0$ Hz, 1 H, 14-H_b), 4.92 (bs, 1 H, N-H), 4.62 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H, 6-H'), 4.53 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H, 6-H), 3.92 (dd, $J = 18.3, 5.4$ Hz, 1 H, 16-H'), 3.81–3.85 (m, 1 H, 16-H), 3.80 (s, 3 H, 11-H), 3.42 (dd, $J = 7.3, 3.8$ Hz, 1 H, 5-H), 1.52–1.57 (m, 1 H, 2-H), 1.44 (s, 9 H, 19-H), 1.21–1.33 (m, 2 H, 3-H), 0.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, 1-H), 0.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H, 4-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 163.5 (s, C-15), 159.1 (s, C-17), 133.2 (d, C-13), 130.9 (s, C-7), 129.0 (d, C-8), 119.0 (t, C-14), 113.7 (d, C-9), 83.0 (d, C-5), 79.9 (s, C-18), 77.9 (d, C-12), 74.6 (t, C-6), 55.3 (q, C-11), 42.7 (t, C-16), 36.4 (d, C-2), 28.3 (q, C-19), 26.7 (t, C-3), 13.5 (q, C-1), 11.8 (q, C-4).

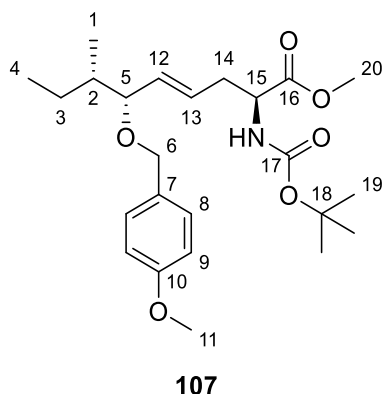
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +7.0$ [CHCl₃, $c = 1.00$]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₃ H ₃₄ NO ₆ [M-H] ⁺	420.2381	420.2381

Methyl (2*S*,6*R*,7*S*,*E*)-2-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-6-((4-methoxybenzyl)oxy)-7-methylnon-4-enoat (107**)**

Gemäß **AAV5** wurden 98.0 mg (232 μmol, 1.0 Äq.) **106** mit 99 μL (697 μmol, 3.0 Äq.) DIPA, 0.27 mL (674 μmol, 2.9 Äq.) *n*-BuLi und 38.0 mg (279 μmol, 1.2 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Zur Veresterung der erhaltenen Carbonsäure wurden 44 μL (697 μmol, 3.0 Äq.) MeI und 38.6 mg (279 μmol, 1.2 Äq.) K₂CO₃ eingesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde nach Säulenchromatographie (SiO₂, Pentan/Et₂O 1:1) das Produkt **107** (88.0 mg, 202 μmol, 87% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (107) = 0.40 (Pentan/Et₂O 1:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.21–7.25 (m, 2 H, 8-H), 6.84–6.87 (m, 2 H, 9-H), 5.46–5.50 (m, 2 H, 12-H, 13-H), 4.99 (bs, 1 H, N-H), 4.48 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H, 6-H'), 4.37 (bs, 1 H, 15-H), 4.23 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H, 6-H), 3.79 (s, 3 H, 11-H), 3.73 (s, 3 H, 20-H), 3.49 (t, *J* = 5.8 Hz, 1 H, 5-H), 2.62 (dt, *J* = 14.5, 5.0 Hz, 1 H, 14-H'), 2.48 (dt, *J* = 14.2, 5.7 Hz, 1 H, 14-H), 1.46–1.55 (m, 2 H, 2-H, 3-H'), 1.44 (s, 9 H, 19-H), 1.01–1.11 (m, 1 H, 3-H), 0.89 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H, 1-H), 0.84 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H, 4-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 172.5 (s, C-16), 159.2 (s, C-10), 155.1 (s, C-17), 134.4 (d, C-12), 131.3 (s, C-7), 129.2 (d, C-8), 127.3 (d, C-13), 113.8 (d, C-9), 83.3 (d, C-5), 80.0 (s, C-18), 69.9 (t, C-6), 55.3 (q, C-11), 53.4 (d, C-15), 52.2 (q, C-20), 39.8 (d, C-2), 35.5 (t, C-14), 28.4 (q, C-19), 25.3 (t, C-3), 14.9 (q, C-1), 11.6 (q, C-4).

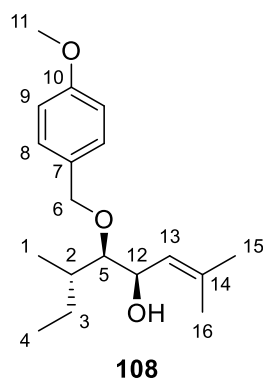
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +49.9$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₈ H ₃₈ NO ₆ [M+H] ⁺	436.2694	436.2688

(4*R*,5*R*,6*S*)-5-((4-Methoxybenzyl)oxy)-2,6-dimethyloct-2-en-4-ol (108)

556 mg (1.09 mmol, 1.0 Äq.) **56** wurden in 2.7 mL THF vorgelegt und bei 0 °C mit 218 mg (5.44 mmol, 5.0 Äq.) NaOH in 2.70 mL H₂O und 506 µL (5.44 mmol, 5.0 Äq., 33% in H₂O) H₂O₂ versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 1 h gerührt. Nach Verdünnen mit ges. NaCl-Lösung wurde mit Et₂O (x2) extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Die org. Phase wurde am Rotationsverdampfer eingengt, mit 71.7 mg (1.20 mmol, 1.1 Äq.) Methylboronsäure versetzt und für 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO₂, Pentan/Et₂O 75:25), wodurch das Produkt **108** (296 mg, 1.01 mmol, 93% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (108) = 0.15 (Pentan/Et₂O 75:25)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.27–7.31 (m, 2 H, 8-H), 6.87–6.91 (m, 2 H, 9-H), 5.14 (dq, *J* = 9.1, 1.3 Hz, 1 H, 13-H), 4.66 (d, *J* = 10.7 Hz, 1 H, 6-H'), 4.55 (d, *J* = 10.7 Hz, 1 H, 6-H), 4.33 (dd, *J* = 8.8, 7.6 Hz, 1 H, 12-H), 3.81 (s, 3 H, 11-H), 3.25 (dd, *J* = 7.6, 2.5 Hz, 1 H, 5-H), 1.75 (d, *J* = 1.3 Hz, 3 H, 15-H), 1.70 (d, *J* = 1.3 Hz, 3 H, 16-H), 1.49–1.57 (m, 2 H, 2-H, 3-H'), 1.29–1.36 (m, 1 H, 3-H), 0.90–0.94 (m, 6 H, 1-H, 4-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 159.2 (s, C-10), 137.0 (s, C-14), 130.8 (s, C-7), 129.3 (d, C-8), 124.6 (d, C-13), 113.9 (d, C-9), 86.6 (d, C-5), 74.8 (t, C-6), 69.3 (d, C-12), 55.3 (q, C-11), 36.7 (d, C-2), 27.6 (t, C-3), 26.0 (q, C-15), 18.5 (q, C-16), 14.1 (q, C-1), 12.2 (q, C-4).

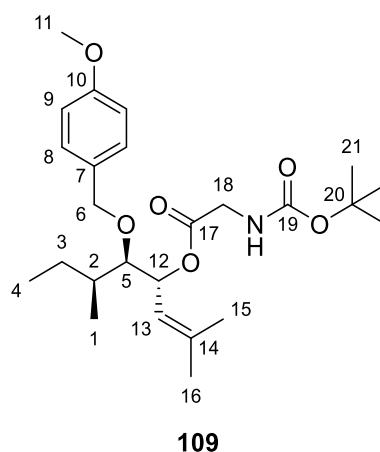
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -33.8$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₈ H ₂₉ O ₃ [M+H] ⁺	293.2111	293.2095

(4*R*,5*R*,6*S*)-5-((4-Methoxybenzyl)oxy)-2,6-dimethyloct-2-en-4-yl (tert-butoxycarbonyl)glycinat (109)

270 mg (923 μmol, 1.0 Äq.) **108** und 170 mg (969 μmol, 1.05 Äq.) *N*-Boc-Glycin wurden in 9.2 mL abs. CH₂Cl₂ gelöst und bei 0 °C mit 23.0 mg (185 μmol, 0.2 Äq.) 4-DMAP und 229 mg (1.11 mmol, 1.2 Äq.) DCC versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, anschließend über Celite filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO₂, Pentan/Et₂O 6:4), wodurch das Produkt **109** (403 mg, 896 μmol, 97% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (109) = 0.31 (Pentan/Et₂O 6:4)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.22–7.25 (m, 2 H, 8-H), 6.85–6.88 (m, 2 H, 9-H), 5.70 (dd, *J* = 9.8, 8.5 Hz, 1 H, 12-H), 5.05 (d, *J* = 9.8 Hz, 1 H, 13-H), 4.93 (bs, 1 H, N-H), 4.62 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H, 6-H'), 4.52 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H, 6-H), 3.89 (dd, *J* = 18.3, 5.0 Hz, 1 H, 18-H'), 3.74–3.81 (m, 4 H, 11-H, 18-H), 3.43 (dd, *J* = 7.9, 2.5 Hz, 1 H, 5-H), 1.80 (s, 3 H, 15-H), 1.74 (d, *J* = 0.9 Hz, 3 H, 16-H), 1.44–1.49 (m, 1 H, 2-H), 1.43 (s, 9 H, 21-H), 1.23–1.32 (m, 2 H, 3-H), 0.86–0.90 (m, 6 H, 1-H, 4-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 169.5 (s, C-17), 159.0 (s, C-10), 155.5 (s, C-19), 139.6 (s, C-14), 131.1 (s, C-7), 129.0 (d, C-8), 120.3 (d, C-13), 113.7 (d, C-9), 83.3 (d, C-5), 79.7 (s, C-20), 75.3 (d, C-12), 74.8 (t, C-6), 55.3 (q, C-11), 42.6 (t, C-18), 36.6 (d, C-2), 28.3 (q, C-21), 27.1 (t, C-3), 26.0 (q, C-16), 18.7 (q, C-15), 13.6 (q, C-1), 11.9 (q, C-4).

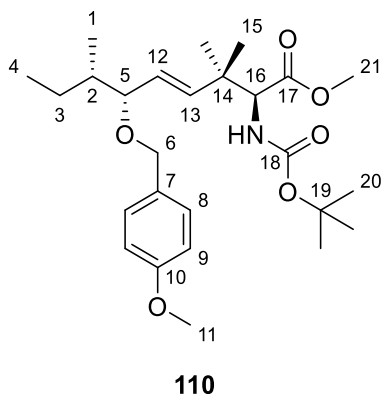
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +11.5$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₅ H ₃₉ NO ₆ [M] ⁺	449.2777	449.2785

Methyl (2*S*,6*R*,7*S*,*E*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-6-((4-methoxybenzyl)oxy)-3,3,7-trimethylnon-4-enoat (**110**)

Gemäß **AAV5** wurden 262 mg (583 μmol, 1.0 Äq.) **109** mit 249 μL (1.75 mmol, 3.0 Äq.) DIPA, 0.68 mL (1.69 mmol, 2.9 Äq.) *n*-BuLi und 95.0 mg (699 μmol, 1.2 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Zur Veresterung der erhaltenen Carbonsäure wurden 109 μL (1.75 mmol, 3.0 Äq.) Mel und 97.0 mg (699 μmol, 1.2 Äq.) K₂CO₃ eingesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde nach Säulenchromatographie (SiO₂, Pentan/Et₂O 7:3) das Produkt **110** (251 mg, 541 μmol, 93% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (**110**) = 0.25 (Pentan/Et₂O 7:3)



¹H-NMR (500 MHz, dms_o-d₆, 373 K): 7.20–7.24 (m, 2 H, 8-H), 6.87–6.91 (m, 2 H, 9-H), 6.21 (d, *J* = 6.7 Hz, 1 H, N-H), 5.69 (dd, *J* = 15.9, 0.8 Hz, 1 H, 13-H), 5.36 (dd, *J* = 15.9, 7.6 Hz, 1 H, 12-H), 4.43 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H, 6-H'), 4.22 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H, 6-H), 4.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H, 16-H), 3.76 (s, 3 H, 11-H), 3.63 (s, 3 H, 21-H), 3.56 (dd, *J* = 7.5, 5.3 Hz, 1 H, 5-H), 1.44–1.54 (m, 2 H, 2-H, 3-H'), 1.39 (s, 9 H, 20-H), 1.04–1.13 (m, 7 H, 3-H', 15-H, 15-H'), 0.87 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, 1-H), 0.84 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H, 4-H).

¹³C-NMR (125 MHz, dms_o-d₆): 171.4 (s, C-17), 158.5 (s, C-10), 155.5 (s, C-18), 140.0 (d, C-13), 130.9 (s, C-7), 129.1 (d, C-8), 126.8 (d, C-12), 113.5 (d, C-9), 82.6 (d, C-5), 78.4 (s, C-19), 68.6 (t, C-6), 61.6 (d, C-16), 55.0 (q, C-11), 51.4 (q, C-21), 38.8 (d, C-2), 28.1 (q, C-20), 24.8 (t, C-3), 24.3 (q, C-15), 23.9 (q, C-15'), 14.8 (q, C-1), 11.4 (q, C-4).

Das Signal von C-14 liegt im Rauschen des Spektrums.

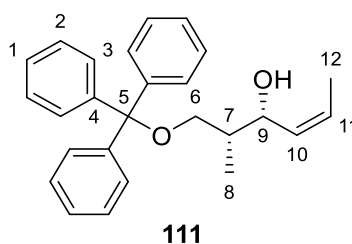
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +30.4$ [CHCl₃, c = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₆ H ₄₂ NO ₆ [M+H] ⁺	464.3007	464.2995

(2*R*,3*R*,*Z*)-2-Methyl-1-(trityloxy)hex-4-en-3-ol (111)

760 mg (1.29 mmol, 1.0 Äq.) **21** wurden in 3.2 mL THF vorgelegt und bei 0 °C mit 257 mg (6.43 mmol, 5.0 Äq.) NaOH in 3.2 mL H₂O und 597 µL (6.43 mmol, 5.0 Äq., 33% in H₂O) H₂O₂ versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 1 h gerührt. Nach Verdünnen mit ges. NaCl-Lösung wurde mit Et₂O (x2) extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Die org. Phase wurde am Rotationsverdampfer eingengt, mit 85.0 mg (1.42 mmol, 1.1 Äq.) Methylboronsäure versetzt und für 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (C-18-SiO₂, MeCN/H₂O), wodurch das Produkt **111** (451 mg, 1.21 mmol, 94% d. Th., *Z/E* 90:10) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (111) = 0.25 (Pentan/Et₂O 7:3)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.41–7.45 (m, 6 H, 3-H), 7.26–7.31 (m, 6 H, 2-H), 7.19–7.24 (m, 3 H, 1-H), 5.55–5.64 (m, 0.10/1.00 H, 11-H [*E*-**111**]), 5.46–5.54 (m, 0.90/1.00 H, 11-H [*Z*-**111**]), 5.35 (ddd, *J* = 10.7, 9.0, 1.7 Hz, 1 H, 10-H), 4.55 (dd, *J* = 8.5, 3.8 Hz, 0.90/1.00 H, 9-H [*Z*-**111**]), 4.14 (bs, 0.10/1.00 H, 9-H [*E*-**111**]), 3.11–3.19 (m, 2 H, 6-H), 2.19 (bs, 1 H, O-H), 1.93–1.99 (m, 1 H, 7-H), 1.62 (dd, *J* = 6.9, 1.9 Hz, 3 H, 12-H), 0.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 2.70/3.00 H, 8-H [*Z*-**111**]), 0.89 (d, *J* = 7.3 Hz, 0.30/3.00 H, 8-H [*E*-**111**]).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 144.2 (s, C-4), 131.6 (d, C-10), 128.8 (d, C-3), 127.8 (d, C-2), 127.0 (d, C-1), 126.3 (d, C-11), 87.2 (s, C-5), 69.6 (d, C-9), 66.5 (t, C-6), 39.7 (d, C-7), 13.3 (q, C-12), 12.1 (q, C-8).

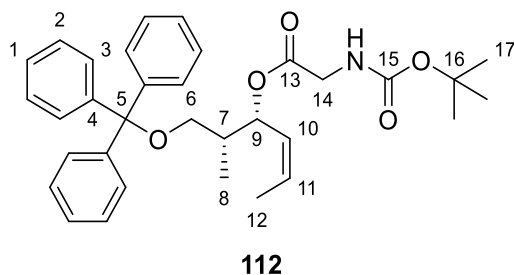
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -16.9$ [CHCl₃, c = 1.00]

HRMS (CI): Verbindung **111** erwies sich als ungeeignet für exakte HRMS-Analyse.

(2*R*,3*R*,*Z*)-2-Methyl-1-(trityloxy)hex-4-en-3-yl (*tert*-butoxycarbonyl)glycinat (112)

320 mg (859 µmol, 1.0 Äq.) **111** und 158 mg (902 µmol, 1.05 Äq.) *N*-Boc-Glycin wurden in 8.6 mL abs. CH₂Cl₂ gelöst und bei 0 °C mit 20.1 mg (172 µmol, 0.2 Äq.) 4-DMAP und 213 mg (1.03 mmol, 1.2 Äq.) DCC versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, anschließend über Celite filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (C-18-SiO₂, MeCN/H₂O), wodurch das Produkt **112** (433 mg, 817 µmol, 95% d. Th., *Z/E* 90:10) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (**112**) = 0.48 (Pentan/Et₂O 1:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.39–7.43 (m, 6 H, 3-H), 7.25–7.30 (m, 6 H, 2-H), 7.19–7.23 (m, 3 H, 1-H), 5.77 (dd, *J* = 9.1, 5.4 Hz, 1 H, 9-H), 5.58 (dq, *J* = 11.0, 6.9, 0.9 Hz, 1 H, 11-H), 5.26 (ddq, *J* = 11.0, 9.3, 1.6 Hz, 1 H, 10-H), 4.85 (bs, 1 H, N-H), 3.68–3.79 (m, 2 H, 14-H), 3.05 (dd, *J* = 9.1, 6.6 Hz, 1 H, 6-H'), 2.99 (dd, *J* = 9.1, 6.0 Hz, 1 H, 6-H), 1.97–2.03 (m, 1 H, 7-H), 1.70 (dd, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 3 H, 12-H), 1.44 (s, 9 H, 17-H), 0.96 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, 8-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 144.2 (s, C-4), 128.8 (d, C-3), 128.0 (d, C-11), 127.7 (d, C-2), 127.2 (d, C-10), 126.9 (d, C-1), 86.6 (s, C-5), 72.3 (d, C-9), 64.5 (t, C-6), 40.4 (t, C-14), 38.5 (d, C-7), 28.3 (q, C-17), 13.4 (q, C-12), 12.5 (q, C-8).

Die Signale von C-13, C-15 und C-16 liegen im Rauschen des Spektrums.

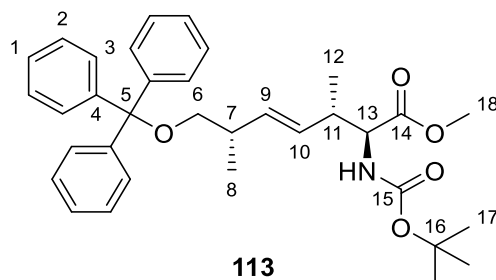
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +2.4$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₃ H ₄₀ NO ₅ [M+H] ⁺	530.2901	530.2909

Methyl (2*S*,3*S*,6*S*,*E*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3,6-dimethyl-7-(trityloxy)hept-4-enoat (**113**)

Gemäß **AAV5** wurden 355 mg (670 μmol, 1.0 Äq.) **112** mit 287 μL (2.01 mmol, 3.0 Äq.) DIPA, 0.78 mL (1.94 mmol, 2.9 Äq.) *n*-BuLi und 110 mg (804 μmol, 1.2 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Zur Veresterung der erhaltenen Carbonsäure wurden 126 μL (2.01 mmol, 3.0 Äq.) MeI und 111 mg (804 μmol, 1.2 Äq.) K₂CO₃ eingesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde nach Säulenchromatographie (C-18-SiO₂, MeCN/H₂O) das Produkt **113** (332 mg, 611 μmol, 91% d. Th., *d.r.* 88:12) als farbloses Öl erhalten.

R_f (**113**) = 0.60 (Pentan/Et₂O 7:3)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.40–7.45 (m, 6 H, 3-H), 7.25–7.30 (m, 6 H, 2-H), 7.18–7.23 (m, 3 H, 1-H), 5.47 (dd, *J* = 15.4, 6.9 Hz, 1 H, 9-H), 5.27 (dd, *J* = 15.4, 7.6 Hz, 1 H, 10-H), 4.85 (bs, 1 H, N-H), 4.23 (bs, 1 H, 13-H), 3.63 (s, 3 H, 18-H), 2.98 (dd, *J* = 8.5, 6.3 Hz, 1 H, 6-H'), 2.93 (dd, *J* = 8.8, 6.3 Hz, 1 H, 6-H), 2.63–2.73 (m, 0.88/1.00 H, 11-H [**113**-DS₁]), 2.48–2.55 (m, 0.12/1.00 H, 11-H [**113**-DS₂]), 2.39 (dt, *J* = 13.2, 6.6 Hz, 1 H, 7-H), 1.41 (s, 9 H, 17-H), 1.04 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, 12-H), 1.00 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, 8-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 172.3 (s, C-14), 144.5 (s, C-4), 135.7 (d, C-9), 129.1 (d, C-10), 128.9 (d, C-3), 127.7 (d, C-2), 126.9 (d, C-1), 86.4 (s, C-5), 68.2 (t, C-6), 58.3 (d, C-13), 51.8 (q, C-18), 39.4 (d, C-11), 37.3 (d, C-7), 28.3 (q, C-17), 17.3 (q, C-8), 16.8 (q, C-12).

Die Signale von C-15 und C-16 liegen im Rauschen des Spektrums.

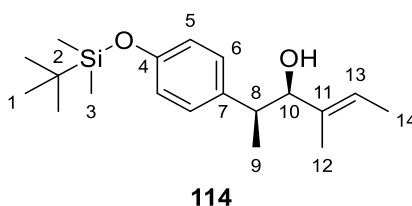
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +2.5$ [CHCl₃, c = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₄ H ₄₂ NO ₅ [M+H] ⁺	544.3057	544.3062

(2S,3R,E)-2-(4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-4-methylhex-4-en-3-ol (114)

410 mg (761 μmol, 1.0 Äq.) **54** wurden in 1.9 mL THF vorgelegt und bei 0 °C mit 152 mg (3.81 mmol, 5.0 Äq.) NaOH in 1.9 mL H₂O und 353 μL (3.81 mmol, 5.0 Äq., 33% in H₂O) H₂O₂ versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 1 h gerührt. Nach Verdünnen mit ges. NaCl-Lösung wurde mit Et₂O (x2) extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Die org. Phase wurde am Rotationsverdampfer eingeengt, mit 50.0 mg (837 μmol, 1.1 Äq.) Methylboronsäure versetzt und für 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO₂, Pentan/Et₂O 85:15), wodurch das Produkt **114** (225 mg, 702 μmol, 92% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (**114**) = 0.26 (Pentan/Et₂O 75:25)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.00–7.03 (m, 2 H, 6-H), 6.72–6.75 (m, 2 H, 5-H), 5.31 (qt, *J* = 6.7, 1.0 Hz, 1 H, 13-H), 4.02 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H, 10-H), 2.87 (quint, *J* = 7.0 Hz, 1 H, 8-H), 1.52 (d, *J* = 0.9 Hz, 3 H, 14-H), 1.47 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, 12-H), 1.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, 9-H), 0.97 (s, 9 H, 1-H), 0.17 (s, 6 H, 3-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 153.9 (s, C-4), 137.2 (s, C-7), 136.1 (s, C-11), 128.5 (d, C-6), 121.3 (d, C-13), 119.7 (d, C-5), 82.2 (d, C-10), 42.7 (d, C-8), 25.7 (q, C-1), 18.2 (s, C-2), 16.4 (q, C-9), 12.9 (q, C-12), 12.1 (q, C-14), –4.4 (q, C-3).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +0.2$ [CHCl₃, c = 1.00]

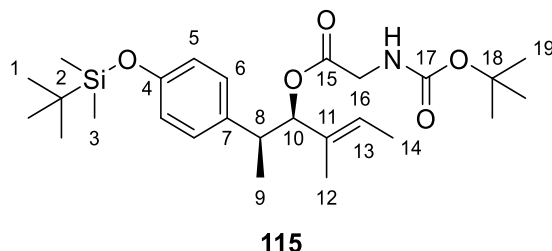
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₉ H ₂₃ O ₂ Si[M+H] ⁺	321.2244	321.2241

(2S,3R,E)-2-(4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-4-methylhex-4-en-3-yl (*tert*-butoxycarbonyl) glycinate (115)

202 mg (630 μmol, 1.0 Äq.) **114** und 116 mg (662 μmol, 1.05 Äq.) *N*-Boc-Glycin wurden in 6.6 mL abs. CH₂Cl₂ gelöst und bei 0 °C mit 15.0 mg (126 μmol, 0.2 Äq.) 4-DMAP und 156 mg (756 μmol, 1.2 Äq.) DCC versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, anschließend über

Celite filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (C-18-SiO₂, MeCN/H₂O), wodurch das Produkt **115** (287 mg, 601 μmol, 95% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (**115**) = 0.32 (Pentan/Et₂O 75:25)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 6.96–7.00 (m, 2 H, 6-H), 6.71–6.74 (m, 2 H, 5-H), 5.19–5.29 (m, 2 H, 10-H, 13-H), 4.98 (bs, 1 H, N-H), 3.87–3.98 (m, 2 H, 16-H), 3.00 (dq, $J = 8.8, 6.9$ Hz, 1 H, 8-H), 1.44–1.47 (m, 12 H, 12-H, 19-H), 1.40 (d, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, 9-H), 0.96 (s, 9 H, 1-H), 0.17 (s, 6 H, 3-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 169.6 (s, C-15), 155.6 (s, C-17), 154.1 (s, C-4), 135.6 (s, C-7), 131.9 (s, C-11), 128.6 (d, C-6), 124.5 (d, C-13), 119.8 (d, C-5), 85.0 (d, C-10), 79.9 (s, C-18), 42.5 (t, C-16), 41.4 (d, C-8), 28.3 (q, C-19), 25.7 (q, C-1), 18.2 (s, C-2), 17.7 (q, C-9), 12.9 (q, C-14), 12.0 (q, C-12), –4.5 (q, C-3).

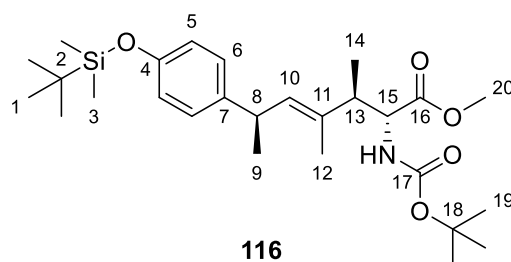
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +19.2$ [CHCl₃, $c = 1.00$]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₆ H ₄₄ NO ₅ Si[M+H] ⁺	478.2983	478.2991

Methyl (2R,3R,6R,E)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-6-(4-((tert-butylidimethylsilyl)oxy)phenyl)-3,4-dimethylhept-4-enoat (**116**)

Gemäß **AAV5** wurden 62.0 mg (130 μmol, 1.0 Äq.) **115** mit 55.5 μL (389 μmol, 3.0 Äq.) DIPA, 0.15 mL (376 μmol, 2.9 Äq.) *n*-BuLi und 21.2 mg (156 μmol, 1.2 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Zur Veresterung der erhaltenen Carbonsäure wurden 24.4 μL (389 μmol, 3.0 Äq.) MeI und 21.5 mg (156 μmol, 1.2 Äq.) K₂CO₃ eingesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde nach Säulenchromatographie (C-18-SiO₂, MeCN/H₂O) das Produkt **116** (60.0 mg, 122 μmol, 94% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (**116**) = 0.61 (Pentan/Et₂O 7:3)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 373 K): 7.05–7.10 (m, 2 H, 6-H), 6.71–6.76 (m, 2 H, 5-H), 6.55 (bs, 1 H, N-H), 5.27 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H, 10-H), 4.09 (t, $J = 8.7$ Hz, 1 H, 15-H), 3.54–3.62 (m, 4 H, 8-H, 20-H), 2.45–2.49 (m, 1 H, 13-H), 1.62 (d, $J = 1.2$ Hz, 3 H, 12-H), 1.39 (s, 9 H, 19-H), 1.20 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H, 9-H), 1.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, 14-H), 0.97 (s, 9 H, 1-H), 0.18 (s, 6 H, 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6): 172.6 (s, C-16), 155.6 (s, C-17), 153.0 (s, C-4), 139.0 (s, C-11), 133.9 (s, C-7), 132.0 (d, C-10), 127.7 (d, C-6), 119.5 (d, C-5), 78.2 (s, C-18), 57.6 (d, C-15), 51.3 (q, C-20), 44.1 (d, C-13), 36.1 (d, C-8), 28.2 (q, C-19), 25.6 (q, C-1), 22.4 (q, C-9), 17.9 (s, C-2), 15.4 (q, C-14), 12.7 (q, C-12).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -49.9$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

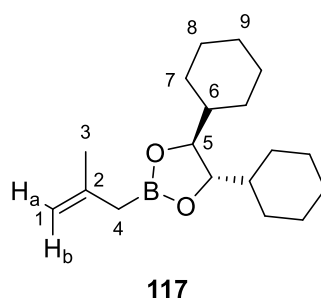
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{NO}_5\text{Si}[\text{M}]^+$	491.3062	491.3043

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-(2-methylallyl)-1,3,2-dioxaborolan (117)

Zur Herstellung der Nucleophilösung wurden 18.2 g (750 mmol, 15 Äq.) Magnesiumspäne in 70 mL abs. THF vorgelegt und bei 0 °C mit einer Lösung von 4.89 mL (4.53 g, 50.0 mmol, 1.0 Äq.) 3-Chlor-2-methylprop-1-en in 70 mL abs. THF versetzt und unter Erwärmung auf Raumtemperatur für 4 h gerührt. Die Magnesiumspäne wurden zur Aktivierung für 24 h unter N_2 -Atmosphäre trocken vorgerührt.

Eine Lösung von 4.62 g (15.7 mmol, 1.0 Äq.) (4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-isopropoxy-1,3,2-dioxaborolan^[198] (**155**) in 63 mL abs. THF wurde auf -78 °C gekühlt, mit 49.4 mL (17.3 mmol, 1.1 Äq., 0.35 M in THF) der zuvor hergestellten Nucleophilösung versetzt und unter Erwärmung auf Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit ges. NH_4Cl -Lösung versetzt, mit Pentan extrahiert (x2) und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , Pentan/ Et_2O 95:5) gereinigt. Das Produkt **117** (4.15 g, 14.3 mmol, 91% d. Th.) wurde als farbloses Öl erhalten.

R_f (**117**) = 0.51 (Pentan/ Et_2O 95:5)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 4.65-4.69 (m, 2 H, 1- H_a , 1- H_b), 3.84-3.87 (m, 2 H, 5-H), 1.56-1.81 (m, 15 H, 3-H, 4-H, 7- H' , 8- H' , 9-H), 1.30-1.38 (m, 2 H, 6-H), 0.91-1.26 (m, 10 H, 7-H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 143.1 (s, C-2), 110.0 (t, C-1), 83.4 (d, C-5), 43.0 (d, C-6), 28.3 (t, C-7'), 27.4 (t, C-8'), 26.5 (t, C-9), 26.0 (t, C-7), 25.9 (t, C-8), 24.5 (q, C-3).

Das Signal von C-4 liegt im Rauschen des Spektrums.

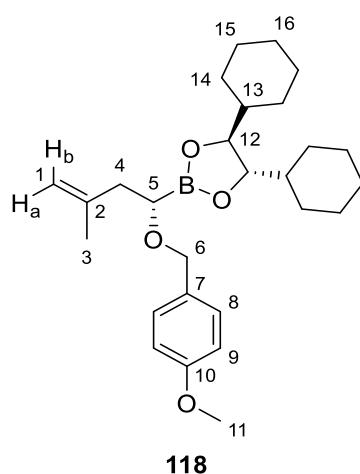
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -34.3$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{BO}_2[\text{M}+\text{H}]^+$	291.2490	291.2497

(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-2-((S)-1-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-methylbut-3-en-1-yl)-1,3,2-dioxaborolan (118)

Gemäß **AAV3** wurden 1.65 g (5.68 mmol, 1.0 Äq.) **117** mit 0.62 mL (9.66 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH₂Cl₂, 2.39 mL (5.97 mmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 1.59 g (11.7 mmol, 2.05 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Zur Herstellung der Nukleophillösung wurden 341 mg (8.53 mmol, 1.50 Äq., 60% Suspension in Mineralöl) NaH in 15 mL abs. DMSO und 5 mL abs. THF vorgelegt und mit 1.13 mL (1.26 g, 9.1 mmol, 1.6 Äq.) 4-Methoxyphenylmethanol versetzt. Die Nukleophillösung wurde ebenfalls über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Variante B wurde die Nukleophillösung bei 0 °C zugegeben. Nach 24 h bei Raumtemperatur wurde entsprechend aufgearbeitet und nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 9:1–8:2) das Produkt **118** (2.06 g, 4.68 mmol, 82% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (118) = 0.53 (Pentan/Et₂O 7:3)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.25–7.29 (m, 2 H, 8-H), 6.83–6.87 (m, 2 H, 9-H), 4.78 (s, 1 H, 1-H_a), 4.77 (s, 1 H, 1-H_b), 4.52 (d, *J* = 11.3 Hz, 1 H, 6-H'), 4.44 (d, *J* = 11.3 Hz, 1 H, 6-H), 3.87–3.91 (m, 2 H, 12-H), 3.80 (s, 3 H, 11-H), 3.50 (dd, *J* = 8.2, 6.0 Hz, 1 H, 5-H), 2.44 (dd, *J* = 14.5, 8.2 Hz, 1 H, 4-H'), 2.36 (dd, *J* = 14.5, 6.0 Hz, 1 H, 4-H), 1.56–1.81 (m, 13 H, 3-H, 14-H', 15-H', 16-H), 0.92–1.37 (m, 12 H, 13-H, 14-H, 15-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 159.0 (s, C-19), 143.6 (s, C-2), 131.2 (s, C-7), 129.4 (d, C-8), 113.6 (d, C-9), 111.8 (t, C-1), 83.8 (d, C-12), 71.8 (t, C-6), 65.8 (d, C-5), 55.2 (q, C-11), 42.9 (d, C-13), 39.6 (t, C-4), 28.3 (t, C-14'), 27.5 (t, C-15'), 26.4 (t, C-16), 26.0 (t, C-14), 25.9 (t, C-15), 22.8 (q, C-3).

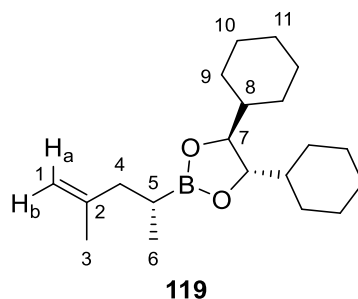
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -19.6$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₇ H ₄₂ BO ₄ [M+H] ⁺	441.3171	441.3165

(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-2-((R)-4-methylpent-4-en-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (119)

Gemäß **AAV3** wurden 1.80 g (6.20 mmol, 1.0 Äq.) **117** mit 0.68 mL (10.5 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH₂Cl₂, 2.60 mL (6.51 mmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 888 mg (6.51 mmol, 1.05 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Nach Variante B wurde als Nukleophillösung 4.86 mL (12.4 mmol, 2.0 Äq., 2.55 M in THF) Methylmagnesiumbromid bei –78 °C eingesetzt. Nach 24 h bei Raumtemperatur wurde entsprechend aufgearbeitet und nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 95:5) das Produkt **119** (1.76 g, 5.53 mmol, 89% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (**119**) = 0.59 (Pentan/Et₂O 95:5)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 4.65–4.73 (m, 2 H, 1-H_a, 1-H_b), 3.81–3.84 (m, 2 H, 7-H), 2.23 (dd, *J* = 14.2, 7.3 Hz, 1 H, 4-H'), 1.96 (dd, *J* = 14.2, 8.5 Hz, 1 H, 4-H), 1.58–1.80 (m, 13 H, 3-H, 9-H', 10-H', 11-H), 0.98–1.34 (m, 13 H, 5-H, 8-H, 9-H, 10-H), 0.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 3 H, 6-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 145.5 (s, C-2), 110.4 (t, C-1), 83.2 (d, C-7), 43.0 (d, C-8), 41.1 (t, C-4), 28.3 (t, C-9'), 27.4 (t, C-10'), 26.5 (t, C-11), 26.0 (t, C-9), 25.9 (t, C-10), 22.2 (q, C-3), 15.3 (q, C-6).

Das Signal von C-5 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -36.7$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

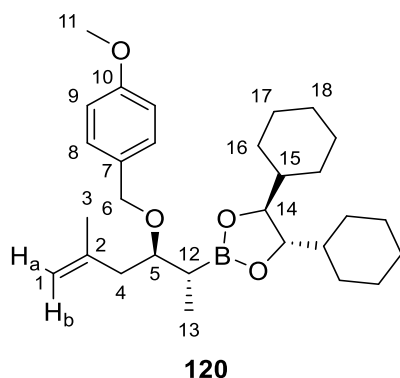
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₀ H ₃₆ BO ₂ [M+H] ⁺	319.2803	319.2808

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((2*R*,3*R*)-3-((4-methoxybenzyl)oxy)-5-methylhex-5-en-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (120**)**

Gemäß **AAV3** wurden 950 mg (2.16 mmol, 1.0 Äq.) **118** mit 0.24 mL (3.67 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH₂Cl₂, 0.91 mL (2.27 mmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 588 mg (4.31 mmol, 2.0 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Nach Variante A wurde nach Aufarbeitung der α-Chlorboronsäureester **120-Cl** (1.04 g, 2.12 mmol, 98% d. Th.) als farbloses Öl erhalten. Dieser wurde im nächsten Schritt direkt weiter umgesetzt.

Dazu wurde gemäß **AAV3** ein Teil des α-Chlorboronsäureesters **120-Cl** (919 mg, 1.88 mmol, 1.0 Äq.) mit 256 mg (1.88 mmol, 1.0 Äq.) ZnCl₂ und 1.88 mL (5.64 mmol, 3.0 Äq., 3.0 M in Et₂O) Methylmagnesiumchlorid umgesetzt. Die Zugabe der Nukleophillösung erfolgte bei –78 °C, die Reaktionslösung wurde für 24 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 9:1) das Produkt **120** (758 mg, 1.62 mmol, 86% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (**120**) = 0.37 (Pentan/Et₂O 9:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.23–7.27 (m, 2 H, 8-H), 6.83–6.86 (m, 2 H, 9-H), 4.76–4.79 (m, 2 H, 1-H_a, 1-H_b), 4.42–4.48 (m, 2 H, 6-H), 3.80–3.83 (m, 2 H, 14-H), 3.69 (dt, *J* = 7.3, 4.7 Hz, 1 H, 5-H), 2.34 (dd, *J* = 14.2, 7.6 Hz, 1 H, 4-H'), 2.25 (dd, *J* = 13.9, 4.7 Hz, 1 H, 4-H), 1.55–1.79 (m, 14 H, 3-H, 12-H, 16-H', 17-H', 18-H), 0.91–1.34 (m, 15 H, 13-H, 15-H, 16-H, 17-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 158.8 (s, C-10), 143.8 (s, C-2), 131.4 (s, C-7), 128.9 (d, C-8), 113.5 (d, C-9), 112.2 (t, C-1), 83.3 (d, C-14), 79.9 (d, C-5), 70.4 (t, C-6), 55.3 (q, C-11), 43.0 (d, C-15), 41.1 (t, C-4), 28.3 (t, C-16'), 27.5 (t, C-17'), 26.5 (t, C-18), 26.0 (t, C-16), 25.9 (t, C-17), 22.9 (q, C-3), 10.8 (q, C-13).

Das Signal von C-12 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -34.7$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₉ H ₄₆ BO ₄ [M+H] ⁺	469.3484	469.3493

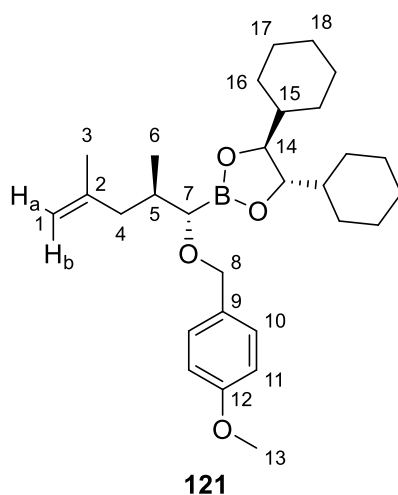
(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((1*S*,2*R*)-1-((4-methoxybenzyl)oxy)-2,4-dimethylpent-4-en-1-yl)-1,3,2-dioxaborolan (121)

Gemäß **AAV3** wurden 1.70 g (5.34 mmol, 1.0 Äq.) **119** mit 0.58 mL (9.08 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH₂Cl₂, 2.24 mL (5.61 mmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 764 mg (4.31 mmol, 1.05 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Nach Variante A wurde nach Aufarbeitung der α-Chlorboronsäureester **121-Cl** (1.95 g, 5.31 mmol, 99% d. Th.) als farbloses Öl erhalten. Dieser wurde im nächsten Schritt direkt weiter umgesetzt.

Zur Herstellung der Nucleophilösung wurden 164 mg (4.09 mmol, 1.5 Äq., 60% Suspension in Mineralöl) NaH in 6 mL abs. DMSO und 2 mL abs. THF vorgelegt und mit 0.54 mL (603 mg, 4.36 mmol, 1.6 Äq.) 4-Methoxyphenylmethanol versetzt. Die Nucleophilösung wurde ebenfalls über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Weiterhin wurde gemäß **AAV4** ein Teil des α-Chlorboronsäureesters **121-Cl** (1.00 g, 2.73 mmol, 1.0 Äq.) mit 390 mg (2.86 mmol, 1.0 Äq.) ZnCl₂ und der zuvor hergestellten Nucleophilösung umgesetzt. Die Zugabe der Nucleophilösung erfolgte bei 0 °C, die Reaktionslösung wurde für 24 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 95:5) das Produkt **121** (1.19 g, 2.54 mmol, 93% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (121) = 0.42 (Pentan/Et₂O 85:15)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.26–7.29 (m, 2 H, 10-H), 6.83–6.87 (m, 2 H, 11-H), 4.73 (bs, 1 H, 1-H_a), 4.67 (bs, 1 H, 1-H_b), 4.52 (d, *J* = 11.3 Hz, 1 H, 8-H'), 4.40 (d, *J* = 11.3 Hz, 1 H, 8-H), 3.87–3.91 (m, 2 H, 14-H), 3.80 (s, 3 H, 13-H), 3.12 (d, *J* = 6.3 Hz, 1 H, 7-H), 2.33 (dd, *J* = 13.6, 4.7 Hz, 1 H, 4-H'), 2.02–2.09 (m, 1 H, 5-H), 1.58–1.83 (m, 14 H, 3-H, 4-H, 16-H', 17-H', 18-H), 0.93–1.36 (m, 12 H, 15-H, 16-H, 17-H), 0.90 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, 6-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 158.9 (s, C-12), 144.7 (s, C-2), 131.4 (s, C-9), 129.3 (d, C-10), 113.5 (d, C-11), 111.5 (t, C-1), 83.7 (d, C-14), 72.3 (t, C-8), 55.2 (q, C-13), 43.0 (d, C-15), 42.2 (t, C-4), 33.0 (d, C-5), 28.4 (t, C-16'), 27.5 (t, C-17'), 26.4 (t, C-18), 26.0 (t, C-16), 25.9 (t, C-17), 22.2 (q, C-3), 16.4 (q, C-6).

Das Signal von C-7 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -15.4$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

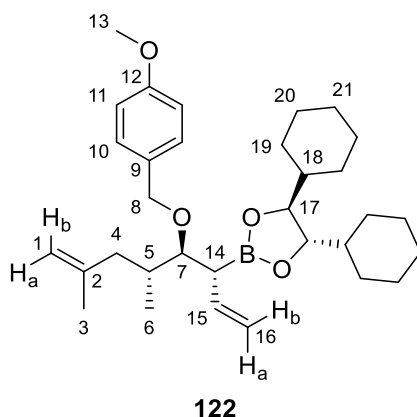
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₉ H ₄₆ BO ₄ [M+H] ⁺	469.3484	469.3479

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((3*R*,4*S*,5*R*)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)-5,7-dimethylocta-1,7-dien-3-yl)-1,3,2-dioxaborolan (122)

Gemäß **AAV3** wurden 1.10 g (2.35 mmol, 1.0 Äq.) **121** mit 0.26 mL (3.99 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH₂Cl₂, 0.99 mL (2.47 mmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 657 mg (4.81 mmol, 2.05 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Nach Variante A wurde nach Aufarbeitung der α-Chlorboronsäureester **122-Cl** (1.21 g, 2.34 mmol, 100% d. Th.) als farbloses Öl erhalten. Dieser wurde im nächsten Schritt direkt weiter umgesetzt.

Dazu wurde gemäß **AAV4** ein Teil des α-Chlorboronsäureesters **122-Cl** (770 mg, 1.49 mmol, 1.0 Äq.) mit 203 mg (1.49 mmol, 1.0 Äq.) ZnCl₂ und 4.26 mL (2.98 mmol, 2.0 Äq., 0.70 M in THF) Vinylmagnesiumbromid umgesetzt. Die Zugabe der Nucleophilösung erfolgte bei –78 °C, die Reaktionslösung wurde für 24 h bei 0 °C umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 9:1) das Produkt **122** (675 mg, 1.33 mmol, 89% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (122) = 0.41 (Pentan/Et₂O 9:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.24–7.28 (m, 2 H, 10-H), 6.83–6.87 (m, 2 H, 11-H), 5.88 (dt, *J* = 17.0, 9.9 Hz, 1 H, 15-H), 5.08 (dd, *J* = 17.0, 1.6 Hz, 1 H, 16-H_b), 4.99 (dd, *J* = 10.2, 2.0 Hz, 1 H, 16-H_a), 4.72 (bs, 1 H, 1-H_a), 4.65 (bs, 1 H, 1-H_b), 4.58 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H, 8-H'), 4.50 (d, *J* = 11.4 Hz, 1 H, 8-H), 3.78–3.82 (m, 5 H, 13-H, 17-H), 3.50 (dd, *J* = 6.8, 4.9 Hz, 1 H, 7-H), 2.44 (dd, *J* = 9.6, 7.1 Hz, 1 H, 14-H), 2.35 (dd, *J* = 13.6, 3.5 Hz, 1 H, 4-H'), 1.91–2.00 (m, 1 H, 5-H), 1.53–1.81 (m, 14 H, 3-H, 4-H, 19-H', 20-H', 21-H), 0.87–1.33 (m, 15 H, 3-H, 18-H, 19-H, 20-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 158.8 (s, C-12), 144.9 (s, C-2), 136.9 (d, C-15), 131.5 (s, C-9), 115.4 (t, C-16), 113.5 (t, C-11), 111.5 (t, C-1), 84.9 (d, C-7), 83.6 (d, C-17), 72.0 (t, C-8), 55.3 (q, C-13), 43.0 (d, C-18), 40.6 (t, C-4), 34.1 (d, C-5), 28.4 (t, C-19'), 27.8 (t, C-20'), 26.4 (t, C-21), 26.0 (t, C-19), 25.8 (t, C-20), 22.1 (q, C-3), 15.9 (q, C-6).

Das Signal von C-14 liegt im Rauschen des Spektrums.

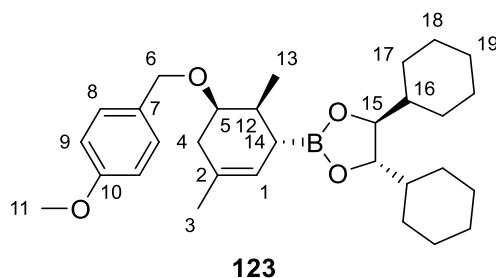
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -10.2$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₂ H ₅₀ BO ₄ [M+H] ⁺	509.3797	509.3789

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((1*R*,5*R*,6*S*)-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-3,6-dimethylcyclohex-2-en-1-yl)-1,3,2-dioxaborolan (123)

415 mg (816 μmol, 1.0 Äq.) **31** wurden in 8.2 mL abs. CH₂Cl₂ gelöst und mit Argon entgast. Anschließend wurden 20.8 mg (24 μmol, 0.03 Äq.) Grubbs-II-Katalysator (Benzyliden [1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinyliden]dichlor(tricyclohexylphosphan)ruthenium) zugegeben und über Nacht bei 40 °C gerührt. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO₂, CH₂Cl₂), wodurch das Produkt **123** (376 mg, 783 μmol, 96% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (123) = 0.43 (CH₂Cl₂ 100%)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.26–7.29 (m, 2 H, 8-H), 6.84–6.88 (m, 2 H, 9-H), 5.29 (dq, *J* = 4.4, 1.6 Hz, 1 H, 1-H), 4.45–4.52 (m, 2 H, 6-H), 3.81–3.85 (m, 2 H, 16-H), 3.80 (s, 3 H, 11-H), 3.69 (ddd, *J* = 7.2, 5.4, 3.2 Hz, 1 H, 5-H), 2.14–2.20 (m, 1 H, 12-H), 2.00–2.11 (m, 2 H, 4-H), 1.54–1.80 (m, 14 H, 3-H, 14-H, 17-H', 18-H', 19-H), 0.97–1.35 (m, 12 H, 16-H, 17-H, 18-H), 0.95 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, 13-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 158.9 (s, C-10), 131.6 (s, C-7), 129.3 (s, C-2), 129.1 (d, C-8), 119.9 (d, C-1), 113.6 (d, C-9), 83.3 (d, C-15), 75.8 (d, C-5), 69.7 (t, C-6), 55.2 (q, C-11), 43.0 (d, C-16), 33.1 (t, C-4), 31.1 (d, C-12), 28.2 (t, C-17'), 27.4 (t, C-18'), 26.5 (t, C-19), 26.0 (t, C-17), 25.9 (t, C-18), 23.6 (q, C-3), 15.0 (q, C-13).

Das Signal von C-14 liegt im Rauschen des Spektrums.

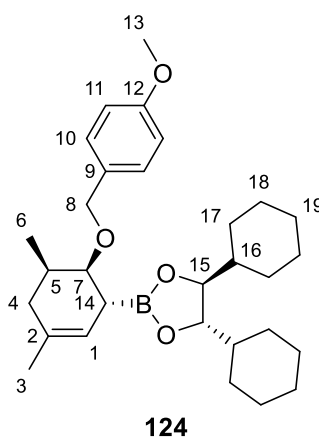
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -3.7$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₀ H ₄₇ BO ₄ [M] ⁺	480.3405	480.3403

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((1*R*,5*R*,6*S*)-6-((4-methoxybenzyl)oxy)-3,5-dimethylcyclohex-2-en-1-yl)-1,3,2-dioxaborolan (124)

122 mg (410 μmol, 1.0 Äq.) **122** wurden in 4.8 mL abs. CH₂Cl₂ gelöst und mit Argon entgast. Anschließend wurden 6.1 mg (7.2 μmol, 0.03 Äq.) Grubbs-II-Katalysator (Benzyliden [1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinyliden]dichlor(tricyclohexylphosphan)ruthenium) zugegeben und über Nacht bei 40 °C gerührt. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO₂, Pentan/Et₂O 9:1), wodurch das Produkt **124** (107 mg, 223 μmol, 93% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (124) = 0.29 (Pentan/Et₂O 9:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.24–7.28 (m, 2 H, 10-H), 6.82–6.87 (m, 2 H, 11-H), 5.23 (dq, *J* = 3.3, 1.4 Hz, 1 H, 1-H), 4.43–4.52 (m, 2 H, 8-H), 3.82–3.86 (m, 2 H, 15-H), 3.80 (s, 3 H, 13-H), 3.66 (dd, *J* = 5.4, 2.5 Hz, 7-H), 2.11 (bs, 1 H, 5-H), 1.95–2.06 (m, 2 H, 4-H', 14-H), 1.85 (dd, *J* = 16.7, 6.9 Hz, 1 H, 4-H), 1.54–1.78 (m, 13 H, 3-H, 17-H', 18-H', 19-H), 0.96–1.35 (m, 17-H', 18-H', 19-H), 0.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, 6-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 158.8 (s, C-12), 131.6 (s, C-2), 131.5 (s, C-9), 129.1 (d, C-10), 118.1 (d, C-1), 113.5 (d, C-11), 83.3 (d, C-15), 77.8 (d, C-7), 70.4 (t, C-8), 55.2 (q, C-13), 42.9 (d, C-16), 35.3 (d, C-5), 30.1 (t, C-4), 28.2 (t, C-17'), 27.3 (t, C-18'), 26.4 (t, C-19), 26.0 (t, C-17), 25.9 (t, C-18), 23.8 (q, C-3), 15.5 (q, C-6).

Das Signal von C-14 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +24.0$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

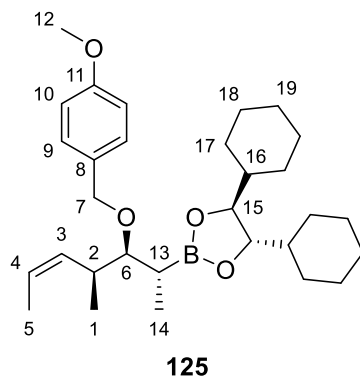
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{BO}_4[\text{M}]^+$	480.3405	480.3413

(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-2-((2R,3S,4S,Z)-3-((4-methoxybenzyl)oxy)-4-methylhept-5-en-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (125)

Gemäß **AAV3** wurden 1.12 g (2.46 mmol, 1.0 Äq.) **97** mit 0.27 mL (4.19 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH_2Cl_2 , 1.04 mL (2.59 mmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 689 mg (5.05 mmol, 2.05 Äq.) ZnCl_2 umgesetzt. Nach Variante A wurde nach Aufarbeitung der α -Chlorboronsäureester **125-Cl** (1.26 g, 2.46 mmol, 100% d. Th.) als farbloses Öl erhalten. Dieser wurde im nächsten Schritt direkt weiter umgesetzt.

Dazu wurde gemäß **AAV4** ein Teil des α -Chlorboronsäureesters **125-Cl** (1.18 g, 2.34 mmol, 1.0 Äq.) mit 319 mg (2.34 mmol, 1.0 Äq.) ZnCl_2 und 2.34 mL (7.03 mmol, 3.0 Äq., 3.0 M in Et_2O) Methylmagnesiumchlorid umgesetzt. Die Zugabe der Nucleophilösung erfolgte bei -78°C , die Reaktionslösung wurde für 24 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , Pentan/ Et_2O 9:1) das Produkt **125** (1.03 g, 2.12 mmol, 91% d. Th., *Z/E* 78:22) als farbloses Öl erhalten.

R_f (**125**) = 0.40 (Pentan/ Et_2O 9:1)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 7.25–7.29 (m, 2 H, 9-H), 6.83–6.87 (m, 2 H, 10-H), 5.31–5.41 (m, 1 H, 4-H), 5.21 (tq, $J = 10.6, 1.6$ Hz, 1 H, 3-H), 4.42–4.59 (m, 2 H, 7-H), 3.75–3.81 (m, 5 H, 12-H, 15-H), 3.34 (dd, $J = 8.8, 3.5$ Hz, 0.78/1.00 H, 6-H [*Z*-**125**]), 3.29 (dd, $J = 7.4, 4.6$ Hz, 0.22/1.00 H, 6-H [*E*-**125**]), 2.77–2.87 (m, 0.78/1.00 H, 2-H [*Z*-**125**]), 2.42–2.52 (m, 0.22/1.00 H, 2-H [*E*-**125**]), 1.51–1.84 (m, 14 H, 5-H, 13-H, 17-H', 18-H', 19-H), 0.92–1.33 (m, 18 H, 1-H, 14-H, 16-H, 17-H, 18-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 158.8 (s, C-11), 133.9 (d, C-3), 131.6 (s, C-8), 129.0 (d, C-9), 123.9 (d, C-4), 113.6 (d, C-10), 86.7 (d, C-6), 83.4 (d, C-3), 72.4 (t, C-7), 55.3 (q, C-12), 43.0 (d, C-16), 35.2 (d, C-2), 28.5 (t, C-17'), 27.8 (t, C-18'), 26.5 (t, C-19), 26.0 (t, C-17), 25.9 (t, C-18), 17.8 (q, C-1), 13.1 (q, C-5), 11.2 (q, C-14).

Das Signal von C-13 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -4.0$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

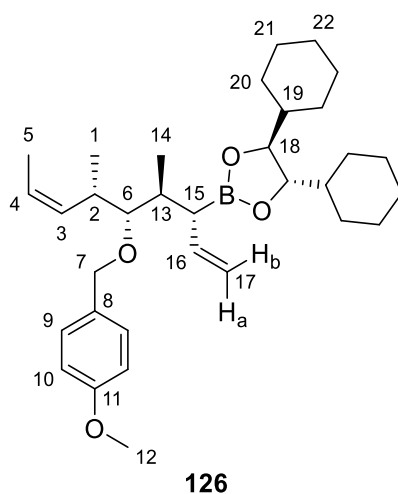
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₀ H ₄₇ BO ₄ [M] ⁺	482.3562	482.3554

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((3*R*,4*S*,5*S*,6*S*,*Z*)-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-4,6-dimethylnona-1,7-dien-3-yl)-1,3,2-dioxaborolan (126**)**

Gemäß **AAV3** wurden 994 mg (2.06 mmol, 1.0 Äq.) **125** mit 0.23 mL (3.50 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH₂Cl₂, 0.87 mL (2.16 mmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 576 mg (4.22 mmol, 2.05 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Nach Variante A wurde nach Aufarbeitung der α-Chlorboronsäureester **126-Cl** (1.05 g, 1.97 mmol, 96% d. Th.) als farbloses Öl erhalten. Dieser wurde im nächsten Schritt direkt weiter umgesetzt.

Dazu wurde gemäß **AAV4** ein Teil des α-Chlorboronsäureesters **126-Cl** (491 mg, 786 μmol, 1.0 Äq.) mit 107 mg (786 μmol, 1.0 Äq.) ZnCl₂ und 2.25 mL (1.57 mmol, 2.0 Äq., 0.7 M in THF) Vinylmagnesiumbromid umgesetzt. Die Zugabe der Nucleophilösung erfolgte bei -78 °C, die Reaktionslösung wurde für 24 h bei 0 °C umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 9:1) das Produkt **126** (335 mg, 642 μmol, 82% d. Th., *Z/E* 78:22) als farbloses Öl erhalten.

R_f (126) = 0.46 (Pentan/Et₂O 9:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.26–7.31 (m, 2 H, 9-H), 6.84–6.88 (m, 2 H, 10-H), 5.82–5.91 (m, 1 H, 16-H), 5.32–5.46 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 4.94–5.05 (m, 2 H, 17-H_a, 17-H_b), 4.56–4.64 (m, 1 H, 7-H'), 4.43–4.48 (m, 1 H, 7-H), 3.80 (s, 3 H, 12-H), 3.74–3.79 (m, 2 H, 18-H), 3.23 (t, *J* = 5.7 Hz, 1 H, 6-H), 2.77–2.86 (m, 0.73/1.00 H, 2-H [*Z*-**126**]), 2.42–2.49 (m, 0.27/1.00 H, 2-H [*E*-**126**]), 2.28 (dd, *J* = 8.8, 6.6 Hz, 1 H, 15-H), 1.93–2.06 (m, 1 H, 13-H), 1.51–1.83 (m, 13 H, 5-H, 20-H', 21-H', 22-H), 0.92–1.33 (m, 18 H, 1-H, 14-H, 19-H, 20-H, 21-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 158.8 (s, C-11), 139.6 (d, C-16), 135.0 (d, C-3), 131.6 (s, C-8), 128.7 (d, C-9), 122.2 (d, C-4), 114.5 (t, C-17), 113.6 (d, C-10), 86.2 (d, C-6), 83.4 (d, C-18), 73.5 (t, C-7), 55.3 (q, C-12), 43.0 (d, C-19), 38.4 (d, C-13), 33.8 (d, C-2), 28.5 (t, C-20'), 27.8 (t, C-21'), 26.5 (t, C-22), 25.9 (t, C-20), 25.9 (t, C-21), 16.3 (q, C-1), 15.3 (q, C-14), 12.9 (q, C-5).

Das Signal von C-15 liegt im Rauschen des Spektrums.

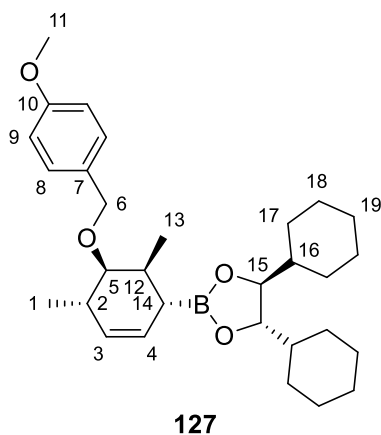
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -10.8$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$C_{33}H_{50}BO_4[M-H]^+$	521.3797	521.3809

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((1*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-4,6-dimethylcyclohex-2-en-1-yl)-1,3,2-dioxaborolan (127)

300 mg (436 μ mol, 1.0 Äq.) **126** wurden in 7.2 mL abs. CH_2Cl_2 gelöst und mit Argon entgast. Anschließend wurden 11.1 mg (13 μ mol, 0.03 Äq.) Grubbs-II-Katalysator (Benzyliden [1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinyliden]dichlor(tricyclohexylphosphan)ruthenium) zugegeben und über Nacht bei 40 °C gerührt. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO_2 , Pentan/ Et_2O 99:1–95:5), wodurch das Produkt **127** (204 mg, 425 μ mol, 97% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (**127**) = 0.46 (Pentan/ Et_2O 95:5)



1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.27–7.31 (m, 2 H, 8-H), 6.84–6.88 (m, 2 H, 9-H), 5.56 (ddd, $J = 9.9, 4.5, 2.4$ Hz, 1 H, 4-H), 5.35 (dt, $J = 10.0, 2.2$ Hz, 1 H, 3-H), 4.55 (d, $J = 11.3$ Hz, 1 H, 6-H'), 4.39 (d, $J = 11.7$ Hz, 1 H, 6-H), 3.83–3.86 (m, 2 H, 15-H), 3.80 (s, 3 H, 11-H), 3.20 (dd, $J = 7.7, 3.3$ Hz, 1 H, 5-H), 2.36 (qt, $J = 6.8, 3.5$ Hz, 1 H, 12-H), 2.22 (dtdd, $J = 9.7, 7.2, 4.7, 2.5$ Hz, 1 H, 2-H), 1.81 (bs, 1 H, 14-H), 1.56–1.78 (m, 10 H, 17-H', 18-H', 19-H), 0.92–1.34 (m, 18 H, 1-H, 13-H, 16-H, 17-H, 18-H).

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 159.0 (s, C-10), 131.4 (s, C-7), 129.5 (d, C-8), 128.8 (d, C-3), 125.0 (d, C-4), 113.5 (d, C-9), 83.3 (d, C-15), 81.8 (d, C-5), 69.9 (t, C-6), 55.2 (q, C-11), 43.0 (d, C-16), 32.5 (d, C-2), 29.4 (d, C-12), 28.2 (t, C-17'), 27.3 (t, C-18'), 26.4 (t, C-19), 26.0 (t, C-17), 25.9 (t, C-18), 18.9 (q, C-1), 14.5 (q, C-13).

Das Signal von C-14 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +1.6$ [$CHCl_3$, $c = 1.00$]

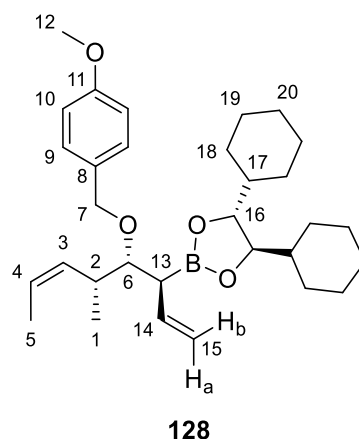
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$C_{30}H_{45}BO_4[M]^+$	480.3405	480.3408

(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((3*S*,4*R*,5*R*,*Z*)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)-5-methylocta-1,6-dien-3-yl)-1,3,2-dioxaborolan (128)

Gemäß **AAV3** wurden 2.13 g (4.69 mmol, 1.0 Äq.) *ent-97* mit 0.51 mL (7.97 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH₂Cl₂, 1.97 mL (4.92 mmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 1.31 g (9.61 mmol, 2.05 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Nach Variante A wurde nach Aufarbeitung der α -Chlorboronsäureester **128-Cl** (2.28 g, 4.53 mmol, 97% d. Th.) als farbloses Öl erhalten. Dieser wurde im nächsten Schritt direkt weiter umgesetzt.

Dazu wurde gemäß **AAV4** ein Teil des α -Chlorboronsäureesters **128-Cl** (485 mg, 964 μ mol, 1.0 Äq.) mit 131 mg (964 μ mol, 1.0 Äq.) ZnCl₂ und 2.76 mL (1.93 mmol, 2.0 Äq., 0.7 M in THF) Vinylmagnesiumbromid umgesetzt. Die Zugabe der Nucleophilösung erfolgte bei -78 °C, die Reaktionslösung wurde für 24 h bei 0 °C umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 9:1) das Produkt **128** (405 g, 819 mmol, 95% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (128) = 0.39 (Pentan/Et₂O 9:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.23–7.29 (m, 2 H, 9-H), 6.82–6.88 (m, 2 H, 10-H), 5.93 (dt, *J* = 17.1, 9.9 Hz, 1 H, 14-H), 5.25–5.46 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 4.94–5.09 (m, 2 H, 15-H_a, 15-H_b), 4.47–4.62 (m, 2 H, 7-H), 3.75–3.83 (m, 5 H, 12-H, 16-H), 3.46 (dd, *J* = 7.0, 5.3 Hz, 1 H, 6-H), 2.83 (dq, *J* = 9.8, 6.8 Hz, 1 H, 2-H), 2.36 (dd, *J* = 9.7, 5.0 Hz, 1 H, 13-H), 1.51–1.83 (m, 13 H, 5-H, 18-H', 19-H', 20-H), 0.86–1.43 (m, 15 H, 1-H, 17-H, 18-H, 19-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 158.8 (s, C-11), 137.2 (d, C-14), 134.1 (d, C-4), 131.4 (s, C-8), 128.8 (d, C-9), 123.9 (d, C-3), 115.8 (t, C-15), 113.5 (d, C-10), 85.6 (d, C-6), 83.6 (d, C-16), 72.5 (t, C-7), 55.3 (q, C-12), 43.0 (d, C-17), 35.4 (d, C-2), 28.5 (t, C-18'), 27.8 (t, C-19'), 26.4 (t, C-20), 26.0 (t, C-18), 25.8 (t, C-19), 16.7 (q, C-1), 13.1 (q, C-5).

Das Signal von C-13 liegt im Rauschen des Spektrums.

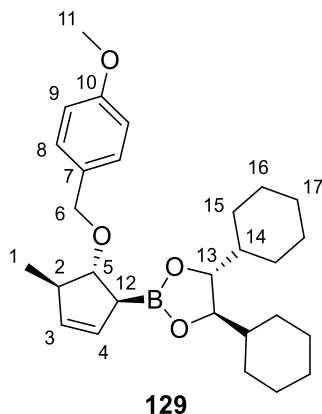
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -9.3$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₁ H ₄₈ BO ₄ [M+H] ⁺	495.3640	495.3646

(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((1*S*,4*R*,5*R*)-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-4-methylcyclopent-2-en-1-yl)-1,3,2-dioxaborolan (129)

158 mg (321 μmol , 1.0 Äq.) **128** wurden in 6.4 mL abs. CH_2Cl_2 gelöst und mit Argon entgast. Anschließend wurden 8.1 mg (9.6 μmol , 0.03 Äq.) Grubbs-II-Katalysator (Benzyliden [1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolindinylidene]dichlor(tricyclohexylphosphan)ruthenium) zugegeben und über Nacht bei 40 °C gerührt. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO_2 , Pentan/ Et_2O 9:1), wodurch das Produkt **129** (137 mg, 303 μmol , 94% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (**129**) = 0.19 (Pentan/ Et_2O 9:1)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 7.26–7.30 (m, 2 H, 8-H), 6.84–6.88 (m, 2 H, 9-H), 5.56 (dt, $J = 5.8, 2.2$ Hz, 1 H, 3-H), 5.54–5.58 (m, 1 H, 4-H), 4.51 (d, $J = 11.3$ Hz, 1 H, 6-H'), 4.45 (d, $J = 11.3$ Hz, 1 H, 6-H), 3.90 (t, $J = 3.0$ Hz, 1 H, 5-H), 3.84–3.88 (m, 2 H, 13-H), 3.80 (s, 3 H, 11-H), 2.81 (q, $J = 7.1$ Hz, 1 H, 2-H), 2.35 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H, 12-H), 1.55–1.80 (m, 10 H, 15-H', 16-H', 17-H), 0.92–1.35 (m, 12 H, 14-H, 15-H, 16-H), 1.04 (d, $J = 7.3$ Hz, 3 H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 158.9 (s, C-10), 133.0 (d, C-4), 131.0 (s, C-7), 129.2 (d, C-8), 128.4 (d, C-3), 113.6 (d, C-9), 88.3 (d, C-5), 83.5 (d, C-13), 70.4 (t, C-6), 55.2 (q, C-11), 43.0 (d, C-14), 28.3 (t, C-15'), 27.3 (t, C-16'), 26.4 (t, C-17), 26.0 (t, C-15), 25.8 (t, C-16), 19.2 (q, C-1).

Das Signal von C-12 liegt im Rauschen des Spektrums.

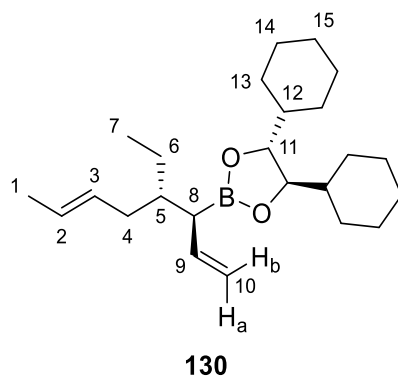
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -14.3$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{BO}_4[\text{M}]^+$	452.3092	452.3114

(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((3*S*,4*S*,*E*)-4-ethylocta-1,6-dien-3-yl)-1,3,2-dioxaborolan (130)

Gemäß **AAV3** wurden 502 mg (1.51 mmol, 1.0 Äq.) **93-Cl** mit 0.17 mL (2.57 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH_2Cl_2 , 0.64 mL (1.59 mmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) $n\text{-BuLi}$ und 216 mg (1.59 mmol, 1.05 Äq.) ZnCl_2 umgesetzt. Nach Variante B wurde als Nukleophillösung 5.39 mL (3.78 mmol, 2.5 Äq., 0.7 M in THF) Vinylmagnesiumbromid bei -78 °C eingesetzt. Nach 24 h bei 0 °C wurde entsprechend aufgearbeitet und nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Pentan/ Et_2O 97:3) das Produkt **130** (527 mg, 1.36 mmol, 90% d. Th., Reinheit 96%, Verunreinigung (4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolan **24**) als farbloses Öl erhalten.

R_f (**130**) = 0.41 (Pentan/Et₂O 97:3)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 5.81 (dt, *J* = 16.9, 10.0 Hz, 1 H, 9-H), 5.43–5.41 (m, 1 H, 2-H), 5.34–5.42 (m, 1 H, 3-H), 4.95–5.02 (m, 2 H, 10-H_a, 10-H_b), 3.79–3.85 (m, 2 H, 11-H), 2.09–2.18 (m, 1 H, 4-H'), 1.94–2.06 (m, 2 H, 4-H, 8-H), 1.55–1.82 (m, 14 H, 1-H, 5-H, 13-H', 14-H', 15-H), 0.93–1.36 (m, 14 H, 6-H, 12-H, 13-H, 14-H), 0.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H, 7-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 138.5 (d, C-9), 129.2 (d, C-3), 124.6 (d, C-2), 114.9 (t, C-10), 83.4 (d, C-11), 43.0 (d, C-12), 41.1 (d, C-5), 29.1 (t, C-4), 28.4 (t, C-13'), 27.6 (t, C-14'), 26.5 (t, C-15), 26.0 (t, C-13), 25.9 (t, C-14), 25.4 (t, C-6), 13.0 (q, C-1), 11.6 (q, C-7).

Das Signal von C-8 liegt im Rauschen des Spektrums.

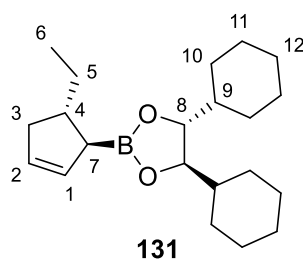
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +17.5$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₄ H ₄₂ BO ₂ [M+H] ⁺	373.3272	373.3280

(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((1*R*,5*S*)-5-ethylcyclopent-2-en-1-yl)-1,3,2-dioxaborolan (**131**)

476 mg (1.28 mmol, 1.0 Äq.) **130** wurden in 25.6 mL abs. CH₂Cl₂ gelöst und mit Argon entgast. Anschließend wurden 33.0 mg (38 µmol, 0.03 Äq.) Grubbs-II-Katalysator (Benzyliden [1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinyliden]dichlor(tricyclohexylphosphan)ruthenium) zugegeben und über Nacht bei 40 °C gerührt. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (C-18-SiO₂, MeCN/H₂O), wodurch das Produkt **131** (395 mg, 1.20 mmol, 94% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (**131**) = 0.54 (Pentan/Et₂O 95:5)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 5.61–5.66 (m, 2 H, 1-H, 2-H), 3.83–3.87 (m, 2 H, 8-H), 2.49–2.59 (m, 1 H, 7-H), 2.24–2.32 (m, 1 H, 4-H), 1.97–2.03 (m, 1 H, 3-H'), 1.86 (dd, *J* = 6.5, 3.0 Hz, 1 H, 3-H), 1.55–1.76 (m,

10 H, 10-H', 11-H', 12-H), 1.37–1.51 (m, 2 H, 5-H), 0.93–1.36 (m, 12 H, 9-H, 10-H, 11-H), 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H, 6 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 130.8 (d, C-2), 128.8 (d, C-1), 83.3 (d, C-8), 43.0 (d, C-9), 42.6 (d, C-4), 39.1 (t, C-3), 29.7 (t, C-5), 28.2 (t, C-10'), 27.3 (t, C-11'), 26.5 (t, C-12), 26.0 (t, C-10), 25.9 (t, C-11), 12.7 (q, C-6).

Das Signal von C-7 liegt im Rauschen des Spektrums.

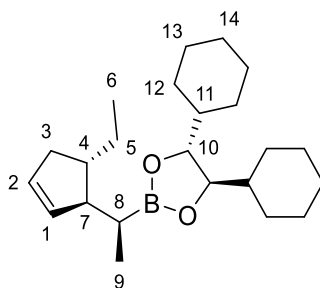
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +10.7$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{BO}_2[\text{M}+\text{H}]^+$	331.2803	331.2808

(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*S*)-1-((1*R*,5*S*)-5-ethylcyclopent-2-en-1-yl)ethyl)-1,3,2-dioxaborolan (132)

Gemäß **AAV3** wurden 280 mg (848 μmol , 1.0 Äq.) **131** mit 0.10 mL (1.44 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH_2Cl_2 , 0.36 mL (890 μmol , 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) $n\text{-BuLi}$ und 121 mg (890 μmol , 1.05 Äq.) ZnCl_2 umgesetzt. Nach Variante B wurde als Nukleophilösung 0.83 mL (2.12 mmol, 2.5 Äq., 2.55 M in THF) Methylmagnesiumbromid bei -78 °C eingesetzt. Nach 24 h bei Raumtemperatur wurde entsprechend aufgearbeitet und nach säulenchromatographischer Reinigung (C-18-SiO_2 , $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$) wurde das Produkt **132** (187 mg, 747 μmol , 88% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (**132**) = 0.43 (Pentan/ Et_2O 97:3)



132

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 5.59–5.63 (m, 2 H, 1-H, 2-H), 3.80–3.83 (m, 2 H, 10-H), 2.48 (ddd, $J = 16.6, 8.6, 2.8$ Hz, 1 H, 3-H'), 2.37 (bs, 1 H, 4-H), 1.93 (dd, $J = 15.4, 4.4$ Hz, 1 H, 3-H), 1.80–1.86 (m, 1 H, 7-H), 1.56–1.79 (m, 10 H, 12-H', 13-H', 14-H), 1.44–1.53 (m, 1 H, 5-H'), 1.00–1.34 (m, 14 H, 5-H, 8-H, 11-H, 12-H, 13-H), 0.98 (d, $J = 7.3$ Hz, 3 H, 9-H), 0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 133.9 (d, C-1), 128.9 (d, C-2), 83.2 (d, C-10), 54.7 (d, C-4), 43.4 (d, C-7), 43.1 (d, C-11), 38.5 (t, C-3), 29.7 (t, C-5), 28.3 (t, C-12'), 27.5 (t, C-13'), 26.5 (t, C-14), 26.0 (t, C-12), 25.9 (t, C-13), 13.6 (q, C-9), 12.2 (q, C-6).

Das Signal von C-8 liegt im Rauschen des Spektrums.

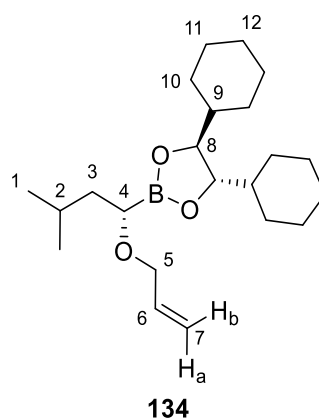
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +67.6$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{BO}_2[\text{M}+\text{H}]^+$	359.3116	359.3120

(4*S*,5*S*)-2-((*S*)-1-(Allyloxy)-3-methylbutyl)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (134)

Zur Herstellung der Nukleophilösung wurden 271 μL (230 mg, 3.97 mmol, 1.30 Äq.) Allylkohol in 4.4 mL abs. THF vorgelegt, auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und mit 1.47 mL (3.66 mmol, 1.2 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi versetzt. Die Lösung wurde für 20 min bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ und anschließend für weitere 10 min bei Raumtemperatur gerührt. In einem weiteren Kolben wurden 1.04 g (3.05 mmol, 1.0 Äq.) **133** (zur Herstellung siehe Verbindung **45**) in 10.9 mL abs. THF gelöst. Beide Lösungen wurden auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und die Nukleophilösung wurde mittels Transferkanüle zur Lösung des Boronsäureesters hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend in einen Scheidetrichter mit ges. NH_4Cl -Lösung und Pentan gegeben. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde ein weiteres Mal mit Pentan extrahiert und die vereinigte organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , Pentan/ Et_2O 9:1) gereinigt. Das Produkt **134** (880 mg, 2.43 mmol, 80% d. Th.) wurde als farbloses Öl erhalten.

R_f (**134**) = 0.56 (Pentan/ Et_2O 85:15)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 5.93 (ddt, $J = 17.3, 10.4, 5.7$ Hz, 1 H, 6-H), 5.25 (dq, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1 H, 7- H_b), 5.14 (ddt, $J = 10.2, 2.0, 1.1$ Hz, 1 H, 7- H_a), 4.05 (ddt, $J = 12.3, 5.7, 1.3$ Hz, 1 H, 5- H'), 3.93 (ddt, $J = 12.6, 6.0, 1.6$ Hz, 1 H, 5-H), 3.88–3.91 (m, 2 H, 8-H), 3.36 (dd, $J = 9.1, 5.4$ Hz, 1 H, 18-H), 1.58–1.82 (m, 12 H, 3- H' , 2-H, 10- H' , 11- H' , 12-H), 0.94–1.93 (m, 13 H, 3-H, 9-H, 10-H, 11-H), 0.91 (d, $J = 5.0$ Hz, 3 H, 1-H), 0.90 (d, $J = 5.0$ Hz, 3 H, 1- H').

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 135.8 (d, C-6), 116.6 (d, C-7), 83.6 (d, C-8), 71.4 (t, C-5), 42.9 (d, C-6), 40.6 (t, C-3), 28.2 (t, C-10'), 27.4 (t, C-11'), 26.4 (t, C-12), 26.0 (t, C-10), 25.9 (t, C-11), 25.0 (d, C-2), 23.3 (q, C-1), 22.2 (q, C-1').

Das Signal von C-8 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -26.4$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{BO}_3[\text{M}+\text{H}]^+$	363.3065	363.3053

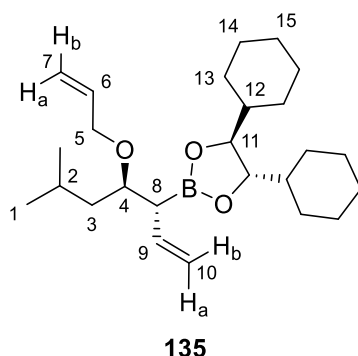
(4*S*,5*S*)-2-((*3*R*,4*R*)-4-(Allyloxy)-6-methylhept-1-en-3-yl)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (135)*

Gemäß **AAV3** wurden 840 mg (2.31 mmol, 1.0 Äq.) **134** mit 0.25 mL (3.94 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH_2Cl_2 , 0.97 mL (2.43 mmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 648 mg (4.75 mmol, 2.05 Äq.) ZnCl_2

umgesetzt. Nach Variante A wurde nach Aufarbeitung der α -Chlorboronsäureester **135-Cl** (949 mg, 2.31 mmol, 100% d. Th.) als farbloses Öl erhalten. Dieser wurde im nächsten Schritt direkt weiter umgesetzt.

Dazu wurde gemäß **AAV4** ein Teil des α -Chlorboronsäureesters **135-Cl** (870 mg, 2.12 mmol, 1.0 Äq.) mit 289 mg (2.12 mmol, 1.0 Äq.) ZnCl_2 und 6.05 mL (4.24 mmol, 2.0 Äq., 0.7 M in THF) Vinylmagnesiumbromid umgesetzt. Die Zugabe der Nucleophilösung erfolgte bei -78°C , die Reaktionslösung wurde für 24 h bei 0°C umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , Pentan/ Et_2O 9:1) das Produkt **135** (724 mg, 1.69 mmol, 80% d. Th., Reinheit 94%, Verunreinigung (4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolan (*ent*-**24**)) als farbloses Öl erhalten.

R_f (**135**) = 0.58 (Pentan/ Et_2O 9:1)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 5.84–5.95 (m, 2 H, 6-H, 9-H), 5.25 (dq, $J = 17.2, 1.7$ Hz, 1 H, 7- H_a), 5.11 (dq, $J = 10.4, 1.5$ Hz, 1 H, 7- H_b), 5.01–5.07 (m, 2 H, 10- H_a , 10- H_b), 4.06 (ddt, $J = 12.3, 5.4, 1.3$ Hz, 1 H, 5- H'), 3.94 (ddt, $J = 12.3, 5.7, 1.3$ Hz, 1 H, 5-H), 3.82–3.86 (m, 2 H, 11-H), 3.61 (ddd, $J = 8.7, 5.6, 3.6$ Hz, 1 H, 4-H), 2.37 (dd, $J = 9.6, 5.8$ Hz, 1 H, 8-H), 1.52–1.81 (m, 12 H, 2-H, 3- H' , 13- H' , 14- H' , 15-H), 0.92–1.35 (m, 13 H, 3-H, 12-H, 13-H, 14-H), 0.90 (d, $J = 4.7$ Hz, 3 H, 1-H), 0.88 (d, $J = 4.4$ Hz, 3 H, 1- H').

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 136.0 (d, C-9), 135.5 (d, C-9), 116.1 (t, C-7), 115.9 (t, C-10), 83.5 (d, C-12), 78.4 (d, C-4), 69.8 (t, C-5), 43.0 (d, C-12), 42.6 (t, C-3), 28.3 (t, C-13'), 27.6 (t, C-14'), 26.4 (t, C-15), 26.0 (t, C-13), 25.9 (t, C-14), 24.6 (d, C-2), 23.7 (q, C-1), 22.2 (q, C-1').

Das Signal von C-8 liegt im Rauschen des Spektrums.

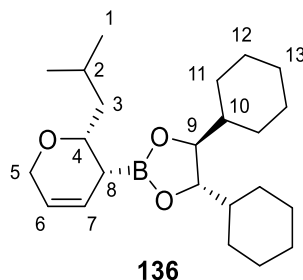
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -11.9$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{BO}_3[\text{M}+\text{H}]^+$	403.3378	403.3396

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((2*R*,3*R*)-2-isobutyl-3,6-dihydro-2*H*-pyran-3-yl)-1,3,2-dioxaborolan (136**)**

665 mg (1.65 mmol, 1.0 Äq.) **135** wurden in 33.0 mL abs. CH_2Cl_2 gelöst und mit Argon entgast. Anschließend wurden 42.0 mg (50 μmol , 0.03 Äq.) Grubbs-II-Katalysator (Benzyliden [1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinylden]dichlor(tricyclohexylphosphan)ruthenium) zugegeben und über Nacht bei 40°C gerührt. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO_2 , Pentan/ Et_2O 95:5), wodurch das Produkt **136** (601 mg, 1.61 mmol, 97% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (**136**) = 0.36 (Pentan/Et₂O 9:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 5.89 (ddt, $J = 10.0, 5.9, 2.0$ Hz, 1 H, 7-H), 5.66 (ddt, $J = 10.1, 2.9, 2.0$ Hz, 1 H, 6-H), 4.16–4.26 (m, 2 H, 5-H), 3.85–3.89 (m, 2 H, 11-H), 3.67 (ddd, $J = 8.4, 5.4, 3.5$ Hz, 1 H, 4-H), 1.85 (td, $J = 3.5, 1.7$ Hz, 1 H, 8-H), 1.57–1.81 (m, 12 H, 2-H, 3-H', 11-H', 12-H', 13-H), 0.93–1.41 (m, 13 H, 3-H, 12-H, 13-H, 14-H), 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H, 1-H), 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H, 1-H').

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 126.5 (d, C-7), 124.9 (d, C-6), 83.4 (d, C-9), 73.5 (d, C-4), 66.2 (t, C-5), 43.6 (t, C-3), 43.1 (d, C-10), 28.3 (t, C-11'), 27.6 (t, C-12'), 26.5 (t, C-13), 26.0 (t, C-11), 25.9 (t, C-12), 24.7 (d, C-2), 22.9 (q, C-1), 22.6 (q, C-1').

Das Signal von C-8 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -23.8$ [CHCl₃, $c = 1.00$]

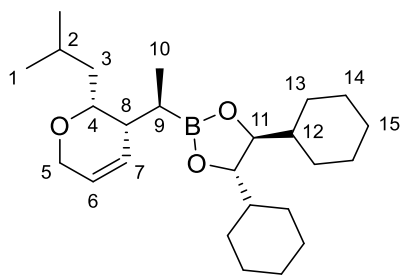
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₃ H ₃₉ BO ₃ [M] ⁺	374.2987	374.2995

(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-2-((R)-1-((2R,3R)-2-isobutyl-3,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)ethyl)-1,3,2-dioxaborolan (137)

Gemäß **AAV3** wurden 500 mg (1.37 mmol, 1.0 Äq.) **136** mit 0.15 mL (2.27 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH₂Cl₂, 0.56 mL (1.40 mmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 373 mg (2.74 mmol, 2.05 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Nach Variante A wurde nach Aufarbeitung der α -Chlorboronsäureester **137-Cl** (561 mg, 1.33 mmol, 99% d. Th.) als farbloses Öl erhalten. Dieser wurde im nächsten Schritt direkt weiter umgesetzt.

Dazu wurde gemäß **AAV4** ein Teil des α -Chlorboronsäureesters **137-Cl** (301 mg, 712 μ mol, 1.0 Äq.) mit 97.0 mg (712 μ mol, 1.0 Äq.) ZnCl₂ und 0.59 mL (1.78 mmol, 2.5 Äq., 3.0 M in Et₂O) Methylmagnesiumchlorid umgesetzt. Die Zugabe der Nukleophillösung erfolgte bei –78 °C, die Reaktionslösung wurde für 24 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (C-18-SiO₂, MeCN/H₂O) das Produkt **137** (244 mg, 606 μ mol, 85% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (**137**) = 0.56 (Pentan/Et₂O 9:1)

**137**

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 5.87-5.93 (m, 1 H, 7-H), 5.68–5.74 (m, 1 H, 6-H), 4.02–4.15 (m, 2 H, 5-H), 3.76–3.81 (m, 2 H, 11-H), 3.67 (dt, *J* = 9.6, 3.9 Hz, 1 H, 4-H), 2.13 (dt, *J* = 3.2, 1.4 Hz, 1 H, 8-H), 1.53–1.86 (m, 12 H, 2-H, 3-H', 13-H', 14-H', 15-H), 1.13–1.35 (m, 10 H, 3-H, 9-H, 12-H, 14-H), 1.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 3 H, 10-H), 0.96–1.01 (m, 2 H, 13-H), 0.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, 1-H), 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, 1-H').

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 129.1 (d, C-7), 126.0 (d, C-7), 83.3 (d, C-11), 74.9 (d, C-4), 65.8 (t, C-5), 43.0 (d, C-13), 41.5 (d, C-8), 39.9 (t, C-3), 28.3 (t, C-13'), 28.0 (t, C-14'), 26.5 (t, C-15), 26.0 (t, C-13), 25.9 (t, C-14), 24.6 (d, C-2), 23.7 (q, C-1), 22.3 (q, C-1'), 14.1 (q, C-10).

Das Signal von C-9 liegt im Rauschen des Spektrums.

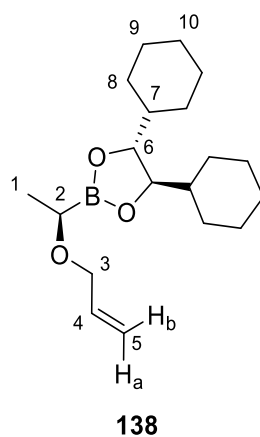
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -78.2$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₅ H ₄₄ BO ₃ [M+H] ⁺	403.3378	403.3402

(4*R*,5*R*)-2-((*R*)-1-(Allyloxy)ethyl)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (138)

Zur Herstellung der Nukleophilösung wurden 657 µL (559 mg, 9.62 mmol, 1.30 Äq.) Allylalkohol in 8.5 mL abs. THF vorgelegt, auf –20 °C gekühlt und mit 3.55 mL (8.88 mmol, 1.2 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi versetzt. Die Lösung wurde für 20 min bei –20 °C und anschließend für weitere 10 min bei Raumtemperatur gerührt. In einem weiteren Kolben wurden 2.21 g (7.40 mmol, 1.0 Äq.) (*S*)-**16** in 21.1 mL abs. THF gelöst. Beide Lösungen wurden auf –20 °C gekühlt und die Nukleophilösung wurde mittels Transferkanüle zur Lösung des Boronsäureesters hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend in einen Scheidetrichter mit ges. NH₄Cl-Lösung und Pentan gegeben. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde ein weiteres Mal mit Pentan extrahiert und die vereinigte organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Pentan/Et₂O 9:1) gereinigt. Das Produkt **138** (2.01 g, 6.28 mmol, 85% d. Th.) wurde als farbloses Öl erhalten.

R_f (138) = 0.27 (Pentan/Et₂O 9:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 5.90–5.99 (m, 1 H, 4-H), 5.26 (dq, *J* = 17.2, 1.7 Hz, 1 H, 5-H_b), 5.15 (dq, *J* = 10.4, 1.4 Hz, 1 H, 5-H_a), 4.98–4.07 (m, 2 H, 3-H), 3.90–3.93 (m, 2 H, 6-H), 3.44 (q, *J* = 7.5 Hz, 1 H, 2-H), 1.57–1.80 (m, 10 H, 8-H', 9-H', 10-H), 1.33–1.40 (m, 2 H, 7-H), 1.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 3 H, 1-H), 0.93–1.25 (m, 10 H, 8-H, 9-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 135.7 (d, 4-H), 116.7 (t, C-5), 83.7 (d, C-6), 70.7 (t, C-3), 42.9 (d, C-7), 28.2 (t, C-8'), 27.3 (t, C-9'), 26.4 (t, C-10), 26.0 (t, C-8), 25.9 (t, C-9), 16.6 (q, C-1).

Das Signal von C-2 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +29.9$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

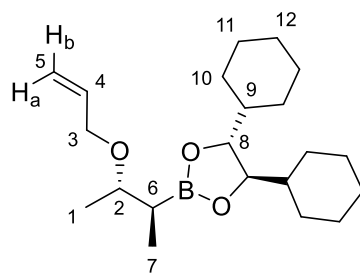
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₉ H ₃₃ BO ₃ [M] ⁺	320.2517	320.2545

(4*R*,5*R*)-2-((2*S*,3*S*)-3-(Allyloxy)butan-2-yl)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (139)

Gemäß **AAV3** wurden 1.33 g (4.15 mmol, 1.0 Äq.) **138** mit 0.45 mL (7.06 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH₂Cl₂, 1.74 mL (4.36 mmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 1.16 g (8.51 mmol, 2.05 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Nach Variante A wurde nach Aufarbeitung der α-Chlorboronsäureester **139-Cl** (1.53 mg, 4.15 mmol, 100% d. Th.) als farbloses Öl erhalten. Dieser wurde im nächsten Schritt direkt weiter umgesetzt.

Dazu wurde gemäß **AAV4** ein Teil des α-Chlorboronsäureesters **139-Cl** (605 mg, 1.64 mmol, 1.0 Äq.) mit 224 mg (1.64 mmol, 1.0 Äq.) ZnCl₂ und 1.37 mL (4.10 mmol, 2.5 Äq., 3.0 M in Et₂O) Methylmagnesiumchlorid umgesetzt. Die Zugabe der Nucleophilösung erfolgte bei –78 °C, die Reaktionslösung wurde für 48 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 9:1) das Produkt **139** (416 mg, 1.19 mmol, 73% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (139) = 0.44 (Pentan/Et₂O 9:1)



139

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 5.91 (ddt, $J = 17.2, 10.6, 5.5$ Hz, 1 H, 4-H), 5.25 (dq, $J = 17.2, 1.7$ Hz, 1 H, 5-H_a), 5.11 (dq, $J = 10.4, 1.5$ Hz, 1 H, 5-H_b), 4.00 (ddt, $J = 12.6, 5.4, 1.3$ Hz, 1 H, 3-H'), 3.92 (ddt, $J = 12.6, 5.4, 1.3$ Hz, 1 H, 3-H), 3.81–3.86 (m, 2 H, 8-H), 3.58 (quint, $J = 6.2$ Hz, 1 H, 2-H), 1.57–1.80 (m, 10 H, 10-H', 11-H', 12-H), 1.41 (quint, $J = 7.2$ Hz, 1 H, 6-H), 1.28–1.36 (m, 2 H, 9-H), 0.98–1.27 (m, 10 H, 10-H, 11-H), 1.15 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H, 1-H), 0.97 (d, $J = 7.6$ Hz, 3 H, 7-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 135.7 (d, C-4), 115.9 (t, C-5), 83.2 (d, C-8), 77.1 (d, C-2), 69.3 (t, C-3), 43.0 (d, C-9), 28.2 (t, C-10'), 27.5 (t, C-11'), 26.5 (t, C-12), 26.0 (t, C-10), 25.9 (t, C-11), 17.8 (q, C-1), 10.5 (q, C-7).

Das Signal von C-6 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -26.1$ [CHCl₃, $c = 1.00$]

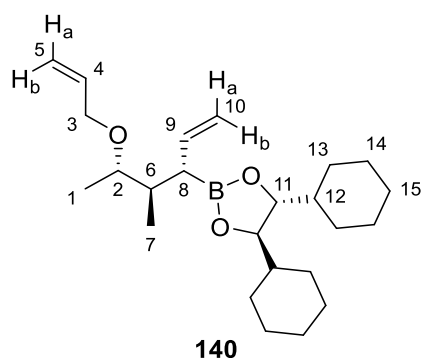
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₁ H ₃₇ BO ₃ [M] ⁺	348.2830	348.2839

(4*R*,5*R*)-2-((3*S*,4*R*,5*S*)-5-(Allyloxy)-4-methylhex-1-en-3-yl)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (140)

Gemäß **AAV3** wurden 350 mg (1.00 mmol, 1.0 Äq.) **139** mit 0.11 mL (1.71 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH₂Cl₂, 0.42 mL (1.06 mmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 281 mg (2.06 mmol, 2.05 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Nach Variante A wurde nach Aufarbeitung der α -Chlorboronsäureester **140-Cl** (399 mg, 1.00 mmol, 100% d. Th.) als farbloses Öl erhalten. Dieser wurde im nächsten Schritt direkt weiter umgesetzt.

Dazu wurde gemäß **AAV4** ein Teil des α -Chlorboronsäureesters **140-Cl** (285 mg, 718 μ mol, 1.0 Äq.) mit 98.0 mg (718 μ mol, 1.0 Äq.) ZnCl₂ und 2.05 mL (1.44 mmol, 2.0 Äq., 0.70 M in THF) Vinylmagnesiumbromid umgesetzt. Die Zugabe der Nucleophilösung erfolgte bei -78 °C, die Reaktionslösung wurde für 24 h bei 0 °C umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 95:5) das Produkt **140** (210 mg, 541 μ mol, 75% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (140) = 0.50 (Pentan/Et₂O 9:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 5.92 (m, 1 H, 4-H), 5.79 (m, 1 H, 9-H), 5.25 (dd, *J* = 17.0, 1.6 Hz, 1 H, 5-H_b), 5.12 (dd, *J* = 10.4, 1.3 Hz, 1 H, 5-H_a), 4.99 (dd, *J* = 17.0, 1.0 Hz, 1 H, 10-H_b), 4.94 (dd, *J* = 10.1, 1.6 Hz, 1 H, 10-H_a), 3.96 (m, 2 H, 3-H), 3.82 (m, 2 H, 11-H), 3.44 (quint, *J* = 6.1 Hz, 1 H, 2-H), 2.02 (m, 1 H, 6-H), 1.89 (m, 1 H, 8-H), 1.55–1.83 (m, 10 H, 13-H', 14-H', 15-H), 0.93–1.34 (m, 12 H, 12-H, 13-H, 14-H), 1.02 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H, 1-H), 0.89 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, 7-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 138.4 (d, C-9), 135.8 (d, C-3), 116.4 (t, C-5), 114.7 (t, C-10), 83.4 (d, C-11), 76.4 (d, C-2), 69.4 (t, C-3), 43.0 (d, C-12), 38.3 (d, C-6), 28.5 (t, C-13'), 27.7 (t, C-14'), 26.5 (t, C-15), 26.0 (t, C-13), 25.9 (t, C-14), 14.1 (q, C-1) m 14.0 (q, C-7).

Das Signal von C-8 liegt im Rauschen des Spektrums.

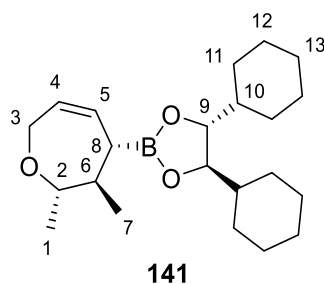
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +22.1$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₄ H ₄₁ BO ₃ [M] ⁺	388.3143	388.3158

(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((2*S*,3*R*,4*S*)-2,3-dimethyl-2,3,4,7-tetrahydrooxepin-4-yl)-1,3,2-dioxaborolan (141)

170 mg (438 μmol, 1.0 Äq.) **140** wurden in 8.8 mL abs. CH₂Cl₂ gelöst und mit Argon entgast. Anschließend wurden 11.0 mg (13 μmol, 0.03 Äq.) Grubbs-II-Katalysator (Benzyliden [1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinylidene]dichlor(tricyclohexylphosphan)ruthenium) zugegeben und über Nacht bei 40 °C gerührt. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (C-18-SiO₂, MeCN/H₂O), wodurch das Produkt **141** (138 mg, 383 μmol, 87% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (141) = 0.44 (Pentan/Et₂O 9:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 5.79–5.85 (m, 2 H, 5-H), 5.36 (dt, *J* = 11.0, 2.5 Hz, 4-H), 4.45 (dt, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1 H, 3-H'), 4.02–4.08 (m, 1 H, 3-H), 3.81–3.85 (m 2 H, 9-H), 3.06–3.13 (m, 1 H, 2-H), 2.21–2.28

(m, 1 H, 6-H), 1.58–1.86 (m, 10 H, 11-H', 12-H', 13-H), 1.48 (dd, $J = 9.5, 2.2$ Hz, 1 H, 8-H), 1.33–1.40 (m, 2 H, 10-H), 1.14–1.26 (m, 9 H, 1-H, 11-H, 12-H), 0.95–1.05 (m, 5 H, 7-H, 12-H').

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 128.1 (d, C-5), 126.7 (d, C-4), 83.4 (d, C-9), 81.1 (d, C-2), 73.2 (t, C-3), 45.8 (d, C-6), 42.9 (d, C-10), 28.4 (t, C-11'), 28.1 (t, C-12'), 26.5 (t, C-13), 26.0 (t, C-11), 25.9 (t, C-12), 21.1 (q, C-1), 19.3 (q, C-7).

Das Signal von C-8 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +35.9$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{BO}_3[\text{M}+\text{H}]^+$	361.2909	361.2919

(S)-1-Phenylprop-2-en-1-ol (142) und (R)-1-Phenyl-prop-2-en-1-acetat (142-OAc)^[186,187]

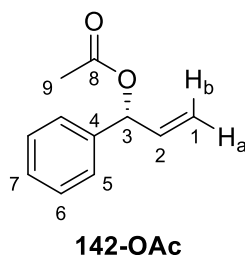
Grignard-Reaktion^[212]

6.60 mL (6.86 g, 64.7 mmol, 1.0 Äq.) frisch destillierter Benzaldehyd wurde in 59 mL abs. THF gelöst und auf -20 °C gekühlt, woraufhin 99.0 mL (69.2 mmol, 1.07 Äq.) einer 1 M Vinylmagnesiumbromid-Lösung in THF zugetropft wurden. Die Reaktionslösung wurde für über Nacht bei 0 °C gerührt, anschließend mit 150 mL ges. NH_4Cl -Lösung versetzt und für weitere 10 min gerührt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (x2) extrahiert und die vereinigte organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Pentan/ Et_2O 7:3), wodurch der racemische Alkohol *rac*-**142** (7.73 g, 57.6 mmol, 89% d. Th.) als farblose Flüssigkeit erhalten wurde.

Racematspaltung^[186]

6.70 g (49.9 mmol, 1.0 Äq.) des racemischen Allylalkohols *rac*-**142** wurden in 46 mL (499 mmol, 10 Äq.) Vinylacetat gelöst und mit 670 mg (10 Gew.%) Novozym® 435 (immobilisierte Lipase aus *Candida antarctica*) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur geschüttelt und gaschromatographisch verfolgt. Nach etwa 48 h wurde die Reaktion durch Abfiltrieren des Enzyms gestoppt und das Vinylacetat am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde im Anschluss säulenchromatographisch getrennt (SiO_2 , Pentan/ Et_2O 9:1–7:3), woraufhin das *R*-Acetat **142-OAc** (4.11 g, 23.3 mmol, 47% d. Th., 97.9% *ee*) und der *S*-Alkohol **142** (3.07 g, 22.9 mmol, 44% d. Th., 99.7% *ee*) als jeweils farblose Flüssigkeiten erhalten wurden.

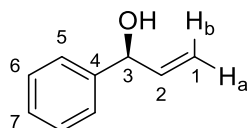
$R_f(\mathbf{142-OAc}) = 0.36$ (Kieselgel, PE/ EtOAc 9:1)



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.25–7.39 (m, 5 H, 5-H, 6-H, 7-H), 6.26 (dt, *J* = 5.9, 1.1 Hz, 1 H, 3-H), 6.01 (ddd, *J* = 16.9, 10.6, 5.9 Hz, 1 H, 2-H), 5.28 (dt, *J* = 17.2, 1.1 Hz, 1 H, 1-H_b), 5.25 (dt, *J* = 10.4, 1.1 Hz, 1 H, 1-H_a), 2.11 (s, 3 H, 9-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): 170.0 (s, C-8), 138.9 (s, C-4), 136.3 (d, C-2), 128.6 (d, C-6), 128.2 (d, C-7), 127.2 (d, C-5), 116.9 (t, C-1), 76.2 (d, C-3), 21.3 (q, C-9).

R_f(142) = 0.14 (SiO₂, PE/EtOAc 9:1)



142

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.25–7.39 (m, 5 H, 5-H, 6-H, 7-H), 6.05 (ddd, *J* = 17.0, 10.1, 6.3 Hz, 1 H, 2-H), 5.34 (dt, *J* = 17.1, 1.1 Hz, 1 H, 1-H_b), 5.17–5.22 (m, 2 H, 1-H_a, 3-H), 1.99 (bs, 1 H, O-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): 142.5 (s, C-4), 140.2 (d, C-2), 128.5 (d, C-6), 127.7 (d, C-7), 126.3 (d, C-5), 115.1 (t, C-1), 75.3 (d, C-3).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -2.4^{\circ}$ [CHCl₃, *c* = 1.0, **142**, >99% ee]

Literaturwert: -2.5° [CHCl₃, *c* = 1.0, 20 °C, 99% ee]^[213]

GC-FID: Säule: *Chirasil-Dex-CB*, T = 130 °C (10 min) – Gradient 5 °C/min – 200 °C (5 min), Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C.

(*S*)-Acetat *ent*-**142-OAc**: *t_R* = 5.50 min

(*R*)-Acetat **142-OAc**: *t_R* = 5.76 min

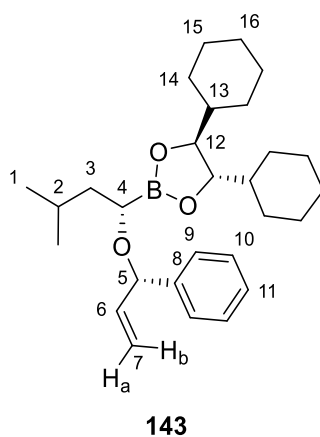
(*R*)-Alkohol *ent*-**142**: *t_R* = 9.13 min

(*S*)-Alkohol **142**: *t_R* = 9.45 min

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-(((*S*)-3-methyl-1-(((*S*)-1-phenylallyl)oxy)butyl)-1,3,2-dioxaborolan (143)

Zur Herstellung der Nucleophilösung wurden 538 mg (4.01 mmol, 1.30 Äq.) **142** in 4.4 mL abs. THF vorgelegt, auf –30 °C gekühlt und mit 1.48 mL (3.70 mmol, 1.2 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi versetzt. Die Lösung wurde für 20 min bei –30 °C und anschließend für weitere 10 min bei Raumtemperatur gerührt. In einem weiteren Kolben wurden 1.05 g (3.08 mmol, 1.0 Äq.) **133** (zur Herstellung siehe Verbindung **45**) in 11.0 mL abs. THF gelöst. Beide Lösungen wurden auf –30 °C gekühlt und die Nucleophilösung wurde mittels Transferkanüle zur Lösung des Boronsäureesters hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend in einen Scheidetrichter mit ges. NH₄Cl-Lösung und Pentan gegeben. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde ein weiteres Mal mit Pentan extrahiert und die vereinigte organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Pentan/Et₂O 9:1) gereinigt. Das Produkt **143** (1.17 g, 2.67 mmol, 87% d. Th.) wurde als farbloses Öl erhalten.

R_f (143) = 0.58 (Pentan/Et₂O 9:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.37–7.41 (m, 2 H, 9-H), 7.28–7.32 (m, 2 H, 10-H), 7.21–7.25 (m, 1 H), 5.92 (ddd, *J* = 17.4, 10.0, 7.6 Hz, 1 H, 6-H), 5.19–5.26 (m, 2 H, 7-H_a, 7-H_b), 4.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 5-H), 3.48 (dd, *J* = 9.5, 5.4 Hz, 1 H, 4-H), 1.84 (dq, *J* = 13.6, 6.7 Hz, 1 H, 2-H), 1.53–1.73 (m, 11 H, 3-H', 14-H', 15-H', 16-H), 1.39 (ddd, *J* = 13.8, 8.4, 5.2 Hz, 1 H, 3-H), 0.93–1.32 (m, 12 H, 13-H, 14-H, 15-H), 0.92 (d, *J* = 1.9 Hz, 3 H, 1-H'), 0.91 (d, *J* = 2.2 Hz, 3 H, 1-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 142.0 (s, C-8), 139.4 (d, C-6), 128.2 (d, C-10), 127.3 (d, C-11), 127.0 (d, C-9), 116.7 (t, C-7), 83.5 (d, C-12), 82.6 (d, C-5), 42.8 (d, C-13), 41.0 (t, C-3), 28.2 (t, C-14'), 27.4 (t, C-15'), 26.4 (t, C-16), 26.0 (t, C-14), 25.9 (t, C-15), 24.9 (d, C-2), 23.4 (q, C-1), 22.0 (q, C-1').

Das Signal von C-4 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -23.2$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

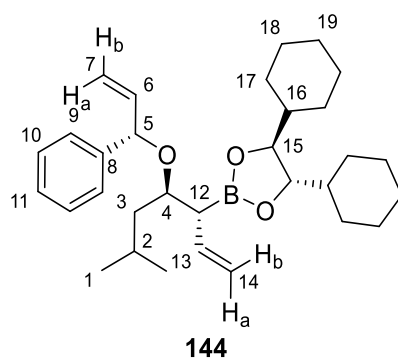
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₈ H ₄₄ BO ₃ [M+H] ⁺	439.3378	493.3856

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((3*R*,4*R*)-6-methyl-4-(((*S*)-1-phenylallyl)oxy)hept-1-en-3-yl)-1,3,2-dioxaborolan (144)

Gemäß **AAV3** wurden 2.12 g (4.84 mmol, 1.0 Äq.) **143** mit 0.53 mL (8.22 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH₂Cl₂, 2.03 mL (5.08 mmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 1.35 g (9.91 mmol, 2.05 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Nach Variante A wurde nach Aufarbeitung der α-Chlorboronsäureester **144-Cl** (2.35 g, 4.82 mmol, 100% d. Th.) als farbloses Öl erhalten. Dieser wurde im nächsten Schritt direkt weiter umgesetzt.

Dazu wurde gemäß **AAV4** ein Teil des α-Chlorboronsäureesters **144-Cl** (969 mg, 1.99 mmol, 1.0 Äq.) mit 271 mg (1.99 mmol, 1.0 Äq.) ZnCl₂ und 7.11 mL (4.98 mmol, 2.5 Äq., 0.70 M in THF) Vinylmagnesiumbromid umgesetzt. Die Zugabe der Nucleophilösung erfolgte bei –78 °C, die Reaktionslösung wurde für 3 Tage bei 0 °C umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (C-18-SiO₂, MeCN/H₂O) das Produkt **144** (756 mg, 1.58 mmol, 79% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (144) = 0.47 (Pentan/Et₂O 95:5)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.35–7.40 (m, 2 H, 9-H), 7.28–7.33 (m, 2 H, 10-H), 7.20–7.24 (m, 1 H, 11-H), 5.83–5.95 (m, 2 H, 6-H, 13-H), 5.27 (d, *J* = 17.3 Hz, 1 H, 7-H_a), 5.20 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H, 7-H_b), 4.93–4.99 (m, 2 H, 14-H_a, 14-H_b), 4.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 5-H), 3.78–3.84 (m, 3 H, 4-H, 15-H), 2.36 (dd, *J* = 9.0, 3.9 Hz, 1 H, 12-H), 1.52–1.83 (m, 12 H, 2-H, 3-H_a, 17-H', 18-H', 19-H), 1.34 (ddd, *J* = 13.9, 8.7, 3.9 Hz, 1 H, 3-H_b), 0.93–1.30 (m, 12 H, 16-H, 17-H, 18-H), 0.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 6 H, 1-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 142.0 (s, C-8), 139.8 (d, C-6), 136.3 (d, C-13), 128.1 (d, C-10), 127.2 (d, C-11), 126.9 (d, C-9), 116.4 (t, C-7), 115.8 (t, C-14), 83.5 (d, C-15), 80.6 (d, C-5), 76.3 (d, C-4), 43.1 (t, C-3), 43.0 (d, C-16), 33.5 (d, C-12), 28.5 (t, C-17'), 27.6 (t, C-18'), 26.5 (t, C-19), 26.0 (t, C-17), 25.9 (t, C-18), 24.6 (d, C-2), 23.6 (q, C-1), 22.3 (q, C-1').

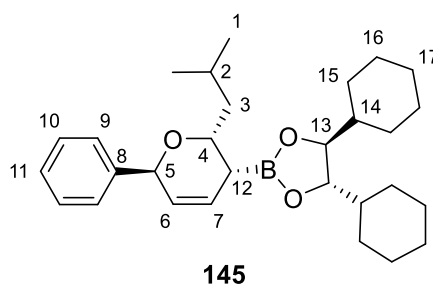
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -8.8$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₁ H ₄₈ BO ₃ [M+H] ⁺	479.3691	479.3685

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((2*R*,3*R*,6*S*)-2-isobutyl-6-phenyl-3,6-dihydro-2*H*-pyran-3-yl)-1,3,2-dioxaborolan (145)

48.3 mg (101 μmol, 1.0 Äq.) **144** wurden in 2.0 mL abs. CH₂Cl₂ gelöst und mit Argon entgast. Anschließend wurden 2.6 mg (3 μmol, 0.03 Äq.) Grubbs-II-Katalysator (Benzyliden [1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinyliden]dichlor(tricyclohexylphosphan)ruthenium) zugegeben und über Nacht bei 40 °C gerührt. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO₂, Pentan/Et₂O 95:5), wodurch das Produkt **145** (44.0 mg, 98 μmol, 97% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (145) = 0.19 (Pentan/Et₂O 95:5)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.39–7.44 (m, 2 H, 9-H), 7.32–7.36 (m, 2 H, 10-H), 7.24–7.28 (m, 1 H, 11-H), 6.14 (ddd, *J* = 10.2, 5.6, 1.9 Hz, 1 H, 7-H), 5.97 (ddd, *J* = 10.1, 3.1, 2.2 Hz, 1 H, 6-H), 5.30 (bs, 1 H, 5-H), 3.89–3.92 (m, 2 H, 13-H), 3.72 (dt, *J* = 8.7, 4.2 Hz, 1 H, 4-H), 1.92 (td, *J* = 3.6, 1.6 Hz, 1 H, 12-H), 1.75–1.83 (m, 12 H, 2-H, 3-H', 15-H', 16-H', 17-H), 0.92–1.40 (m, 13 H, 3-H, 14-H, 15-H, 16-H), 0.80 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, 1-H'), 0.59 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H, 1-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 141.9 (s, C-8), 128.2 (d, C-7), 128.0 (d, C-10), 128.0 (d, C-9), 127.3 (d, C-11), 126.0 (d, C-6), 83.3 (d, C-13), 74.0 (d, C-5), 67.4 (d, C-4), 43.1 (t, C-3), 43.0 (C-14), 28.2 (t, C-15'), 27.5 (t, C-16'), 26.5 (t, C-17), 26.0 (t, C-15), 25.9 (t, C-16), 24.2 (d, C-2), 23.2 (q, C-1'), 21.8 (q, C-1).

Das Signal von C-12 liegt im Rauschen des Spektrums.

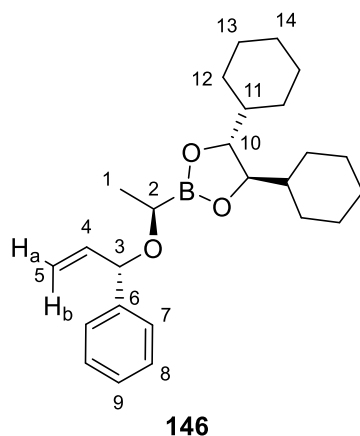
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -21.0$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₉ H ₄₃ BO ₃ [M] ⁺	450.3300	450.3263

(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*R*)-1-(((*S*)-1-phenylallyl)oxy)ethyl)-1,3,2-dioxaborolan (146)

Zur Herstellung der Nucleophilösung wurden 818 mg (6.09 mmol, 1.30 Äq.) **142** in 5.4 mL abs. THF vorgelegt, auf –25 °C gekühlt und mit 2.25 mL (5.63 mmol, 1.2 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi versetzt. Die Lösung wurde für 20 min bei –25 °C und anschließend für weitere 10 min bei Raumtemperatur gerührt. In einem weiteren Kolben wurden 1.40 g (4.69 mmol, 1.0 Äq.) (*S*)-**16** in 13.4 mL abs. THF gelöst. Beide Lösungen wurden auf –25 °C gekühlt und die Nucleophilösung wurde mittels Transferkanüle zur Lösung des Boronsäureesters hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend in einen Scheidetrichter mit ges. NH₄Cl-Lösung und Pentan gegeben. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde ein weiteres Mal mit Pentan extrahiert und die vereinigte organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Pentan/Et₂O 9:1) gereinigt. Das Produkt **146** (1.53 g, 2.75 mmol, 82% d. Th.) wurde als farbloses Öl erhalten.

R_f (146) = 0.38 (Pentan/Et₂O 9:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.31–7.37 (m, 4 H, 7-H, 8-H), 7.23–7.27 (m, 1 H, 9-H), 5.97 (ddd, *J* = 17.2, 10.2, 6.6 Hz, 1 H, 4-H), 5.22 (dt, *J* = 17.2, 1.5 Hz, 1 H, 5-H_b), 5.15 (dq, *J* = 10.1, 0.9 Hz, 1 H, 5-H_a), 4.91 (d,

$J = 6.6$ Hz, 1 H, 3-H), 3.90–3.93 (m, 2 H, 10-H), 3.40 (q, $J = 7.6$ Hz, 1 H, 2-H), 1.57–1.81 (m, 12 H, 12-H', 13-H', 14-H), 1.32–1.39 (m, 2 H, 11-H), 1.27 (d, $J = 7.6$ Hz, 3 H, 1-H), 0.92–1.24 (m, 12 H, 12-H, 13-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 141.9 (s, C-6), 139.9 (d, C-4), 128.2 (d, C-7), 127.3 (d, C-9), 127.0 (d, C-8), 115.9 (t, C-5), 83.6 (d, C-10), 81.9 (d, C-3), 43.0 (d, C-11), 28.3 (t, C-12'), 27.4 (t, C-13'), 26.5 (t, C-14), 26.0 (t, C-12), 25.9 (t, C-13), 17.2 (q, C-1).

Das Signal von C-2 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +18.8$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

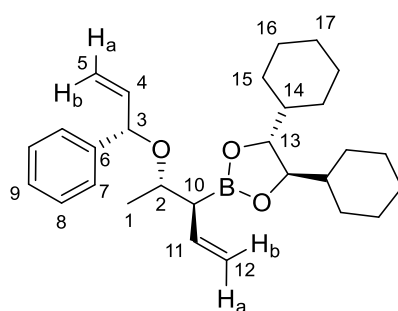
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{BO}_3[\text{M}]^+$	396.2830	396.2849

(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((3*S*,4*S*)-4-(((*S*)-1-phenylallyl)oxy)pent-1-en-3-yl)-1,3,2-dioxaborolan (147)

Gemäß **AAV3** wurden 1.37 g (3.46 mmol, 1.0 Äq.) **146** mit 0.38 mL (5.88 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH_2Cl_2 , 1.45 mL (3.63 mmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) $n\text{-BuLi}$ und 966 mg (7.09 mmol, 2.05 Äq.) ZnCl_2 umgesetzt. Nach Variante A wurde nach Aufarbeitung der α -Chlorboronsäureester **147-Cl** (1.52 g, 3.41 mmol, 99% d. Th.) als farbloses Öl erhalten. Dieser wurde im nächsten Schritt direkt weiter umgesetzt.

Dazu wurde gemäß **AAV4** ein Teil des α -Chlorboronsäureesters **147-Cl** (389 mg, 874 μmol , 1.0 Äq.) mit 119 mg (874 μmol , 1.0 Äq.) ZnCl_2 und 3.75 mL (2.62 mmol, 3.0 Äq., 0.70 M in THF) Vinylmagnesiumbromid umgesetzt. Die Zugabe der Nucleophilösung erfolgte bei -78°C , die Reaktionslösung wurde für 24 h bei 0°C umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , Pentan/ Et_2O 97:3) das Produkt **147** (282 mg, 726 μmol , 83% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (**147**) = 0.29 (Pentan/ Et_2O 97:3)



147

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 7.34–7.37 (m, 2 H, 7-H), 7.29–7.33 (m, 2 H, 8-H), 7.21–7.25 (m, 1 H, 9-H), 5.82–5.92 (m, 2 H, 4-H, 11-H), 5.24 (dt, $J = 17.1, 1.4$ Hz, 1 H, 5- H_b), 5.18 (dt, $J = 10.4, 1.3$ Hz, 1 H, 5- H_a), 5.07 (ddd, $J = 17.1, 2.1, 0.9$ Hz, 1 H, 12- H_b), 5.02 (dd, $J = 10.1, 2.2$ Hz, 1 H, 12- H_a), 4.90 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H, 3-H), 3.80–3.85 (m, 3 H, 2-H, 13-H), 2.50 (dd, $J = 9.5, 7.3$ Hz, 1 H, 10-H), 1.55–1.80 (m, 10 H, 15- H' , 16- H' , 17-H), 1.16–1.37 (m, 8 H, 14-H, 15-H, 16-H), 1.12 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H, 1-H), 0.92–1.05 (m, 4 H, 16- H').

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 142.1 (s, C-6), 139.5 (d, C-4), 136.4 (d, C-11), 128.1 (d, C-8), 127.1 (d, C-9), 126.7 (d, C-7), 116.3 (t, C-5), 115.7 (t, C-12), 83.5 (d, C-13), 79.8 (d, C-3), 73.5 (d, C-2), 43.0 (d, C-14), 28.3 (t, C-15'), 27.6 (t, C-16'), 26.4 (t, C-17), 26.0 (t, C-15), 25.8 (t, C-16), 18.7 (q, C-1).

Das Signal von C-10 liegt im Rauschen des Spektrums.

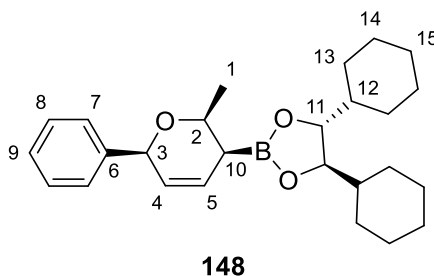
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +42.2$ [CHCl₃, c = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₈ H ₄₂ BO ₃ [M+H] ⁺	437.3222	437.3209

(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((2*S*,3*S*,6*S*)-2-methyl-6-phenyl-3,6-dihydro-2*H*-pyran-3-yl)-1,3,2-dioxaborolan (148)

55.0 mg (126 μmol, 1.0 Äq.) **147** wurden in 2.5 mL abs. CH₂Cl₂ gelöst und mit Argon entgast. Anschließend wurden 3.2 mg (4 μmol, 0.03 Äq.) Grubbs-II-Katalysator (Benzyliden [1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinylden]dichlor(tricyclohexylphosphan)ruthenium) zugegeben und für 4 h bei 40 °C gerührt. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO₂, Pentan/Et₂O 97:3), wodurch das Produkt **148** (50.0 mg, 112 μmol, 97% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (**148**) = 0.16 (Pentan/Et₂O 95:5)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.46–7.51 (m, 2 H, 7-H), 7.28–7.32 (m, 2 H, 8-H), 7.22–7.26 (m, 2 H, 9-H), 5.96 (ddd, *J* = 10.1, 6.0, 2.2 Hz, 1 H, 4-H), 5.62 (dt, *J* = 10.1, 1.6 Hz, 1 H, 5-H), 5.24 (bs, 1 H, 3-H), 4.04 (qd, *J* = 6.5, 3.3 Hz, 1 H, 2-H), 3.92–3.97 (m, 2 H, 11-H), 1.89 (bs, 1 H, 10-H), 1.54–1.84 (m, 10 H, 13-H', 14-H', 15-H), 1.35 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, 1-H), 0.97–1.28 (m, 12 H, 12-H, 13-H, 14-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 142.0 (s, C-6), 128.3 (d, C-5), 128.3 (d, C-7), 127.6 (d, C-8), 127.6 (d, C-9), 126.6 (d, C-4), 83.6 (d, C-11), 78.8 (d, C-3), 71.9 (d, C-2), 43.0 (d, C-12), 28.5 (t, C-13'), 27.4 (t, C-14'), 26.4 (t, C-15), 26.1 (t, C-13), 25.9 (t, C-14), 21.1 (q, C-1).

Das Signal von C-10 liegt im Rauschen des Spektrums.

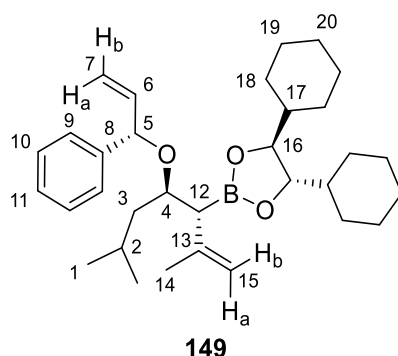
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +17.8$ [CHCl₃, c = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₆ H ₃₈ BO ₃ [M+H] ⁺	409.2909	409.2918

(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-2-((3R,4R)-2,6-dimethyl-4-(((S)-1-phenylallyl)oxy)hept-1-en-3-yl)-1,3,2-dioxaborolan (149)

Gemäß **AAV4** wurden 1.18 g (2.43 mmol, 1.0 Äq.) **144-Cl** mit 331 mg (2.43 mmol, 1.0 Äq.) ZnCl₂ und 6.07 mL (6.07 mmol, 2.5 Äq., 1.0 M in THF) Isopropenylmagnesiumbromid umgesetzt. Die Zugabe der Nukleophillösung erfolgte bei -78 °C, die Reaktionslösung wurde für 3 Tage bei 0 °C umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 95:5) das Produkt **149** (1.02 g, 2.03 mmol, 84% d. Th., Reinheit 98%, Verunreinigung (4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-2-(prop-1-en-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (*ent*-**32**)) als farbloses Öl erhalten.

R_f (149) = 0.42 (Pentan/Et₂O 95:5)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.35–7.39 (m, 2 H, 9-H), 7.26–7.32 (m, 2 H, 10-H), 7.19–7.23 (m, 1 H), 5.85 (ddd, *J* = 17.3, 9.9, 7.7 Hz, 1 H, 6-H), 5.28 (d, *J* = 17.0 Hz, 1 H, 7-H_a), 5.19 (d, *J* = 10.1, 1.3 Hz, 1 H, 7-H_b), 4.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 5-H), 4.75 (bs, 1 H, 15-H_a), 4.70 (bs, 1 H, 15-H_b), 3.88 (ddd, *J* = 7.5, 6.2, 4.3 Hz, 1 H, 4-H), 3.74–3.78 (m, 2 H, 16-H), 2.28 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H, 12-H), 1.50–1.79 (m, 12 H, 2-H, 3-H', 18-H', 19-H', 20-H), 1.40 (ddd, *J* = 13.9, 8.5, 4.4 Hz, 1 H, 3-H), 0.92–1.33 (m, 15 H, 14-H, 17-H, 18-H, 19-H), 0.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, 1-H), 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, 1-H').

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 144.5 (s, C-13), 141.9 (s, C-8), 140.3 (d, C-6), 128.0 (d, C-10), 127.0 (d, C-11), 126.9 (d, C-9), 116.3 (t, C-7), 112.6 (t, C-15), 83.6 (d, C-16), 80.8 (d, C-5), 75.8 (d, C-4), 43.4 (t, C-3), 43.1 (d, C-17), 28.6 (t, C-18'), 27.8 (t, C-19'), 26.5 (t, C-20), 26.0 (t, C-18), 25.9 (t, C-19), 24.4 (q, C-14), 24.1 (d, C-2), 23.7 (q, C-1), 22.5 (q, C-1').

Das Signal von C-12 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +3.3$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

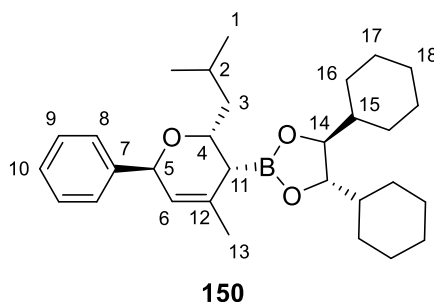
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₂ H ₅₀ BO ₃ [M+H] ⁺	493.3848	493.3856

(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-2-((2R,3R,6S)-2-isobutyl-4-methyl-6-phenyl-3,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)-1,3,2-dioxaborolan (150)

984 mg (2.00 mmol, 1.0 Äq.) **149** wurden in 40.0 mL abs. CH₂Cl₂ gelöst und mit Argon entgast. Anschließend wurden 51.0 mg (60 µmol, 0.03 Äq.) Grubbs-II-Katalysator (Benzyliden [1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinyliden]dichlor(tricyclohexylphosphan)ruthenium) zugegeben und für 4 h bei 40 °C gerührt. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand

wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (C-18-SiO₂, MeCN/H₂O), wodurch das Produkt **150** (884 mg, 1.90 mmol, 95% d. Th.) als weißer Feststoff erhalten wurde.

R_f (150) = 0.26 (Pentan/Et₂O 95:5)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.37–7.44 (m, 2 H, 8-H), 7.28–7.33 (m, 2 H, 9-H), 7.20–7.24 (m, 1 H), 5.66–5.69 (m, 1 H, 6-H), 5.28 (bs, 1 H, 5-H), 3.87–3.94 (m, 2 H, 14-H), 3.65 (dt, *J* = 7.9, 3.9 Hz, 1 H, 4-H), 1.87 (s, 3 H, 13-H), 1.60–1.86 (m, 13 H, 2-H, 3-H', 11-H, 16-H', 17-H', 18-H), 1.36 (dtd, *J* = 15.2, 7.5, 3.5 Hz, 1 H, 15-H), 0.96–1.29 (m, 11 H, 3-H, 16-H, 17-H), 0.80 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H), 0.61 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H, 1-H').

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 143.0 (s, C-12), 136.1 (s, C-7), 128.0 (d, C-9), 127.8 (d, C-8), 127.1 (d, C-10), 120.3 (d, C-6), 83.6 (d, C-14), 74.5 (d, C-5), 68.1 (d, C-4), 43.8 (t, C-3), 43.3 (d, C-15), 28.5 (t, C-15'), 27.8 (t, C-16'), 26.6 (t, C-17), 26.1 (t, C-15), 26.0 (t, C-16), 24.5 (d, C-2), 23.6 (q, C-13), 23.2 (q, C-1), 22.0 (q, C-1').

Das Signal von C-11 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -167.5$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

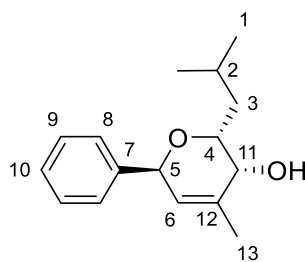
Schmelzpunkt: 103–105 °C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₀ H ₄₆ BO ₃ [M+H] ⁺	465.3535	465.3556

(2R,3R,6S)-2-Isobutyl-4-methyl-6-phenyl-3,6-dihydro-2H-pyran-3-ol (151)

77.0 mg (166 μmol, 1.0 Äq.) **150** wurden in 0.4 mL THF vorgelegt und bei 0 °C mit 33.0 mg (829 μmol, 5.0 Äq.) NaOH in 0.4 mL H₂O und 77 μL (829 μmol, 5.0 Äq., 33% in H₂O) H₂O₂ versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 1 h gerührt. Nach Verdünnen mit ges. NaCl-Lösung wurde mit Et₂O (x2) extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Die org. Phase wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt, mit 10.9 mg (182 μmol, 1.1 Äq.) Methylboronsäure versetzt und für 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (C-18-SiO₂, MeCN/H₂O), wodurch das Produkt **151** (39.0 mg, 158 μmol, 96% d. Th.) als weißer Feststoff erhalten wurde.

R_f (151) = 0.15 (Pentan/Et₂O 7:3)

**151**

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.25–7.38 (m, 5 H, 8-H, 9-H, 10-H), 5.85 (dd, $J = 3.5, 1.6$ Hz, 1 H, 6-H), 5.23 (bs, 1 H, 5-H), 3.51 (ddd, $J = 8.7, 4.0, 1.7$ Hz, 1 H, 4-H), 3.43 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H, 11-H), 1.97 (s, 3 H, 13-H), 1.63–1.70 (m, 2 H, 2-H, 3-H'), 1.24–1.30 (m, 1 H, 3-H), 0.82 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H, 1-H'), 0.56 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H, 1-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 140.0 (s, C-7), 137.0 (s, C-12), 128.2 (d, C-9), 128.2 (d, C-10), 127.8 (d, C-10), 124.3 (d, C-6), 74.4 (d, C-5), 69.7 (d, C-4), 68.9 (d, C-11), 39.8 (t, C-3), 24.2 (d, C-2), 23.4 (q, C-1'), 21.8 (q, C-1), 20.8 (q, C-13).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -139.7$ [CHCl₃, $c = 1.00$]

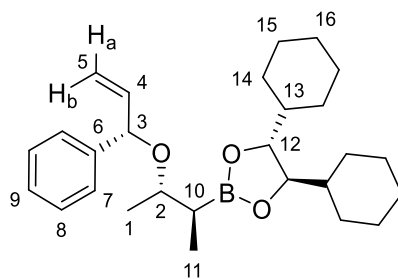
Schmelzpunkt: 120–122 °C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₆ H ₂₂ O ₂ [M+H] ⁺	246.1620	246.1620

(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((2*S*,3*S*)-3-(((*S*)-1-phenylallyl)oxy)butan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (152)

Gemäß **AAV4** wurden 486 mg (1.09 mmol, 1.0 Äq.) **147-Cl** mit 149 mg (1.09 mmol, 1.0 Äq.) ZnCl₂ und 1.09 mL (3.28 mmol, 3.0 Äq., 3.0 M in THF) Methylmagnesiumbromid umgesetzt. Die Zugabe der Nukleophilösung erfolgte bei –78 °C, die Reaktionslösung wurde für 48 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 97:3) das Produkt **152** (402 mg, 947 µmol, 87% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (152) = 0.31 (Pentan/Et₂O 95:5)

**152**

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.34–7.37 (m, 2 H, 7-H), 7.29–7.33 (m, 2 H, 8-H), 7.21–7.25 (m, 1 H, 9-H), 5.89 (ddd, $J = 17.2, 10.2, 7.3$ Hz, 1 H, 4-H), 5.23 (dt, $J = 17.1, 1.4$ Hz, 1 H, 5-H_b), 5.15 (dt, $J = 10.1, 1.3$ Hz, 1 H, 5-H_a), 4.86 (d, $J = 6.9$ Hz, 1 H, 3-H), 3.80–3.83 (m, 2 H, 12-H), 3.73 (quint, $J = 6.0$ Hz, 1 H, 2-H), 1.55–1.80 (m, 10 H, 14-H', 15-H', 16-H), 1.46–1.52 (m, 1 H, 10-H), 1.12–1.34 (m, 10 H, 13-H, 14-H, 15-H), 1.11 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H, 1-H), 1.03 (d, $J = 7.3$ Hz, 3 H, 11-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 142.3 (s, C-6), 139.9 (d, C-4), 128.1 (d, C-7), 127.1 (d, C-9), 126.7 (d, C-8), 115.8 (t, C-5), 83.2 (d, C-12), 79.6 (d, C-3), 74.5 (d, C-2), 43.0 (d, C-13), 28.3 (t, C-14'), 27.5 (t, C-15'), 26.4 (t, C-16), 26.0 (t, C-14), 25.9 (t, C-15), 18.1 (q, C-1), 10.7 (q, C-11).

Das Signal von C-10 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +48.2$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

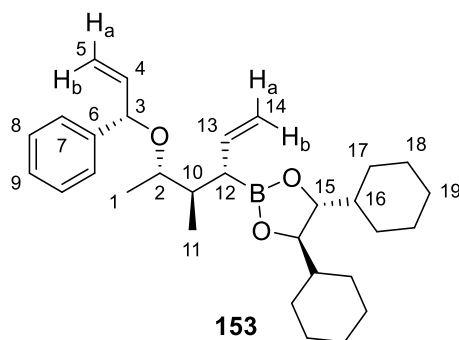
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{BO}_3[\text{M}+\text{H}]^+$	425.3222	425.3223

(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((3*S*,4*R*,5*S*)-4-methyl-5-(((*S*)-1-phenylallyl)oxy)hex-1-en-3-yl)-1,3,2-dioxaborolan (153)

Gemäß **AAV3** wurden 378 g (891 μmol , 1.0 Äq.) **152** mit 0.10 mL (1.51 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH_2Cl_2 , 0.37 mL (935 μmol , 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) $n\text{-BuLi}$ und 249 mg (1.83 mmol, 2.05 Äq.) ZnCl_2 umgesetzt. Nach Variante A wurde nach Aufarbeitung der α -Chlorboronsäureester **153-Cl** (421 mg, 890 μmol , 100% d. Th.) als farbloses Öl erhalten. Dieser wurde im nächsten Schritt direkt weiter umgesetzt.

Dazu wurde gemäß **AAV4** ein Teil des α -Chlorboronsäureesters **153-Cl** (403 mg, 852 μmol , 1.0 Äq.) mit 116 mg (852 μmol , 1.0 Äq.) ZnCl_2 und 3.04 mL (2.13 mmol, 2.5 Äq., 0.70 M in THF) Vinylmagnesiumbromid umgesetzt. Die Zugabe der Nukleophillösung erfolgte bei -78°C , die Reaktionslösung wurde für 24 h bei 0°C umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , Pentan/ Et_2O 95:5) das Produkt **153** (330 mg, 850 μmol , 100% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (**153**) = 0.41 (Pentan/ Et_2O 95:5)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 7.34–7.38 (m, 2 H, 7-H), 7.29–7.33 (m, 2 H, 8-H), 7.21–7.25 (m, 1 H, 9-H), 5.91 (ddd, $J = 17.0, 10.1, 6.9$ Hz, 1 H, 4-H), 5.75 (dt, $J = 17.1, 9.9$ Hz, 1 H, 13-H), 5.22 (dt, $J = 17.1, 1.4$ Hz, 1 H, 5-H_b), 5.17 (d, $J = 10.1$ Hz, 1 H, 5-H_a), 4.96 (dd, $J = 17.0, 1.3$ Hz, 1 H, 14-H_b), 4.89 (dd, $J = 10.1, 1.9$ Hz, 1 H, 14-H_a), 4.85 (d, $J = 6.9$ Hz, 1 H, 3-H), 3.77–3.81 (m, 2 H, 15-H), 3.56–3.62 (m, 1 H, 2-H), 2.06–2.14 (m, 1 H, 10-H), 1.90 (t, $J = 9.1$ Hz, 1 H, 12-H), 1.49–1.81 (m, 10 H, 17-H', 18-H', 19-H), 0.99–1.34 (m, 12 H, 16-H, 17-H, 18-H), 0.98 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H, 1-H), 0.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, 11-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 142.2 (s, C-6), 139.7 (d, C-4), 138.6 (d, C-13), 128.2 (d, C-8), 127.2 (d, C-9), 126.8 (d, C-7), 116.0 (t, C-5), 114.5 (t, C-14), 83.5 (d, C-15), 80.0 (d, C-3), 74.3 (d, C-2), 43.0 (d, C-16), 38.3 (d, C-10), 28.5 (t, C-17'), 27.7 (t, C-18'), 26.5 (t, C-19), 26.0 (t, C-17), 25.9 (t, C-18), 14.1 (q, C-1), 13.9 (q, C-11).

Das Signal von C-12 liegt im Rauschen des Spektrums.

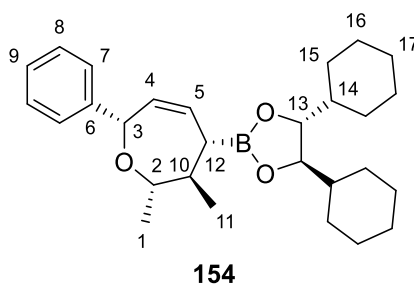
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +20.7$ [CHCl₃, c = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₀ H ₄₆ BO ₃ [M+H] ⁺	465.3535	465.3541

(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((2*S*,3*R*,4*S*,7*S*)-2,3-dimethyl-7-phenyl-2,3,4,7-tetrahydrooxepin-4-yl)-1,3,2-dioxaborolan (154)

110 mg (237 μmol, 1.0 Äq.) **153** wurden in 4.7 mL abs. CH₂Cl₂ gelöst und mit Argon entgast. Anschließend wurden 6.0 mg (7 μmol, 0.03 Äq.) Grubbs-II-Katalysator (Benzyliden [1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinyliden]dichlor(tricyclohexylphosphan)ruthenium) zugegeben und über Nacht bei 40 °C gerührt. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (C-18-SiO₂, MeCN/H₂O), wodurch das Produkt **154** (99.0 mg, 227 μmol, 96% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (154) = 0.44 (Pentan/Et₂O 95:5)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.39–7.44 (m, 2 H, 7-H), 7.26–7.31 (m, 2 H, 8-H), 7.19–7.24 (m, 1 H, 9-H), 5.86 (ddd, *J* = 11.3, 9.1, 2.2 Hz, 1 H, H-4), 5.54 (dd, *J* = 11.3, 2.2 Hz, 1 H, 5-H), 5.0 (bs, 1 H, 3-H), 3.78–3.82 (m, 2 H, 13-H), 3.38 (quint, *J* = 6.5 Hz, 1 H, 2-H), 2.32 (quintd, *J* = 6.9, 2.8 Hz, 1 H, 10-H), 1.45–1.77 (m, 11 H, 12-H, 15-H', 16-H', 17-H), 1.29 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, 1-H), 1.10–1.27 (m, 8 H, 14-H, 15-H, 16-H), 1.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, 11-H), 0.88–1.03 (m, 4 H, 16-H').

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 141.9 (s, C-6), 129.4 (d, C-5), 128.2 (d, C-4), 128.1 (d, C-8), 127.7 (d, C-7), 127.3 (d, C-9), 85.6 (d, C-3), 83.6 (d, C-13), 82.7 (d, C-2), 44.5 (d, C-10), 42.8 (d, C-14); 28.5 (t, C-15'), 27.8 (t, C-16'), 26.5 (t, C-17), 26.0 (t, C-15), 26.0 (t, C-16), 22.1 (q, C-1), 21.1 (q, C-11).

Das Signal von C-12 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +5.7$ [CHCl₃, c = 1.00]

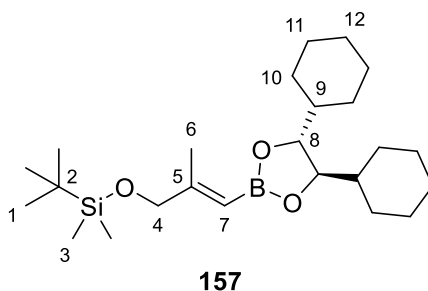
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₈ H ₄₁ BO ₃ [M+H] ⁺	436.3143	436.3147

***tert*-Butyl(((*E*)-3-((4*R*,5*R*)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-methylallyl)oxy)dimethylsilan (157)**

Zur Herstellung der Nucleophilösung wurden 2.89 g (9.27 mmol, 1.0 Äq.) (*E*)-((3-Brom-2-methylallyl)oxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan^[197] (**156**) in 18.5 mL abs. THF vorgelegt und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Anschließend wurden 9.76 mL (18.5 mmol, 2.0 Äq., 1.9 M in Pentan) *tert*-BuLi über 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugegeben, für 10 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend erneut auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt.

In einem weiteren Kolben wurden 3.00 g (10.2 mmol, 1.1 Äq.) (4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-isopropoxy-1,3,2-dioxaborolan^[198] (**155**) in 28 mL abs. THF vorgelegt und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Die Nucleophilösung wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mittels Transferkanüle langsam zur Lösung des Boronsäureesters zugetropft und die Reaktionslösung wurde über Nacht unter Erwärmung auf Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung wurde mit Pentan extrahiert (x2) und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO_2 , Pentan/ Et_2O 95:5). Das Produkt **157** (2.88 g, 6.85 mmol, 74% d. Th.) wurde als farbloses Öl erhalten.

R_f (**157**) = 0.48 (Pentan/ Et_2O 95:5)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 5.50 (bs, 1 H, 7-H), 4.06 (bs, 2 H, 4-H), 3.85–3.89 (m, 2 H, 8-H), 1.92 (s, 3 H, 6-H), 0.87–1.84 (m, 31 H, 1-H, 9-H, 10-H, 11-H, 12-H), 0.07 (s, 6 H, 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 160.2 (s, C-5), 83.1 (d, C-8), 68.4 (t, C-4), 43.1 (d, C-9), 28.4 (t, C-10'), 27.5 (t, C-11'), 26.5 (t, C-12), 26.1 (t, C-10), 26.0 (q, C-1), 25.9 (t, C-11), 17.5 (q, C-6), -5.4 (q, C-3).

Das Signal von C-7 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +22.1$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

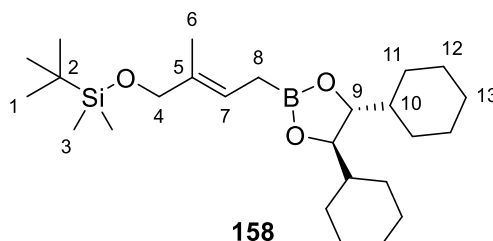
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{24}\text{H}_{46}\text{BO}_3\text{Si}$ [$\text{M}+\text{H}$] ⁺	421.3304	421.3310

***tert*-Butyl(((*E*)-4-((4*R*,5*R*)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-methylbut-2-en-1-yl)oxy)-dimethylsilan (158)**

Zur Herstellung der Nucleophilösung wurden 8.34 g (31.4 mmol, 1.35 Äq.) (*E*)-((3-Brom-2-methylallyl)oxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan^[197] (**156**) in 46.6 mL abs. THF vorgelegt und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Anschließend wurden 39.3 mL (62.8 mmol, 2.7 Äq., 1.6 M in Pentan) *tert*-BuLi über 2 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugegeben, für 10 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt.

Gemäß **AAV4** wurden 7.66 g (23.3 mmol, 1.0 Äq.) **160** mit 3.17 g (23.3 mmol, 1.0 Äq.) ZnCl_2 und der zuvor hergestellten Nukleophilösung umgesetzt. Die Zugabe der auf $-40\text{ }^\circ\text{C}$ vorgekühlten Nukleophilösung erfolgte bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mittels Transferkanüle, die Reaktionslösung wurde für 24 h bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , Pentan/ Et_2O 95:5) das Produkt **158** (7.18 g, 16.5 mmol, 71% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (**158**) = 0.44 (Pentan/ Et_2O 95:5)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 5.51 (tq, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1 H, 7-H), 4.02 (s, 2 H, 4-H), 3.81–3.85 (m, 2 H, 9-H), 1.54–1.81 (m, 15 H, 6-H, 8-H, 11-H', 12-H', 13-H), 0.91–1.35 (m, 12 H, 10-H, 11-H, 12-H), 0.90 (s, 9 H, 1-H), 0.06 (s, 6 H, 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 134.2 (s, C-5), 119.9 (d, C-7), 83.4 (d, C-10), 68.9 (t, C-4), 42.9 (d, C-10), 28.3 (t, C-11'), 27.3 (t, C-12'), 26.4 (t, C-13), 26.0 (t, C-11), 26.0 (q, C-1), 25.9 (t, C-12), 18.4 (s, C-2), 13.4 (q, C-6), -5.3 (q, C-3).

Das Signal von C-8 liegt im Rauschen des Spektrums.

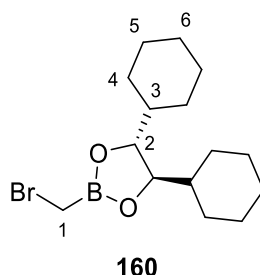
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +19.1$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{25}\text{H}_{48}\text{BO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	435.3460	435.3466

(4*R*,5*R*)-2-(Bromomethyl)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (**160**)

5.39 g (24.2 mmol, 1.0 Äq.) Diisopropyl-(bromomethyl)boronat^[199] (**159**) wurden in 24 mL Et_2O gelöst und mit 5.47 g (24.2 mmol, 1.0 Äq.) (*R,R*)-DICHD (*ent*-**1**) versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und das Lösemittel wurde im Anschluss am Rotationsverdampfer entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , Pentan/ Et_2O 9:1) wurde das Produkt **160** (7.48 g, 22.7 mmol, 94% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (**160**) = 0.57 (Pentan/ Et_2O 9:1)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 3.95–3.98 (m, 2 H, 2-H), 2.63 (s, 2 H, 1-H), 1.58–1.82 (m, 10 H, 4-H', 5-H', 6-H), 0.94–1.41 (m, 12 H, 3-H, 4-H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 84.3 (d, C-2), 42.8 (d, C-3), 28.2 (t, C-4'), 27.2 (t, C-5'), 26.4 (t, C-6), 25.9 (t, C-4), 25.8 (t, C-5).

Das Signal von C-1 liegt im Rauschen des Spektrums.

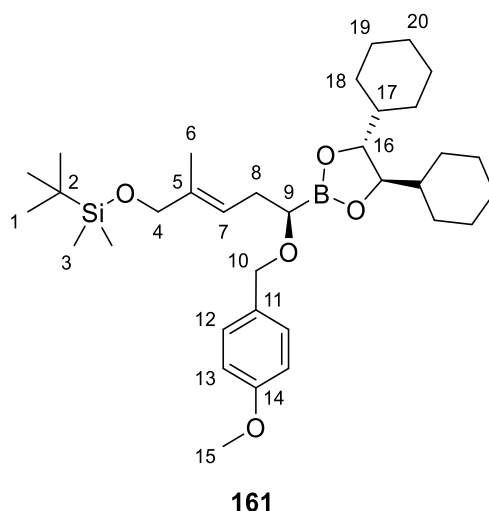
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +49.7$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{BBrO}_2$ [M+H] ⁺	329.1282	329.1277

***tert*-Butyl(((*R,E*)-5-(((*4R,5R*)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methylpent-2-en-1-yl)oxy)dimethylsilan (161)**

Gemäß **AAV3** wurden 4.87 g (11.2 mmol, 1.0 Äq.) **158** mit 1.23 mL (19.1 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH_2Cl_2 , 4.71 mL (11.8 mmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 3.13 g (23.0 mmol, 2.05 Äq.) ZnCl_2 umgesetzt. Zur Herstellung der Nucleophilösung wurden 583 mg (14.6 mmol, 1.3 Äq., 60% Suspension in Mineralöl) NaH in 24 mL abs. DMSO und 8 mL abs. THF vorgelegt und mit 1.95 mL (2.17 g, 15.7 mmol, 1.4 Äq.) 4-Methoxyphenylmethanol versetzt. Die Nucleophilösung wurde ebenfalls über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Variante B wurde die Nucleophilösung bei 0 °C zugegeben. Nach 24 h bei Raumtemperatur wurde entsprechend aufgearbeitet und nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Pentan/ Et_2O 9:1) das Produkt **161** (5.09 g, 8.70 mmol, 78% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (161) = 0.36 (Pentan/ Et_2O 9:1)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 7.26–7.29 (m, 2 H, 12-H), 6.83–6.87 (m, 2 H, 13-H), 5.47 (tq, $J = 7.0, 1.1$ Hz, 1 H, 7-H), 4.51 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H, 10-H'), 4.46 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H, 10-H), 4.00 (bs, 2 H, 4-H), 3.87–3.90 (m, 2 H, 16-H), 3.80 (s, 3 H, 15-H), 3.35 (t, $J = 6.9$ Hz, 1 H, 9-H), 2.43 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H, 8-H), 1.55–1.79 (m, 13 H, 6-H, 18-H', 19-H', 20-H), 0.93–1.35 (12 H, 17-H, 18-H, 19-H), 0.90 (s, 9 H, 1-H), 0.06 (s, 6 H, 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 158.9 (s, C-14), 135.8 (d, C-5), 131.2 (s, C-11), 129.4 (d, C-12), 121.6 (d, C-7), 113.5 (d, C-13), 83.6 (d, C-18), 71.7 (t, C-10), 68.8 (t, C-4), 55.2 (q, C-15), 42.9 (d, C-17), 29.8 (t, C-8), 28.2 (t, C-18'), 27.4 (t, C-19'), 26.4 (t, C-20), 26.0 (t, C-18), 26.0 (q, C-1), 25.9 (t, C-19), 18.4 (s, C-2), 13.7 (q, C-6), -5.3 (q, C-3).

Das Signal von C-9 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +12.8$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

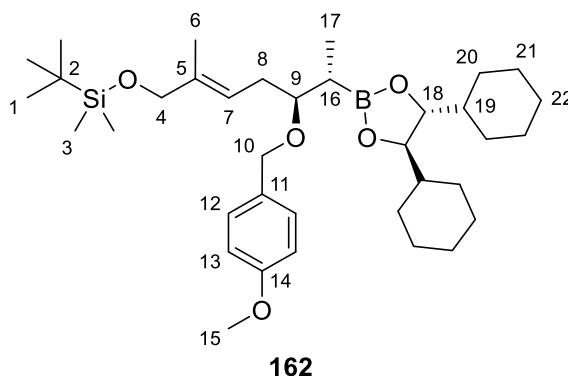
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{34}\text{H}_{58}\text{BO}_5\text{Si} [\text{M}+\text{H}]^+$	585.4141	585.4146

***tert*-Butyl(((5*S*,6*S*,*E*)-6-((4*R*,5*R*)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5-((4-methoxybenzyl)-oxy)-2-methylhept-2-en-1-yl)oxy)dimethylsilan (**162**)**

Gemäß **AAV3** wurden 1.78 g (3.07 mmol, 1.0 Äq.) **161** mit 0.34 mL (5.22 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH_2Cl_2 , 1.29 mL (3.23 mmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 1.28 mg (9.37 mmol, 3.05 Äq.) ZnCl_2 umgesetzt. Nach Variante A wurde nach Aufarbeitung der α -Chlorboronsäureester **162-Cl** (1.90 g, 3.00 mmol, 98% d. Th.) als farbloses Öl erhalten. Dieser wurde im nächsten Schritt direkt weiter umgesetzt.

Dazu wurde gemäß **AAV4** ein Teil des α -Chlorboronsäureesters **162-Cl** (1.75 g, 2.76 mmol, 1.0 Äq.) mit 395 mg (2.90 mmol, 1.05 Äq.) ZnCl_2 und 2.76 mL (8.29 mmol, 3.0 Äq., 3.0 M in Et_2O) Methylmagnesiumchlorid umgesetzt. Die Zugabe der Nukleophilösung erfolgte bei -78°C , die Reaktionslösung wurde für 24 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , Pentan/ Et_2O 9:1) das Produkt **162** (1.48 g, 2.41 mmol, 87% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (**162**) = 0.35 (Pentan/ Et_2O 9:1)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 7.23–7.27 (m, 2 H, 12-H), 6.82–6.86 (m, 2 H, 13-H), 5.50 (tq, $J = 7.1, 0.9$ Hz, 1 H, 7-H), 4.42–4.48 (m, 2 H, 10-H), 4.01 (s, 2 H, 4-H), 3.80–3.84 (m, 2 H, 18-H), 3.79 (s, 3 H), 3.52 (q, $J = 5.6$ Hz, 1 H, 9-H), 2.28–2.38 (m, 2 H, 8-H), 1.55–1.79 (13 H, 6-H, 20-H', 21-H', 22-H), 1.53 (dq, $J = 7.6, 5.0$ Hz, 1 H, 16-H), 0.92–1.33 (m, 15 H, 17-H, 19-H, 20-H, 21-H), 0.91 (s, 9 H, 1-H), 0.06 (s, 6 H, 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 158.7 (s, 14-H), 135.5 (s, C-5), 131.5 (s, C-11), 128.9 (d, C-12), 121.8 (d, C-7), 113.5 (d, C-13), 83.3 (d, C-18), 81.9 (d, C-9), 70.6 (t, C-10), 68.8 (t, C-4), 55.3 (q, C-15), 43.0 (d, C-19), 30.7 (t, C-8), 28.3 (t, C-20'), 27.5 (t, C-21'), 26.4 (t, C-22), 26.0 (t, C-20), 26.0 (q, C-1), 25.9 (t, C-21), 18.4 (s, C-2), 13.6 (q, C-6), 11.3 (q, C-17), -5.2 (q, C-3).

Das Signal von C-15 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +21.5$ [CHCl₃, c = 1.00]

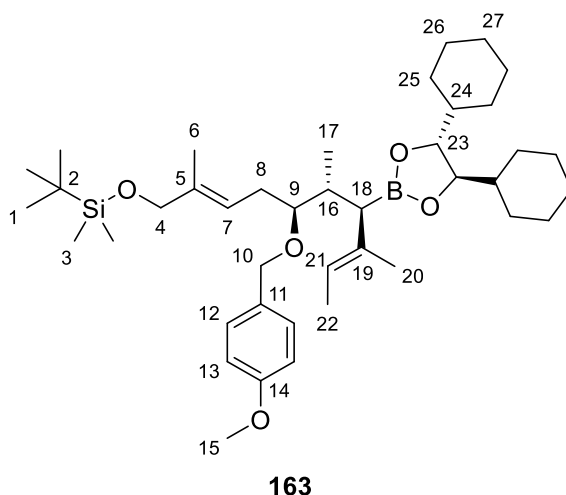
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₆ H ₆₁ BO ₅ Si [M] ⁺	612.4381	612.4384

***tert*-Butyl(((2*E*,5*S*,6*R*,7*R*,8*E*)-7-((4*R*,5*R*)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-2,6,8-trimethyldeca-2,8-dien-1-yl)oxy)dimethylsilan (**163**)**

Gemäß **AAV3** wurden 883 mg (1.44 mmol, 1.0 Äq.) **162** mit 0.16 mL (2.45 mmol, 1.7 Äq.) abs. CH₂Cl₂, 0.61 mL (1.51 mmol, 1.05 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi und 599 mg (4.40 mmol, 3.05 Äq.) ZnCl₂ umgesetzt. Nach Variante A wurde nach Aufarbeitung der α -Chlorboronsäureester **163-Cl** (953 mg, 1.44 mmol, 100% d. Th.) als farbloses Öl erhalten. Dieser wurde im nächsten Schritt direkt weiter umgesetzt.

Dazu wurde gemäß **AAV4** ein Teil des α -Chlorboronsäureesters **163-Cl** (417 mg, 631 μ mol, 1.0 Äq.) mit 86.0 mg (631 μ mol, 1.05 Äq.) ZnCl₂ und 5.44 mL (1.58 mmol, 2.5 Äq., 0.29 M in THF) 1-Methyl-1-propenylmagnesiumbromid umgesetzt. Die Zugabe der Nucleophilösung erfolgte bei -78 °C, die Reaktionslösung wurde für 24 h bei 0 °C umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O 9:1) das Produkt **163** (380 mg, 558 μ mol, 88% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (163) = 0.37 (Pentan/Et₂O 9:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.23–7.27 (m, 2 H, 12-H), 6.82–6.86 (m, 2 H, 13-H), 5.47 (t, *J* = 6.9 Hz, 1 H, 7-H), 5.27 (q, *J* = 6.6 Hz, 1 H, 21-H), 4.49 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H, 10-H'), 4.30 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H, 10-H), 3.99 (s, 2 H, 4-H), 3.80–3.83 (m, 2 H, 23-H), 3.80 (s, 3 H, 15-H), 3.30 (dt, *J* = 9.6, 3.1 Hz, 1 H, 9-H), 2.28–2.36 (m, 1 H, 16-H), 2.11–2.18 (m, 1 H, 8-H'), 1.99–2.07 (m, 1 H, 8-H), 1.51–1.80 (m, 20 H, 6-H, 18-H, 20-H, 22-H, 25-H', 26-H', 27-H), 0.94–1.34 (m, 12 H, 24-H, 25-H, 26-H), 0.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, 17-H), 0.90 (s, 9 H, 1-H), 0.05 (s, 6 H, 3-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 158.9 (s, C-14), 134.8 (s, C-5), 134.4 (s, C-19), 131.5 (s, C-11), 129.2 (d, C-12), 122.9 (d, C-7), 120.1 (d, C-21), 113.5 (d, C-13), 83.3 (d, C-23), 80.5 (d, C-9), 70.7 (t, C-10), 68.9 (t, C-4), 55.3 (q, C-15), 43.1 (d, C-24), 33.5 (d, C-16), 28.3 (t, C-25'), 27.5 (t, C-26'), 26.7 (t, 8-H), 26.5 (t, C-

27), 26.0 (q, C-1), 26.0 (t, C-25), 25.9 (t, C-26), 18.4 (s, C-2), 15.3 (q, C-6), 13.7 (q, C-22), 13.5 (q, C-17), 13.5 (q, C-20), -5.3 (q, C-3).

Das Signal von C-18 liegt im Rauschen des Spektrums.

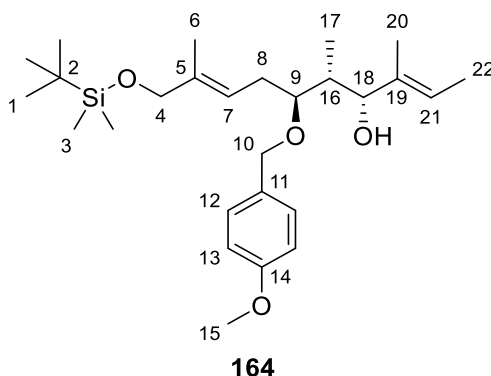
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -9.9$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{41}\text{H}_{70}\text{BO}_5\text{Si}$ [M+H] ⁺	681.5080	681.5072

(2E,4R,5R,6S,8E)-10-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-((4-methoxybenzyl)oxy)-3,5,9-trimethyldeca-2,8-dien-4-ol (164)

350 mg (514 μmol , 1.0 Äq.) **163** wurden in 1.2 mL THF vorgelegt und bei 0 °C mit 103 mg (2.57 mmol, 5.0 Äq.) NaOH in 1.2 mL H₂O und 239 μL (2.57 mmol, 5.0 Äq., 33% in H₂O) H₂O₂ versetzt. Die Reaktionslösung wurde nach 15 min bei 0 °C auf Raumtemperatur erwärmt und für 5 min gerührt. Nach Verdünnen mit ges. NaCl-Lösung wurde mit Et₂O (x2) extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO₂, Pentan/Et₂O 7:3), wodurch das Produkt **164** (225 mg, 486 μmol , 95% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (164) = 0.25 (Pentan/Et₂O 7:3)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.22–7.26 (m, 2 H, 12-H), 6.84–6.88 (m, 2 H, 13-H), 5.54 (qt, $J = 6.6, 1.3$ Hz, 1 H, 21-H), 5.43 (tq, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1 H, 7-H), 4.59 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H, 10-H'), 4.40 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H, 10-H), 4.31 (bs, 1 H, 18-H), 4.01 (s, 2 H, 4-H), 3.80 (s, 3 H, 15-H), 3.49 (td, $J = 6.5, 4.1$ Hz, 1 H, 9-H), 2.96 (bs, 1 H, O-H), 2.44–2.51 (m, 1 H, 8-H'), 2.35–2.43 (m, 1 H, 8-H), 1.82 (qt, $J = 7.0, 3.6$ Hz, 1 H, 16-H), 1.60–1.64 (m, 3 H, 6-H, 22-H), 1.50 (s, 3 H, 20-H), 0.91 (s, 9 H, 11-H), 0.85 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, 17-H), 0.06 (s, 6 H, 3-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 159.2 (s, C-14), 136.3 (s, 5-H), 135.5 (s, C-19), 130.4 (s, C-11), 129.4 (d, C-12), 119.8 (d, C-7), 118.7 (d, C-21), 113.8 (d, C-13), 82.8 (d, C-9), 74.4 (d, C-18), 72.0 (t, C-10), 68.3 (t, C-4), 55.3 (q, C-15), 37.6 (d, C-16), 29.5 (t, C-8), 25.9 (q, C-1), 18.3 (s, C-2), 13.8 (q, C-24), 13.4 (q, C-6), 13.0 (q, C-22), 10.6 (q, C-17).

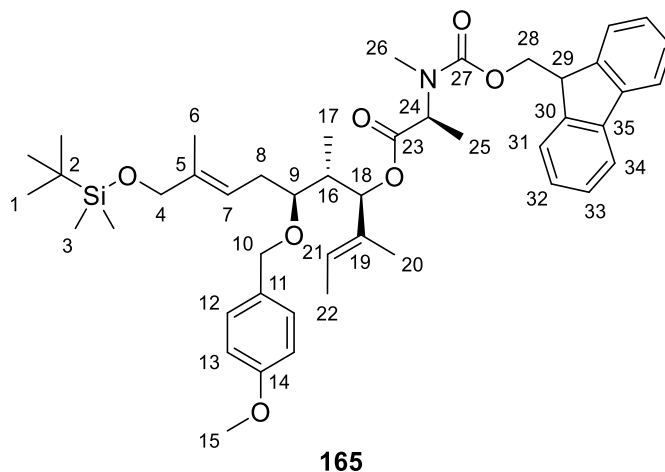
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +12.2$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{O}_4\text{Si}$ [M-H] ⁺	461.3082	461.3120

(2E,4R,5S,6S,8E)-10-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-((4-methoxybenzyl)oxy)-3,5,9-trimethyldeca-2,8-dien-4-yl N-(((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)-N-methyl-L-alaninat (165)

102 mg (220 μmol , 1.0 Äq.) **164** und 143 mg (441 μmol , 2.0 Äq.) *N*-Methyl-*N*-Fmoc-*L*-Alanin wurden in 2.2 mL abs. CH_2Cl_2 gelöst und bei 0 °C mit 5.4 mg (44 μmol , 0.2 Äq.) 4-DMAP und 109 mg (529 μmol , 1.2 Äq.) DCC versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, anschließend über Celite filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO_2 , Pentan/ Et_2O 7:3), wodurch das Produkt **165** (168 mg, 218 μmol , 99% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (**165**) = 0.15 (Pentan/ Et_2O 7:3)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, 373 K): 7.85 (d, $J = 7.5$ Hz, 2 H, 34-H), 7.58–7.64 (m, 2 H, 31-H), 7.40 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H, 33-H), 7.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H, 32-H), 7.16–7.22 (m, 2 H, 12-H), 6.82–6.88 (m, 2 H, 13-H), 5.44 (td, $J = 7.1, 1.3$ Hz, 1 H, 7-H), 5.34 (q, $J = 6.8$ Hz, 1 H, 21-H), 5.25 (d, $J = 5.3$ Hz, 1 H, 18-H), 4.58 (q, $J = 7.2$ Hz, 1 H, 24-H), 4.35–4.43 (m, 3 H, 10-H', 28-H), 4.23–4.31 (m, 2 H, 10-H, 29-H), 3.97 (bs, 2 H, 4-H), 3.74 (s, 3 H, 15-H), 3.22 (td, $J = 6.2, 3.9$ Hz, 1 H, 9-H), 2.74 (s, 3 H, 26-H), 2.12–2.36 (m, 2 H, 8-H), 1.94–2.06 (m, 1 H, 16-H), 1.47–1.58 (m, 9 H, 6-H, 20-H, 22-H), 1.31 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H, 25-H), 0.88 (s, 9 H, 1-H), 0.80 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, 17-H), 0.03 (s, 6 H, 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, 373 K): 173.2 (s, C-23), 158.4 (s, C-14), 142.4 (s, C-30), 139.0 (s, C-35), 134.8 (s, C-5), 132.7 (s, C-19), 130.5 (s, C-11), 128.5 (d, C-12), 128.3 (d, C-33), 126.7 (d, C-32), 120.7 (d, C-21), 120.2 (d, C-31), 119.8 (d, C-7), 119.3 (d, C-34), 113.3 (d, C-13), 78.7 (d, C-9), 77.4 (d, C-18), 70.1 (t, C-28), 67.4 (t, C-10), 67.4 (t, C-4), 57.5 (d, C-24), 54.7 (q, C-15), 37.5 (d, C-16), 33.2 (s, C-2), 27.8 (t, C-8), 25.2 (q, C-1), 17.5 (q, C-25), 12.9 (q, C-6), 12.0 (q, C-20), 12.0 (q, C-20), 9.3 (q, C-17), –5.9 (q, C-3).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -9.3$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

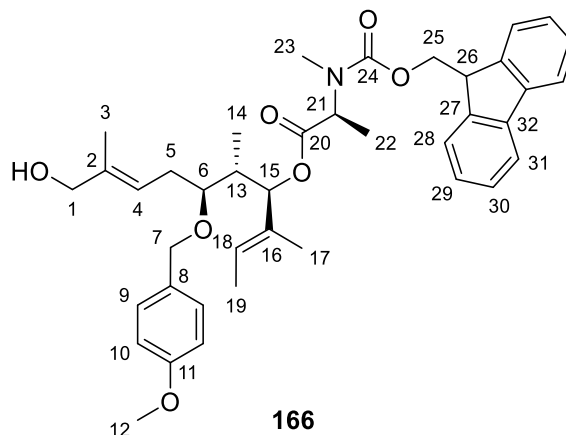
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{46}\text{H}_{64}\text{NO}_7\text{Si}$ [$\text{M}+\text{H}$] ⁺	770.4447	770.4450

(2E,4R,5S,6S,8E)-10-Hydroxy-6-((4-methoxybenzyl)oxy)-3,5,9-trimethyldeca-2,8-dien-4-yl N-(((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)-N-methyl-L-alaninat (166)

670 mg (870 μmol , 1.0 Äq.) **165** wurden in 8.7 mL abs. MeOH vorgelegt, auf 0 °C gekühlt und mit 0.87 mL (870 μmol , 1.0 Äq., 1.0 M in CH_2Cl_2) Acetylchlorid versetzt. Die Reaktionslösung wurde für

90 min bei 0 °C gerührt und anschließend mit ges. NH₄Cl-Lösung versetzt. Nach Extraktion mit Et₂O (x2) wurde die vereinigte org. Phase über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, CH₂Cl₂/Et₂O 8:2) wurde das Produkt **166** (523 mg, 797 µmol, 92% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (166) = 0.29 (CH₂Cl₂/Et₂O 8:2)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.74–7.79 (m, 2 H, 31-H), 7.52–7.63 (m, 2 H, 28-H), 7.37–7.43 (m, 2 H, 30-H), 7.28–7.34 (m, 2 H, 29-H), 7.19–7.24 (m, 2 H, 9-H), 6.82–6.87 (m, 2 H, 10-H), 5.40–5.46 (m, 2 H, 4-H, 18-H), 5.28–5.33 (m, 1 H, 15-H), 4.93 und 4.75 (Rotamere, q, *J* = 7.5 Hz, q, *J* = 7.3 Hz, 1 H, 21-H), 4.20–4.45 (m, 5 H, 7-H, 25-H, 26-H), 3.97 (d, *J* = 4.4 Hz, 2 H, 1-H), 3.79 und 3.78 (Rotamere, s, s, 3 H, 12-H), 3.23 und 3.16–3.21 (Rotamere, td, *J* = 6.5, 3.9 Hz, m, 1 H, 6-H), 2.90 und 2.87 (Rotamere, s, s, 3 H, 23-H), 2.05–2.30 (m, 3 H, 5-H, 13-H), 1.63 (s, 3 H, 3-H), 1.52–1.58 (m, 6 H, 17-H, 19-H), 1.43 und 1.40 (Rotamere, d, *J* = 7.6 Hz, d, *J* = 7.3 Hz, 3 H, 22-H), 1.33 (t, *J* = 5.8 Hz, 1 H, O-H), 0.84–0.89 (m, 3 H, 14-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 178.6 (s, C-20), 159.1 (s, C-11), 140.0 (s, C-32), 141.3 (s, C-27), 136.3 (s, C-2), 132.3 (s, C-16), 130.6 (s, C-8), 129.6 (d, C-9), 127.7 (d, C-30), 127.0 (d, C-29), 125.0 (d, C-28), 122.7 (d, C-18), 122.1 (d, C-4), 120.0 (d, C-31), 113.7 (d, C-10), 80.0 (d, C-15), 78.8 (d, C-6), 71.3 (t, C-28), 68.9 (t, C-1), 67.8 (t, C-25), 55.3 (q, C-12), 54.2 (d, C-21), 47.2 (d, C-26), 37.5 (d, C-13), 30.2 (q, C-23), 28.2 (t, C-5), 14.8 (q, C-22), 13.9 (q, C-3), 13.1 (q, C-19), 12.5 (q, C-17), 10.0 (q, C-14).

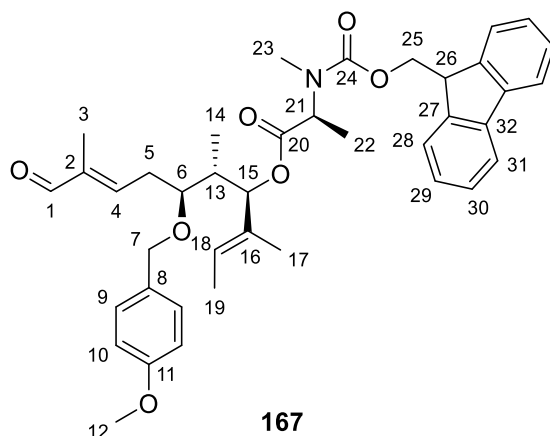
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -13.2$ [CHCl₃, c = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₄₀ H ₅₀ NO ₇ [M+H] ⁺	656.3582	656.3586

(2E,4R,5S,6S,8E)-6-((4-Methoxybenzyl)oxy)-3,5,9-trimethyl-10-oxodeca-2,8-dien-4-yl N-(((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)-N-methyl-L-alaninat (167)

1.02 g (1.56 mmol, 1.0 Äq.) **166** wurden in 15.6 mL abs. CH₂Cl₂ vorgelegt, auf 0 °C gekühlt und mit 924 mg (2.18 mmol, 1.4 Äq.) DMP versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit ges. NaHCO₃- und ges. Na₂S₂O₄-Lösung versetzt. Nach Verdünnen mit Et₂O wurde für weitere 20 min gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Et₂O extrahiert (x2). Die vereinigte org. Phase wurde mit ges. NaHCO₃-, H₂O und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum wurde das Produkt **167** (997 mg, 1.53 mmol, 98% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (**167**) = 0.53 (CH₂Cl₂/Et₂O 9:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 9.3 (s, 1 H, 1-H), 7.74–7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.53–7.63 (m, 2 H, 28-H), 7.37–7.42 (m, 2 H, 30-H), 7.28–7.34 (m, 2 H, 29-H), 7.16–7.22 (m, 2 H, 9-H), 6.82–6.87 (m, 2 H, 10-H), 6.48 (t, *J* = 6.9 Hz, 1 H, 4-H), 5.42–5.49 (m, 1 H, 18-H), 5.22–5.31 (m, 1 H, 15-H), 4.92 und 4.75 (Rotamere, q, *J* = 7.4 Hz, q, *J* = 6.9 Hz, 1 H, 21-H), 4.20–4.45 (m, 5 H, 7-H, 25-H, 26-H), 3.78 (s, 3 H, 12-H), 3.35 und 3.27–3.32 (Rotamere, q, *J* = 5.3 Hz, m, 1 H, 6-H), 2.91 und 2.88 (Rotamere, s, s, 3 H, 23-H), 2.44–2.51 (m, 2 H, 5-H), 2.09–2.22 (m, 1 H, 13-H), 1.70 (s, 3 H, 3-H), 1.52–1.61 (m, 6 H, 17-H, 19-H), 1.45 und 1.41 (Rotamere, d, *J* = 7.3 Hz, d, *J* = 7.3 Hz, 3 H, 22-H), 0.84–0.91 (m, 3 H, 14-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 195.1 (d, C-1), 171.1 (s, C-20), 159.4 (s, C-11), 156.5 (s, C-16), 150.9 (d, C-4), 144.0 (s, C-32), 141.3 (s, C-27), 140.4 (s, C-2), 132.1 (s, C-16), 130.0 (s, C-8), 129.6 (d, C-9), 127.7 (d, C-30), 127.0 (d, C-29), 125.0 (d, C-28), 123.1 (d, C-18), 120.0 (d, C-31), 113.8 (d, C-10), 79.9 (d, C-15), 77.7 (d, C-6), 71.4 (t, C-7), 67.8 (t, C-25), 55.3 (q, C-12), 54.3 (d, C-21), 47.2 (d, C-26), 37.4 (d, C-13), 30.3 (q, C-23), 29.6 (t, C-5), 14.8 (q, C-22), 13.1 (q, C-19), 12.4 (q, C-17), 9.9 (q, C-14), 9.4 (q, C-3).

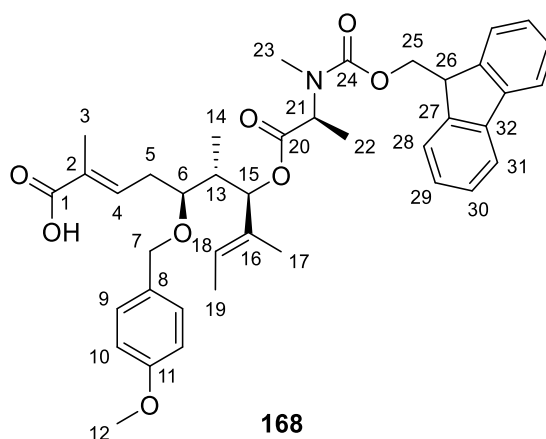
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -23.0$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₄₀ H ₄₇ NO ₇ [M] ⁺	653.3353	653.3373

(2*E*,5*S*,6*S*,7*R*,8*E*)-7-((*N*-(((9*H*-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)-*N*-methyl-*L*-alanyl)oxy)-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-2,6,8-trimethyldeca-2,8-diensäure (168**)**

480 mg (734 μmol, 1.0 Äq.) **167** wurden in 10.9 mL *t*BuOH und 5.44 mL (51.4 mmol, 70 Äq.) 2-Methyl-2-buten gelöst und mit einer Lösung von 1.83 g (16.2 mmol, 22 Äq.) Natriumchlorit und 1.32 g (9.54 mmol, 13 Äq.) Natriumdihydrogenphosphat-Hydrat in 8.5 mL H₂O versetzt. Die Reaktionslösung wurde bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur gerührt (2–24 h) und anschließend mit H₂O und EtOAc verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert (x2). Die vereinigte org. Phase wurde mit H₂O, wässriger 10%iger Zitronensäure- und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, CH₂Cl₂/Et₂O 85:15 – CH₂Cl₂/MeOH 95:5) wurde das Produkt **168** (458 mg, 684 μmol, 93% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (**168**) = 0.28 (CH₂Cl₂/Et₂O 85:15)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.75–7.79 (m, 2 H, 31-H), 7.53–7.63 (m, 2 H, 28-H), 7.37–7.43 (m, 2 H, 30-H), 7.28–7.34 (m, 2 H, 29-H), 7.18–7.24 (m, 2 H, 9-H), 6.92–6.97 (m, 1 H, 4-H), 6.81–6.86 (m, 2 H, 10-H), 5.44 (q, *J* = 6.2 Hz, 1 H, 18-H), 5.20–5.29 (m, 1 H, 15-H), 4.93 und 4.74 (Rotamere, q, *J* = 7.4 Hz, q, *J* = 7.4 Hz, 1 H, 21-H), 4.20–4.45 (m, 5 H, 7-H, 25-H, 26-H), 3.78 und 3.77 (Rotamere, s, s, 3 H, 12-H), 3.30 und 3.24–3.28 (Rotamere, q, *J* = 5.5 Hz, m, 1 H, 6-H), 2.90 und 2.87 (Rotamere, s, s, 3 H, 23-H), 2.32–2.37 (m, 2 H, 5-H), 2.09–2.15 (m, 1 H, 13-H), 1.82 und 1.81 (Rotamere, s, s, 3 H, 3-H), 1.52–1.60 (m, 6 H, 17-H, 19-H), 1.44 und 1.40 (Rotamere, d, *J* = 7.6 Hz, d, *J* = 7.6 Hz, 3 H, 22-H), 0.86–0.90 (m, 3 H, 14-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 172.4 (s, C-1), 171.1 (s, C-20), 159.3 (s, C-11), 156.5 (s, C-24), 144.0 (s, C-32), 141.5 (d, C-4), 141.3 (s, C-27), 132.1 (s, C-16), 130.1 (s, C-8), 129.6 (d, C-9), 128.2 (s, C-2), 127.7 (d, C-30), 127.0 (d, C-29), 125.0 (d, C-28), 123.2 (d, C-18), 120.0 (d, C-31), 113.8 (d, C-10), 80.280.2 (d, C-15), 77.9 (d, C-6), 71.5 (t, C-7), 67.8 (t, C-24), 55.2 (q, C-12), 54.2 (d, C-21), 47.2 (d, C-26), 37.5 (d, C-13), 30.2 (q, C-23), 29.6 (t, C-5), 14.8 (q, C-22), 13.1 (q, C-19), 12.3 (q, C-17), 12.3 (q, C-3), 9.9 (q, C-14).

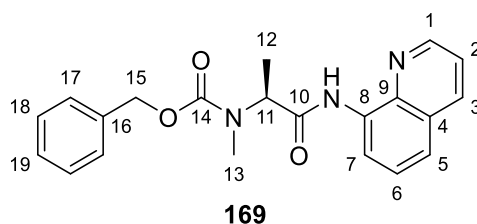
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -6.9$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₄₀ H ₄₈ NO ₈ [M+H] ⁺	670.3374	670.3355

Benzyl (S)-methyl(1-oxo-1-(chinolin-8-ylamino)propan-2-yl)carbammat (169)

Gemäß **AAV6** wurden 1.90 g (8.01 mmol, 1.0 Äq.) *N*-((Benzyloxy)carbonyl)-*N*-methyl-*L*-alanin, 1.27 g (8.81 mmol, 1.1 Äq.) 8-Aminochinolin, 0.97 mL (8.81 mmol, 1.1 Äq.) NMM und 1.05 mL (8.01 mmol, 1.0 Äq.) IBCF umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, PE/EtOAc 7:3) gereinigt und das Produkt **169** (2.54 g, 6.99 mmol, 87% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (169) = 0.44 (PE/EtOAc 7:3)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 10.35 (bs, 1 H, N-H), 8.66–8.79 (m, 2 H, 1-H, 7-H), 8.14 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1 H, 3-H), 7.47–7.57 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 7.13–7.46 (m, 6 H, 2-H, 17-H, 18-H, 19-H), 4.92–5.36 (m, 3 H, 11-H, 15-H), 3.01 (s, 3 H, 13-H), 1.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H, 12-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 169.7 (s, C-10), 148.4 (d, C-1), 138.5 (s, C-9), 136.1 (d, C-3), 136.1 (s, C-16), 134.1 (s, C-8), 128.4 (d, C-18), 128.0 (d, C-17), 127.9 (d, C-19), 127.8 (s, C-4), 127.2 (d, C-6), 121.7 (d, C-5), 121.6 (d, C-2), 116.4 (d, C-7), 67.7 (t, C-15), 55.8 (d, C-11), 29.9 (q, C-13), 14.2 (q, C-12).

Das Signal von C-14 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -51.6$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

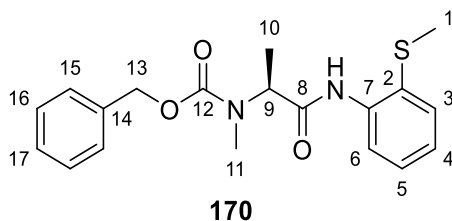
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₁ H ₂₂ N ₃ O ₃ [M+H] ⁺	364.1656	364.1661

Benzyl (S)-methyl(1-((2-(methylthio)phenyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbamat (170)

Gemäß **AAV6** wurden 2.70 g (11.4 mmol, 1.0 Äq.) *N*-((benzyloxy)carbonyl)-*N*-methyl-*L*-alanin, 1.74 g (12.5 mmol, 1.1 Äq.) 2-(Methylthio)anilin, 1.38 mL (12.5 mmol, 1.1 Äq.) NMM und 1.48 mL (11.4 mmol, 1.0 Äq.) IBCF umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, PE/EtOAc 8:2) gereinigt und das Produkt **170** (3.87 g, 10.8 mmol, 95%, >99% *ee*) als farbloses Öl erhalten.

Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurde mittels HPLC-Analyse durchgeführt (siehe Anhang).

R_f (170) = 0.20 (PE/EtOAc 8:2)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.92 (bs, 1 H, N-H), 8.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, 6-H), 7.46 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1 H, 3-H), 7.23–7.42 (m, 6 H, 5-H, 15-H, 16-H, 17-H), 7.06 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1 H, 4-H), 5.15–5.29 (m, 2 H, 13-H), 5.08 und 4.88 (Rotamere, bs, bs, 1 H, 9-H), 2.96 (s, 3 H, 11-H), 2.23 (s, 3 H, 1-H), 1.48 (d, *J* = 7.1 Hz, 3 H, 10-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 169.3 (s, C-8), 156.8 (s, C-12), 137.8 (s, C-7), 136.1 (s, C-14), 132.7 (d, C-3), 128.7 (d, C-5), 128.4 (d, C-16), 128.0 (d, C-15), 127.8 (d, C-17), 125.5 (s, C-2), 124.3 (d, C-4), 120.2 (d, C-3), 67.6 (t, C-13), 55.4 (d, C-9), 29.7 (q, C-11), 18.5 (q, C-1), 13.3 (q, C-10).

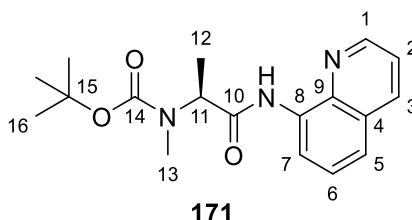
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -67.1$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₃ S [M] ⁺	358.1346	358.1349

***tert*-Butyl (S)-methyl(1-oxo-1-(chinolin-8-ylamino)propan-2-yl)carbamat (171)**

Gemäß **AAV6** wurden 3.50 g (17.2 mmol, 1.0 Äq.) *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*-methyl-*L*-alanin, 2.73 g (18.9 mmol, 1.1 Äq.) 8-Aminochinolin, 2.08 mL (18.9 mmol, 1.1 Äq.) NMM und 2.26 mL (17.2 mmol, 1.0 Äq.) IBCF umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, PE/EtOAc 7:3) gereinigt und das Produkt **171** (4.80 g, 14.6 mmol, 85% d. Th.) als weißer Feststoff erhalten.

R_f (171) = 0.35 (PE/EtOAc 7:3)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 10.41 und 10.36 (Rotamere, s, s, 1 H, N-H), 8.68–8.85 (m, 2 H, 1-H, 7-H), 8.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, 3-H), 7.48–7.59 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 7.44 (dd, *J* = 8.0, 4.1 Hz, 1 H, 2-H), 5.21 und 4.85 (Rotamere, bs, bs, 1 H, 11-H), 2.94 und 2.90 (Rotamere, s, s, 3 H, 13-H), 1.44–1.64 (m, 12 H, 12-H, 16-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 170.3 (s, C-10), 148.3 (d, C-1), 138.6 (s, C-9), 136.2 (d, C-3), 134.4 (s, C-8), 127.9 (s, C-4), 127.3 (d, C-6), 121.6 (d, C-5), 121.6 (d, C-2), 116.3 (d, C-7), 80.6 (s, C-15), 54.7 (d, C-11), 30.0 (q, C-13), 28.4 (q, C-16), 14.0 und 13.6 (Rotamere).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -64.5$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

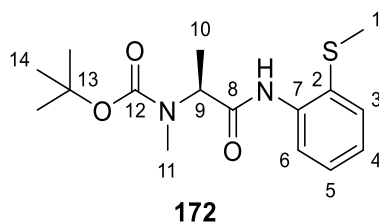
Schmelzpunkt: 71–73 °C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₈ H ₂₄ N ₃ O ₃ [M+H] ⁺	330.1812	330.1818

***tert*-Butyl (S)-methyl(1-((2-(methylthio)phenyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbamat (172)**

Gemäß **AAV6** wurden 2.28 g (9.62 mmol, 1.0 Äq.) *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*-methyl-*L*-alanin, 1.47 g (10.6 mmol, 1.1 Äq.) 2-(Methylthio)anilin, 1.16 mL (10.6 mmol, 1.1 Äq.) NMM und 1.25 mL (9.62 mmol, 1.0 Äq.) IBCF umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, PE/EtOAc 7:3) gereinigt und das Produkt **172** (2.73 g, 8.42 mmol, 88% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (172) = 0.55 (PE/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.97 (bs, 1 H, N-H), 8.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, 6-H), 7.48 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1 H, 3-H), 7.30 (td, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1 H, 5-H), 7.07 (td, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1 H, 4-H), 5.05 und 4.74 (Rotamere, bs, bs, 1 H, 9-H), 2.87 (s, 3 H, 11-H), 2.36 (s, 3 H, 1-H), 1.50 (s, 9 H, 14-H), 1.45 (d, *J* = 7.1 Hz, 3 H, 10-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 169.9 (s, C-8), 156.1 (s, C-12), 138.1 (s, C-7), 132.8 (d, C-3), 128.8 (d, C-5), 125.3 (s, C-2), 124.2 (d, C-4), 120.0 (d, C-6), 80.7 (s, C-13), 54.5 (d, C-9), 29.9 (q, C-11), 28.3 (q, C-14), 18.8 (q, C-1), 13.5 (q, C-10).

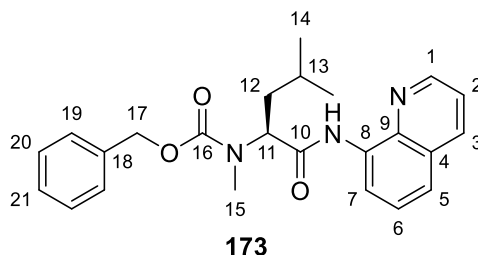
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -66.2$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₆ H ₂₅ N ₂ O ₃ S [M+H] ⁺	325.1580	325.1571

Benzyl (S)-methyl(4-methyl-1-oxo-1-(chinolin-8-ylamino)pentan-2-yl)carbammat (173)

Gemäß **AAV6** wurden 2.07 g (7.42 mmol, 1.0 Äq.) *N*-((Benzyloxy)carbonyl)-*N*-methyl-*L*-leucin, 1.18 g (8.16 mmol, 1.1 Äq.) 8-Aminochinolin, 0.90 mL (8.16 mmol, 1.1 Äq.) NMM und 0.96 mL (7.42 mmol, 1.0 Äq.) IBCF umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, PE/EtOAc 8:2) gereinigt, wodurch das Produkt **173** (2.52 g, 6.22 mmol, 84% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (173) = 0.25 (PE/EtOAc 8:2)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 10.35 (s, 1 H, N-H), 8.67–6.79 (m, 2 H, 1-H, 7-H), 8.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, 3-H), 7.47–7.56 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 7.36–7.46 (m, 3 H, 2-H, 20-H), 7.22–7.35 (m, 3 H, 19-H, 21-H), 4.94–5.36 (m, 3 H, 17-H, 11-H), 3.00 und 2.98 (Rotamere, s, s, 3 H, 15-H), 1.76–1.99 (m, 2 H, 12-H), 1.61 (bs, 1 H, 13-H), 0.89–1.06 (m, 6 H, 14-H, 14-H').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 169.7 und 169.4 (Rotamere, s, C-10), 157.2 und 156.2 (Rotamere, S, C-16), 148.4 (d, C-1), 138.6 (s, C-9), 136.7 (s, C-18), 136.1 (d, C-3), 134.3 und 134.1 (Rotamere, s, C-8), 128.4 (d, C-20), 128.0 (d, C-19), 127.9 (s, C-4), 127.7 (d, C-21), 127.2 (d, C-6), 121.7 (d, C-5), 121.6 (d, C-2), 116.4 (d, C-7), 67.9 und 67.6 (Rotamere, t, C-17), 58.6 und 58.2 (Rotamere, d, C-11), 36.8 und 36.6 (Rotamere, t, C-12), 30.4 und 29.9 (Rotamere, q, C-15), 24.9 und 24.7 (Rotamere, d, C-13), 23.2 (q, C-14).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -70.8$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

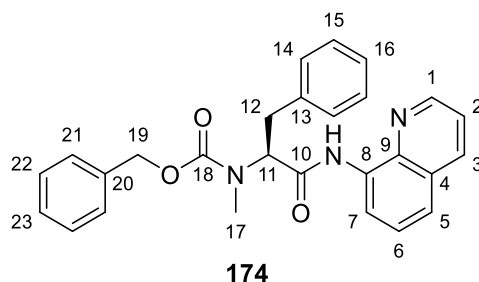
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₄ H ₂₈ O ₃ N ₃ [M+H] ⁺	406.2125	406.2131

Benzyl (S)-methyl(1-oxo-3-phenyl-1-(chinolin-8-ylamino)propan-2-yl)carbamat (174)

Gemäß **AAV6** wurden 1.29 g (4.10 mmol, 1.0 Äq.) *N*-((Benzyloxy)carbonyl)-*N*-methyl-*L*-phenylalanin, 651 mg (4.51 mmol, 1.1 Äq.) 8-Aminochinolin, 0.50 mL (4.51 mmol, 1.1 Äq.) NMM und 0.53 mL (4.10 mmol, 1.0 Äq.) IBCF umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, PE/EtOAc 8:2) gereinigt, wodurch das Produkt **179** (1.50 g, 6.41 mmol, 83% d. Th.) als weißer Feststoff erhalten wurde.

Die identische Verbindung (**179**) wurde ebenfalls durch C-H Aktivierung hergestellt.

R_f (**174**) = 0.53 (PE/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 10.35 (s, 1 H, N-H), 8.67–8.82 (m, 2 H, 1-H, 7-H), 8.13 (dd, *J* = 7.7, 2.7 Hz, 1 H, 3-H), 7.47–7.58 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 7.38–7.45 (m, 1 H, 2-H), 7.16–7.34 (m, 10 H, 14-H, 15-H, 16-H, 21-H, 22-H, 23-H), 5.04–5.45 (m, 3 H, 11-H, 19-H), 3.50–3.62 (m, 1 H, 12-H'), 3.05–3.18 (m, 1 H, 12-H), 3.00 und 2.97 (Rotamere, s, s, 3 H, 17-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 168.7 und 168.4 (Rotamere, s, C-10), 157.0 und 156.0 (Rotamere, s, C-18), 148.4 (d, C-1), 138.5 und 138.4 (Rotamere, s, C-9), 137.5 und 137.3 (Rotamere, s, C-13), 136.6 (s, C-20), 136.1 (d, C-3), 134.1 und 133.9 (Rotamere, s, C-8), 129.0 und 128.9 (Rotamere, d, C-22), 128.6 und 128.5 (Rotamere, d, C-15), 128.4 und 128.3 (Rotamere, d, C-14), 127.9 (s, C-4), 127.8 und 127.8 (Rotamere, d, C-21), 127.5 (d, C-23), 127.2 (d, C-6), 126.6 und 126.6 (Rotamere, d, C-16), 121.9 und 121.8 (Rotamere, d, C-5), 121.6 und 121.6 (Rotamere, d, C-2), 116.5 und 116.4 (Rotamere, d, C-7), 68.0 und 67.4 (Rotamere, t, C-19), 62.4 und 61.4 (Rotamere, d, C-11), 34.2 und 34.1 (Rotamere, t, C-12), 31.6 und 30.7 (Rotamere, q, C-17).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -62.4$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

Schmelzpunkt: 90–91 °C

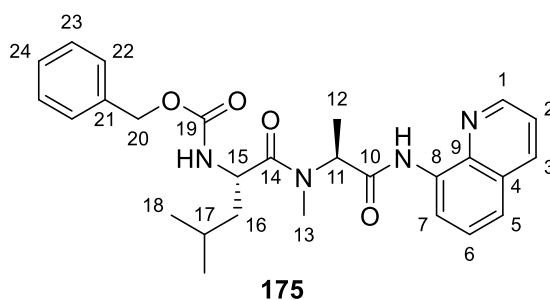
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₇ H ₂₆ N ₃ O ₃ [M+H] ⁺	440.1969	440.1974

Benzyl ((S)-4-methyl-1-(methyl((S)-1-oxo-1-(chinolin-8-ylamino)propan-2-yl)amino)-1-oxopentan-2-yl)carbamat (175)

Zu einer Lösung von 2.43 g (6.68 mmol, 1.0 Äq.) **169** in 67 mL MeOH wurden 243 mg Palladium auf Kohle (10%) zugegeben und unter 1 atm. H₂ für 2 h hydriert. Die Reaktionslösung wurde über Celite filtriert, mit MeOH nachgewaschen und das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das freie Amin **169-B** (1.52 g, 6.64 mmol, 99% d. Th., farbloses Öl) wurde im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Dazu wurde ein Teil des (*S*)-2-(Methylamino)-*N*-(chinolin-8-yl)propanamid **169-B** (1.24 g, 5.41 mmol, 1.0 Äq.) in 36 mL abs. DMF gelöst und bei 0 °C mit 2.15 g (8.12 mmol, 1.5 Äq.) *N*-((Benzyloxy)-carbonyl)-*L*-leucin, 1.24 g (8.12 mmol, 1.5 Äq.) HOBt, 1.56 g (8.12 mmol, 1.5 Äq.) EDC·HCl und 0.89 mL (8.12 mmol, 1.5 Äq.) NMM versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde in EtOAc aufgenommen und mit 1 M KHSO₄- (x2), ges. NaHCO₃- (x1) und ges. NaCl-Lösung (x1) gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, PE/EtOAc 6:4), wodurch das Dipeptid **175** (2.39 g, 5.02 mmol, 93% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (**175**) = 0.42 (PE/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): 10.04 (s, 1 H, N-H), 8.83 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1 H, 1-H), 8.60 (dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1 H, 7-H), 8.37 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1 H, 3-H), 7.65 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 1 H, 5-H), 7.61 (dd, *J* = 8.2, 4.1 Hz, 1 H, 2-H), 7.57 (t, *J* = 7.85 Hz, 1 H, 6-H), 7.08–7.37 (m, 5 H, 22-H, 23-H, 24-H), 5.34 (q, *J* = 6.6 Hz, 1 H, 11-H), 4.97–5.10 (m, 2 H, 20-H), 4.63 (td, *J* = 8.8, 4.7 Hz, 1 H, 15-H), 3.04 (s, 3 H, 13-H), 1.72–1.81 (m, 1 H, 17-H), 1.58–1.71 (m, 2 H, 16-H), 1.42 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, 12-H), 0.90–0.94 (m, 6 H, 18-H, 18-H').

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): 172.6 (s, C-14), 168.8 (s, C-10), 155.3 (s, C-19), 148.2 (d, C-1), 137.6 (s, C-9), 136.6 (s, C-8), 136.0 (d, C-3), 135.5 (s, C-21), 127.7 (d, C-23), 127.4 (d, C-24), 127.1 (d, C-22), 127.0 (d, C-6), 126.4 (s, C-4), 121.5 (d, C-5), 121.4 (d, C-2), 115.5 (d, C-7), 65.1 (t, C-20), 53.5 (d, C-11), 49.4 (d, C-15), 30.0 (q, C-13), 23.8 (t, C-16), 22.4 (q, C-18), 21.0 (d, C-17), 12.9 (q, C-12).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -76.5$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₇ H ₃₃ O ₄ N ₄ [M+H] ⁺	477.2496	477.2502

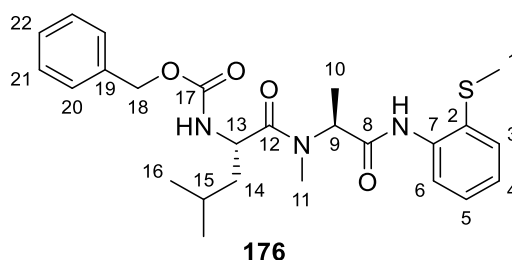
Benzyl ((*S*)-4-methyl-1-(methyl((*S*)-1-((2-(methylthio)phenyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)amino)-1-oxopentan-2-yl)carbammat (**176**)

2.10 g (5.86 mmol, 1.0 Äq.) **170** wurden bei 0 °C in 7.18 g (29.3 mmol, 5.0 Äq.) HBr in Eisessig (33 w%) suspendiert. Die Reaktionslösung wurde für 3 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Et₂O versetzt, wodurch das Hydrobromid-Salz als orangener Feststoff ausfiel. Das Lösemittel wurde abdekantiert und der Feststoff wurde mehrmals mit Et₂O gewaschen. Das Hydrobromid-Salz **170-B** wurde im Hochvakuum getrocknet und als weißer Feststoff (1.71 g, 5.51 mmol, 94% d. Th., Schmelzpunkt 160–162 °C) erhalten. Dieser wurde im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Dazu wurde ein Teil des Hydrobromid-Salzes **170-B** (1.48 g, 4.85 mmol, 1.0 Äq.) in 32 mL abs. DMF gelöst und bei 0 °C mit 1.93 g (7.27 mmol, 1.5 Äq.) *N*-((Benzyloxy)carbonyl)-*L*-leucin, 1.11 g (7.27 mmol, 1.5 Äq.) HOBt, 1.39 g (7.27 mmol, 1.5 Äq.) EDC-HCl und 1.33 mL (12.1 mmol, 2.5 Äq.) NMM versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde in EtOAc aufgenommen und mit 1 M KHSO₄- (x2), ges. NaHCO₃- (x1) und ges. NaCl-Lösung (x1) gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO₂, PE/EtOAc 7:3), wodurch das Dipeptid **176** (2.10 g, 4.45 mmol, 92% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

Anmerkung: Der Versuch einer Entschützung der Cbz-Gruppe durch katalytische Hydrierung (Pd/C, H₂, MeOH) führte zu keinem Umsatz. Es wird vermutet, dass der Katalysator durch die Thioether-Gruppe der dirigierenden Gruppe desaktiviert wird.

R_f (176) = 0.42 (PE/EtOAc 1:1)



Das Leucin-Alanin Dipeptid sowie die derivatisierten β -funktionalisierten Produkte zeigen signifikante Rotamere in den NMR-Spektren (vergleiche beispielsweise Verbindung **218**), was durch Hochtemperatur-NMR-Spektroskopie (373 K) bestätigt wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.99 und 8.64 (Rotamere, s, s, 1 H, N-H), 8.26 und 8.01 (Rotamere, d, *J* = 8.2 Hz, d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, 6-H), 7.21–7.46 (m, 7 H, 3-H, 5-H, 20-H, 21-H, 22-H), 7.05–7.15 (m, 1 H, 4-H), 5.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H, N-H), 5.41 und 5.29 (Rotamere, q, *J* = 6.9 Hz, bs, 1 H, 9-H), 4.97–5.14 (m, 2 H, 18-H), 4.57–4.81 (m, 1 H, 13-H), 3.06 und 2.94 (Rotamere, s, s, 3 H, 11-H), 1.74–1.85 (m, 1 H, 15-H), 1.51–1.64 (m, 2 H, 14-H), 1.45 (d, *J* = 7.1 Hz, 3 H, 10-H), 1.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H, 16-H), 0.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, 16-H').

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): 8.83 (s, 1 H, N-H), 7.73 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, 6-H), 7.43 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1 H, 3-H), 7.28–7.37 (m, 5 H, 20-H, 21-H, 22-H), 7.23 (td, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1 H, 5-H), 7.17 (td, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1 H, 4-H), 7.09 (bs, 1 H, N-H), 5.14 (bs, 1 H, 9-H), 5.04 (m, 2 H, 18-H), 4.57 (td, *J* = 8.7, 4.5 Hz, 1 H, 13-H), 2.97–3.00 (m, 3 H, 11-H), 2.39 (s, 3 H, 1-H), 1.67–1.76 (m, 1 H, 15-H), 1.48–1.62 (m, 2 H, 14-H), 1.37 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, 10-H), 0.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, 16-H), 0.91 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, 16-H').

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): 172.3 (s, C-12), 168.9 (s, C-8), 155.4 (s, C-17), 136.6 (s, C-7), 136.1 (s, C-19), 129.1 (d, C-3), 127.7 (d, C-21), 127.1 (d, C-22), 127.0 (d, C-20), 126.1 (d, C-5), 125.0 (d, C-4), 123.1 (d, C-6), 65.2 (t, C-18), 53.1 (d, C-9), 49.3 (d, C-13), 40.0 (t, C-14), 30.0 (q, C-11), 23.8 (d, C-15), 22.5 (q, C-16), 21.1 (q, C-16'), 16.2 (q, C-1), 13.2 (q, C-10).

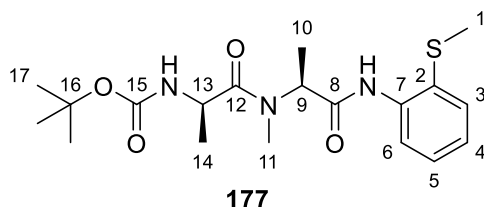
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -86.4$ [CHCl₃, c = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₅ H ₃₃ N ₃ O ₄ S [M] ⁺	471.2186	471.2187

***tert*-Butyl ((*R*)-1-(methyl((*S*)-1-((2-(methylthio)phenyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbamate (**177**)**

Zu einer Lösung von 2.07 g (6.38 mmol, 1.0 Äq.) **172** in 6.0 mL abs. CH₂Cl₂ wurden bei 0 °C 15.9 mL (63.8 mmol, 10 Äq., 4 M in 1,4-Dioxan) HCl zugegeben und anschließend für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Hydrochlorid-Salz **172-B** als weißer Feststoff erhalten. Nach Trocknen im Hochvakuum wurde dieses in 42 mL abs. DMF gelöst und bei 0 °C mit 1.45 g (7.67 mmol, 1.2 Äq.) (*tert*-Butoxycarbonyl)-*D*-alanin, 1.17 g (7.67 mmol, 1.2 Äq.) HOBt, 1.47 g (7.67 mmol, 1.2 Äq.) EDC-HCl und 1.58 mL (14.4 mmol, 2.25 Äq.) NMM versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde in EtOAc aufgenommen und mit 1 M KHSO₄- (x2), ges. NaHCO₃- (x1) und ges. NaCl-Lösung (x1) gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO₂, PE/EtOAc 1:1), wodurch das Dipeptid **177** (2.32 g, 5.88 mmol, 92% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (177) = 0.33 (PE/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.83 (bs, 1 H, N-H), 8.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, 6-H), 7.44 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1 H, 3-H), 7.27 (m, 1 H, 5-H), 7.08 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1 H, 4-H), 5.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, N-H), 5.41 (q, *J* = 7.1 Hz, 1 H, 9-H), 4.74 (quint, *J* = 7.1 Hz, 1 H, 13-H), 3.06 (s, 3 H, 11-H), 2.34 (s, 3 H, 1-H), 1.45 (d, *J* = 7.1 Hz, 3 H, 10-H), 1.41 (s, 9 H, 17-H), 1.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, 14-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 174.2 (s, C-12), 168.8 (s, C-8), 155.0 (s, C-15), 137.7 (s, C-7), 132.4 (d, C-3), 128.5 (d, C-5), 126.6 (s, C-2), 124.8 (d, C-4), 121.1 (d, C-6), 79.7 (s, C-16), 53.3 (d, C-9), 46.7 (d, C-13), 30.6 (q, C-11), 28.3 (q, C-17), 19.0 (q, C-14), 18.5 (q, C-1), 13.3 (q, C-10).

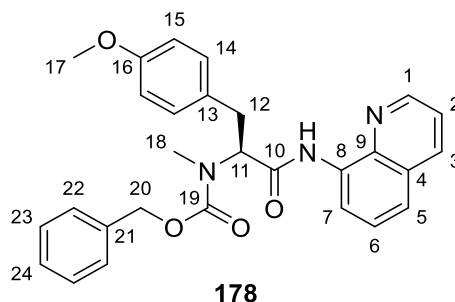
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -113.0$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₉ H ₃₀ N ₃ O ₄ S [M+H] ⁺	396.1952	396.1945

Benzyl (*S*)-(3-(4-methoxyphenyl)-1-oxo-1-(chinolin-8-ylamino)propan-2-yl)(methyl)carbamate (178**) und Benzyl (*S*)-(1,1-bis(4-methoxyphenyl)-3-oxo-3-(chinolin-8-ylamino)propan-2-yl)(methyl)carbamate (**178-B**)**

Gemäß **AAV7** wurden 470 mg (1.29 mmol, 1.0 Äq.) **169**, 605 mg (2.59 mmol, 2.0 Äq.) 4-Iodanisol, 432 mg (2.59 mmol, 2.0 Äq.) AgOAc, 36.0 mg (129 µmol, 0.2 Äq.) (BnO)₂PO₂H und 29.0 mg (129 µmol, 0.1 Äq.) Pd(OAc)₂ bei 40 °C für 24 h umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, PE/EtOAc 8:2) gereinigt, wodurch das Produkt **178** (441 mg, 939 µmol, 73% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde. Das bifunktionalisierte Produkt **178-B** (58.6 mg, 102 µmol, 8% d.Th.) wurde als farbloses Öl erhalten.

R_f (**178**) = 0.28 (PE/EtOAc 7:3)



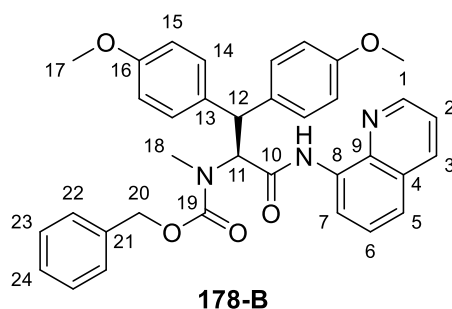
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 10.33 (s, 1 H, N-H), 8.66–8.82 (m, 2 H, 1-H, 7-H), 8.12 (dd, $J = 7.8, 3.3$ Hz, 1 H, 3-H), 7.47–7.57 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 7.38–7.44 (m, 1 H, 2-H), 7.08–7.32 (m, 7 H, 14-H, 22-H, 23-H, 24-H), 6.75–7.05 (m, 2 H, 15-H), 5.05–5.38 (m, 3 H, 11-H, 20-H), 3.77 (s, 3 H, 17-H), 3.43–3.54 (m, 1 H, 12-H'), 3.01–3.11 (m, 1 H, 12-H), 2.99 und 2.97 (Rotamere, s, s, 3 H, 18-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 168.8 und 168.5 (Rotamere, s, C-10), 158.2 und 157.0 (Rotamere, s, C-16), 156.1 (s, C-19), 148.4 (d, C-1), 138.5 und 138.4 (Rotamere, s, C-9), 136.6 (s, C-21), 136.1 und 136.1 (Rotamere, d, C-3), 129.9 und 129.9 (Rotamere, d, C-23), 129.3 und 129.2 (Rotamere, s, C-13), 128.4 und 128.3 (Rotamere, d, C-22), 127.8 (d, C-6), 127.5 und 127.1 (Rotamere, d, C-14), 121.8 (d, C-5), 121.6 (d, C-2), 116.5 und 116.3 (Rotamere, d, C-7), 114.0 und 113.9 (Rotamere, d, C-15), 67.7 und 67.4 (Rotamere, t, C-20), 62.5 und 61.5 (Rotamere, d, C-11), 55.1 (q, C-17), 33.3 (q, C-18), 31.5 und 30.7 (Rotamere, t, C-12).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -62.9$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4[\text{M}+\text{H}]^+$	470.2074	470.2057

R_f (**178-B**) = 0.19 (PE/EtOAc 7:3)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 10.08 und 10.06 (Rotamere, s, s, 1 H, N-H), 8.79 und 8.66 (Rotamere, dd, $J = 4.2, 1.5$ Hz, dd, $J = 4.2, 1.5$ Hz, 1 H, 1-H), 8.58–8.65 (m, 1 H, 7-H), 8.12 und 8.09 (Rotamere, dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 1 H, 3-H), 7.12–7.61 (m, 12 H, 2-H, 5-H, 6-H, 14-H, 14-H', 22-H, 23-H, 24-H), 6.68–6.83 (m, 4 H, 15-H, 15-H'), 5.80 und 5.60 (Rotamere, d, $J = 12.0$ Hz, d, $J = 11.7$ Hz, 1 H, 11-H), 5.06–5.49 (m, 2 H, 20-H), 4.71 und 4.70 (Rotamere, d, $J = 12.0$ Hz, d, $J = 11.8$ Hz, 1 H, 12-H), 3.77 und 3.75 (Rotamere, s, s, 3 H, 17-H'), 3.61 und 3.60 (Rotamere, s, s, 3 H, 17-H), 2.88 und 2.86 (Rotamere, s, s, 3 H, 18-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 167.9 (s, C-10), 158.2 und 158.2 (Rotamere, s, C-16), 157.2 (s, C-19), 148.3 (d, C-1), 138.3 (s, C-9), 136.8 und 136.7 (Rotamere, d, C-3), 136.0 (s, C-21), 134.3 und 133.5 (Rotamere, s, C-13), 133.0 (s, C-8), 129.2 und 129.0 (Rotamere, d, C-14), 128.8 und 128.7 (Rotamere, d, C-23), 128.6 (d, C-24), 128.3 und 128.2 (Rotamere, d, C-22), 127.9 (d, C-6), 121.7 (d, C-5), 121.5 (d, C-2), 116.7 (d, C-7), 114.1 und 114.1 (Rotamere, d, C-15), 67.8 und 67.3 (Rotamere, t, C-20), 62.5 (d, C-11), 55.1 und 55.0 (q, C-17 und C-17'), 48.7 und 48.5 (Rotamere, d, C-12), 29.5 (q, C-18).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +37.2$ [CHCl₃, c = 1.00]

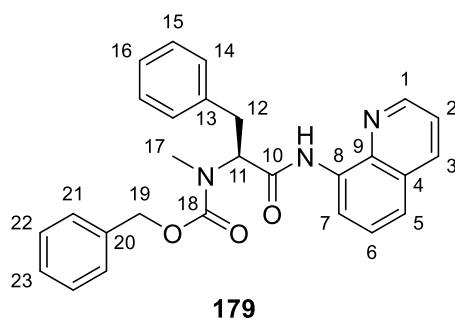
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₅ H ₃₅ N ₃ O ₅ [M]	575.2420	575.2427

Benzyl (S)-methyl(1-oxo-3-phenyl-1-(chinolin-8-ylamino)propan-2-yl)carbamat (**179**)

Gemäß **AAV7** wurden 100.0 mg (275 μmol, 1.0 Äq.) **169**, 112 mg (550 μmol, 2.0 Äq.) Iodbenzol, 91.9 mg (550 μmol, 2.0 Äq.) AgOAc, 15.3 mg (55 μmol, 0.2 Äq.) (BnO)₂PO₂H und 6.2 mg (28 μmol, 0.1 Äq.) Pd(OAc)₂ bei 40 °C für 24 h umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, PE/EtOAc 9:1 – 8:2) gereinigt, wodurch das Produkt **179** (79.6 mg, 181 μmol, 66% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

Die identische Verbindung (**174**) wurde ebenfalls durch Amidknüpfung hergestellt.

R_f (**179**) = 0.30 (PE/EtOAc = 7:3)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 10.35 (s, 1 H, N-H), 8.67–8.82 (m, 2 H, 1-H, 7-H), 8.13 (dd, *J* = 7.7, 2.7 Hz, 1 H, 3-H), 7.47–7.58 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 7.38–7.45 (m, 1 H, 2-H), 7.16–7.34 (m, 10 H, 14-H, 15-H, 16-H, 21-H, 22-H, 23-H), 5.04–5.45 (m, 3 H, 11-H, 19-H), 3.50–3.62 (m, 1 H, 12-H'), 3.05–3.18 (m, 1 H, 12-H), 3.00 und 2.97 (Rotamere, s, s, 3 H, 17-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 168.7 und 168.4 (Rotamere, s, C-10), 157.0 und 156.0 (Rotamere, s, C-18), 148.4 (d, C-1), 138.5 und 138.4 (Rotamere, s, C-9), 137.5 und 137.3 (Rotamere, s, C-13), 136.6 (s, C-20), 136.1 (d, C-3), 134.1 und 133.9 (Rotamere, s, C-8), 129.0 und 128.9 (Rotamere, d, C-22), 128.6 und 128.5 (Rotamere, d, C-15), 128.4 und 128.3 (Rotamere, d, C-14), 127.9 (s, C-4), 127.8 und 127.8 (Rotamere, d, C-21), 127.5 (d, C-23), 127.2 (d, C-6), 126.6 und 126.6 (Rotamere, d, C-16), 121.9 und 121.8 (Rotamere, d, C-5), 121.6 und 121.6 (Rotamere, d, C-2), 116.5 und 116.4 (Rotamere, d, C-7), 68.0 und 67.4 (Rotamere, t, C-19), 62.4 und 61.4 (Rotamere, d, C-11), 34.2 und 34.1 (Rotamere, t, C-12), 31.6 und 30.7 (Rotamere, q, C-17).

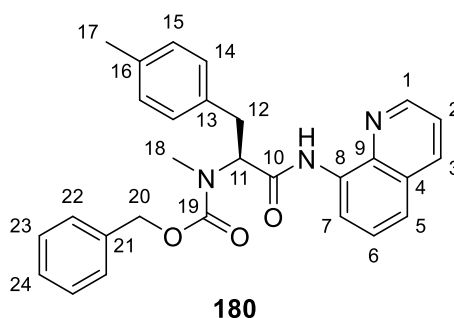
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -58.7$ [CHCl₃, c = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₇ H ₂₆ N ₃ O ₃ [M+H] ⁺	440.1969	440.1996

Benzyl (S)-methyl(1-oxo-1-(chinolin-8-ylamino)-3-(p-tolyl)propan-2-yl)carbammat (180)

Gemäß **AAV7** wurden 100.0 mg (275 µmol, 1.0 Äq.) **169**, 120 mg (550 µmol, 2.0 Äq.) 4-Iodtoluol, 91.9 mg (550 µmol, 2.0 Äq.) AgOAc, 15.3 mg (55 µmol, 0.2 Äq.) (BnO)₂PO₂H und 6.2 mg (28 µmol, 0.1 Äq.) Pd(OAc)₂ bei 40 °C für 24 h umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, PE/EtOAc 7:3) gereinigt, wodurch das Produkt **180** (103 mg, 226 µmol, 82% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (180) = 0.33 (PE/EtOAc 7:3)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 10.34 (s, 1 H, N-H), 8.66–8.81 (m, 2 H, 1-H, 7-H), 8.12 (dd, *J* = 7.9, 2.8 Hz, 1 H, 3-H), 7.46–7.56 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 7.38–7.44 (m, 1 H, 2-H), 7.02–7.32 (m, 9 H, 14-H, 15-H, 22-H, 23-H, 24-H), 5.07–5.41 (m, 3 H, 11-H, 20-H), 3.46–3.57 (m, 1 H, 12-H'), 3.01–3.13 (m, 1 H, 12-H), 2.99 und 2.97 (Rotamere, s, s, 3 H, 18-H), 2.31 (s, 3 H, 17-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 168.8 und 168.5 (Rotamere, s, C-10), 157.0 und 156.1 (Rotamere, s, C-19), 148.4 (d, C-1), 138.5 und 138.4 (Rotamere, s, C-9), 136.6 (s, C-21), 136.1 und 136.0 (Rotamere, d, C-3), 134.3 und 134.2 (Rotamere, s, C-16), 134.1 und 134.0 (Rotamere, s, C-13), 129.4 (s, C-4), 129.2 und 129.2 (Rotamere, d, C-23), 128.8 (d, C-15), 128.3 und 128.3 (Rotamere, d, C-24), 127.8 (d, C-14), 127.5 (d, C-6), 127.1 (d, C-22), 121.8 (d, C-5), 121.6 (d, C-2), 116.5 und 116.3 (Rotamere, d, C-7), 67.7 und 67.4 (Rotamere, t, C-20), 62.4 und 61.4 (Rotamere, d, C-11), 33.8 und 33.7 (Rotamere, q, C-18), 31.5 und 30.7 (Rotamere, t, C-12), 21.0 (q, C-17).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -48.3$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

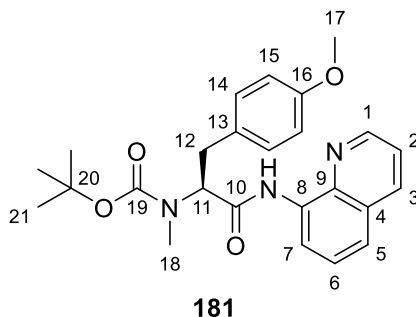
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₈ H ₂₈ N ₃ O ₃ [M+H] ⁺	454.2125	454.2131

***tert*-Butyl (S)-(3-(4-methoxyphenyl)-1-oxo-1-(chinolin-8-ylamino)propan-2-yl)(methyl)carbammat (181) und *tert*-Butyl (S)-(1,1-bis(4-methoxyphenyl)-3-oxo-3-(chinolin-8-ylamino)propan-2-yl)(methyl)carbammat (181-B)**

Gemäß **AAV7** wurden 100 mg (304 µmol, 1.0 Äq.) *tert*-Butyl (S)-methyl(1-oxo-1-(chinolin-8-ylamino)propan-2-yl)carbammat (**171**), 142 mg (607 µmol, 2.0 Äq.) 4-Iodanisol, 101 mg (607 µmol, 2.0 Äq.) AgOAc, 16.9 mg (61 µmol, 0.2 Äq.) (BnO)₂PO₂H und 6.8 mg (34 µmol, 0.1 Äq.) Pd(OAc)₂ bei 50 °C

für 2 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, PE/EtOAc 8:2) gereinigt, wodurch das Produkt **181** (72.9 mg, 167 µmol, 55% d. Th.) als leicht gelblicher Feststoff erhalten wurde. Das bifunktionalisierte Produkt **181-B** (38.1 mg, 70 µmol, 23% d. Th.) wurde als weißer Feststoff erhalten.

R_f (**181**) = 0.53 (PE/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 10.43 und 10.35 (Rotamere, s, s, 1 H, N-H), 8.71–8.83 (m, 2 H, 1-H, 7-H), 8.09–8.18 (m, 1 H, 3-H), 7.47–7.58 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 7.38–7.46 (m, 1 H, 2-H), 7.14–7.26 (m, 2 H, 14-H), 6.80–6.91 (m, 2 H, 15-H), 5.32 und 5.00 (Rotamere, dd, $J = 9.2, 6.4$ Hz, dd, $J = 10.0, 4.6$ Hz, 1 H, 11-H), 3.78 (s, 3 H, 17-H), 3.43–3.54 (m, 1 H, 12-H'), 3.04 (dd, $J = 14.2, 10.6$ Hz, 1 H, 12-H), 2.89 und 2.84 (Rotamere, s, s, 3 H, 18-H), 1.46 und 1.41 (Rotamere, s, s, 9 H, 21-H).

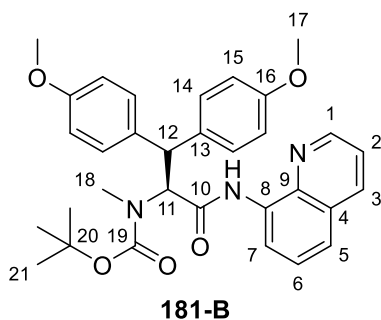
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 169.4 und 169.0 (Rotamere, s, C-10), 158.3 (s, C-16), 155.1 (s, C-19), 148.3 und 148.2 (Rotamere, d, C-1), 138.4 (s, C-9), 136.2 und 136.0 (Rotamere, d, C-3), 134.4 und 134.0 (Rotamere, s, C-8), 129.9 (d, C-14), 129.6 (s, C-13), 127.9 und 127.2 (Rotamere, d, C-6), 121.6 (d, C-5), 121.6 (d, C-2), 116.3 und 116.2 (Rotamere, d, C-7), 114.0 und 113.8 (Rotamere, d, C-15), 80.8 und 80.3 (Rotamere, s, C-20), 62.7 und 60.6 (Rotamere, d, C-11), 55.2 (q, C-17), 33.1 (t, C-12), 30.9 (q, C-18), 28.3 und 28.1 (Rotamere, s, C-21)

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -72.1$ [CHCl₃, $c = 1.00$]

Schmelzpunkt: 83 °C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₅ H ₃₀ N ₃ O ₄ [M+H] ⁺	436.2231	436.2265

R_f (**181-B**) = 0.47 (PE/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 10.17 und 10.10 (Rotamere, s, s, 1 H, N-H), 8.76–8.80 (m, 1 H, 1-H), 8.59–8.67 (m, 1 H, 7-H), 8.13 und 8.08 (Rotamere, d, $J = 8.2$ Hz, d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 3-H), 7.26–7.50 (m, 7 H, 2-H, 5-H, 6-H, 14-H, 14-H'), 6.68–6.87 (m, 4 H, 15-H, 15-H'), 5.86 und 5.60 (Rotamere, d, $J = 11.2$ Hz, d, $J = 11.6$ Hz, 1 H, 11-H), 4.71 und 4.68 (Rotamere, d, $J = 11.6$ Hz, d, $J = 11.5$ Hz, 1 H, 12-H), 3.77 (s, 3 H,

17-H), 3.66 und 3.62 (Rotamere, s, s, 3 H, 17-H'), 2.75 und 2.71 (Rotamere, s, s, 3 H, 18-H), 1.70 und 1.42 (Rotamere, s, s, 9 H, 21-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 168.3 und 167.3 (Rotamere, s, C-10), 158.3 und 158.1 (Rotamere, s, C-16), 158.1 und 158.1 (Rotamere, s, C-16'), 156.5 und 154.5 (Rotamere, s, C-19), 14.8.2 und 147.9 (Rotamere, d, C-1), 138.4 und 138.2 (Rotamere, s, C-9), 136.3 und 135.9 (Rotamere, d, C-3), 134.6 und 134.4 (Rotamere, s, C-8), 134.0 und 133.9 (Rotamere, s, C-13), 133.5 und 133.2 (Rotamere, s, C-13'), 129.1 und 129.0 (Rotamere, d, C-14), 128.9 und 128.8 (Rotamere, d, C-14'), 127.8 und 127.8 (Rotamere, s, C-4), 127.2 und 127.0 (Rotamere, s, C-6), 121.6 und 121.6 (Rotamere, d, C-5), 121.5 (d, C-2), 116.5 (d, C-7), 114.1 (d, C-15), 114.0 und 113.9 (Rotamere, d, C-15'), 81.1 und 80.3 (Rotamere, s, C-20), 62.7 und 60.3 (Rotamere, d, C-11), 55.2 (q, C-17), 55.0 und 55.0 (Rotamere, q, C-17'), 48.6 und 48.2 (Rotamere, d, C-12), 29.5 (q, C-18), 28.4 und 28.3 (Rotamere, q, C-21).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +25.6$ [CHCl₃, c = 1.00]

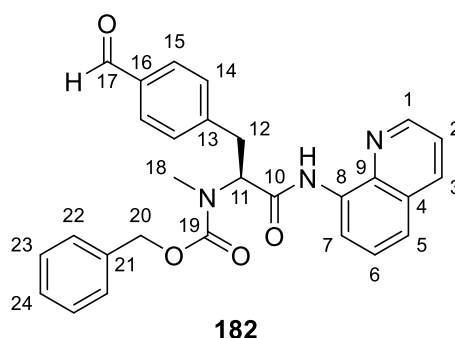
Schmelzpunkt: 154 °C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₂ H ₃₆ N ₃ O ₅ [M+H] ⁺	542.2649	542.2654

Benzyl (S)-(3-(4-formylphenyl)-1-oxo-1-(chinolin-8-ylamino)propan-2-yl)(methyl)carbammat (**182**)

Gemäß **AAV7** wurden 125 mg (344 μmol, 1.0 Äq.) **169**, 160 mg (688 μmol, 2.0 Äq.) 4-Iodbenzaldehyd,^[214] 115 mg (688 μmol, 2.0 Äq.) AgOAc, 19.1 mg (69 μmol, 0.2 Äq.) (BnO)₂PO₂H und 7.7 mg (34 μmol, 0.1 Äq.) Pd(OAc)₂ bei 40 °C für 2 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, PE/EtOAc 7:3) gereinigt, wodurch das Produkt **182** (121 mg, 258 μmol, 75% d. Th.) als weißer Feststoff erhalten wurde.

R_f (182) = 0.43 (PE/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 10.36 (s, 1 H, N-H), 9.95 (s, 1 H, 17-H), 8.69–8.76 (m, 2 H, 1-H, 7-H), 8.09–8.18 (m, 1 H, 3-H), 7.69–7.81 (m, 2 H, 15-H), 7.50–7.56 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 7.32–7.48 (m, 3 H, 2-H, 14-H), 7.17–7.31 (m, 5 H, 22-H, 23-H, 24-H), 5.44 (dd, *J* = 9.4, 6.2 Hz, 1 H, 11-H), 5.05–5.25 (m, 2 H, 20-H), 3.56–3.69 (m, 1 H, 12-H'), 3.11–3.25 (m, 1 H, 12-H), 3.00 und 2.98 (Rotamere, s, s, 3 H, 18-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 191.8 und 191.7 (Rotamere, s, C-17), 168.1 und 167.8 (Rotamere, s, C-10), 156.9 und 155.7 (Rotamere, s, C-19), 148.4 (d, C-1), 144.9 und 144.8 (Rotamere, s, C-13), 138.4 und 138.3 (Rotamere, s, C-9), 136.3 und 136.1 (Rotamere, s, C-21), 136.1 und 135.8 (Rotamere, d, C-3), 135.0 (s, C-16), 133.9 und 133.7 (Rotamere, s, C-8), 129.9 (d, C-15), 129.6 und 129.6 (Rotamere, d, C-14), 128.4 (d, C-23), 128.1 und 128.0 (Rotamere, d, C-22), 127.8 (s, C-4), 127.6 (d, C-24), 127.1 (d, C-6),

121.9 (d, C-5), 121.6 (d, C-2), 116.4 und 116.3 (Rotamere, d, C-7), 67.8 und 67.5 (Rotamere, t, C-20), 61.9 und 61.0 (Rotamere, d, C-11), 34.4 und 34.3 (Rotamere, t, C-12), 31.5 und 30.7 (Rotamere, q, C-18).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -94.0$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

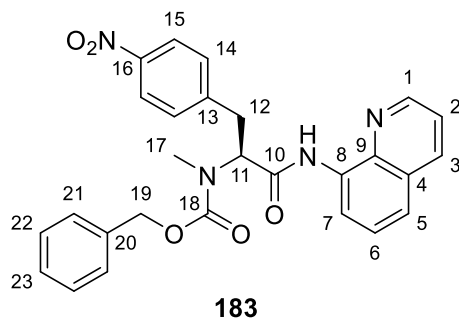
Schmelzpunkt: 110–111 °C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4[\text{M}+\text{H}]^+$	468.1918	468.1920

Benzyl (S)-methyl(3-(4-nitrophenyl)-1-oxo-1-(chinolin-8-ylamino)propan-2-yl)carbamat (**183**)

Gemäß **AAV7** wurden 100 mg (275 μmol , 1.0 Äq.) **169**, 137 mg (550 μmol , 2.0 Äq.) 1-Iod-4-nitrobenzol, 91.9 mg (550 μmol , 2.0 Äq.) AgOAc , 15.3 mg (55 μmol , 0.2 Äq.) $(\text{BnO})_2\text{PO}_2\text{H}$ und 6.2 mg (28 μmol , 0.1 Äq.) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ bei 40 °C für 24 h umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , PE/EtOAc 9:1) gereinigt, wodurch das Produkt **183** (94.9 mg, 196 μmol , 71% d. Th.) als leicht gelblicher Feststoff erhalten wurde.

R_f (**183**) = 0.23 (PE/EtOAc 7:3)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 10.35 (s, 1 H, N-H), 8.66–8.78 (m, 2 H, 1-H, 7-H), 8.01–8.19 (m, 3 H, 3-H, 15-H), 7.51–7.57 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 7.21–7.48 (m, 8 H, 2-H, 14-H, 21-H, 22-H, 23-H), 5.04–5.47 (m, 3 H, 11-H, 19-H), 3.59–3.70 (m, 1 H, 12-H'), 3.12–3.25 (m, 1 H, 12-H), 3.00 und 2.97 (Rotamere, s, s, 3 H, 17-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 167.8 (s, C-10), 156.9 (s, C-18), 148.5 (d, C-1), 146.8 (s, C-16), 145.5 und 145.3 (Rotamere, s, C-13), 138.5 (s, C-9), 136.2 (d, C-3), 133.9 (s, C-8), 129.9 und 129.8 (Rotamere, s, C-4), 128.5 (d, C-14), 128.3 und 128.2 (Rotamere, d, C-22), 127.9 und 127.8 (Rotamere, d, C-21), 127.2 (d, C-6), 126.9 (d, C-23), 123.7 (d, C-15), 122.1 (d, C-5), 121.7 (d, C-2), 116.6 (d, C-7), 68.0 und 67.7 (Rotamere, t, C-19), 61.8 und 61.0 (Rotamere (d, C-11), 34.1 (t, C-12), 31.5 und 30.7 (Rotamere, q, C-17).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -58.7$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

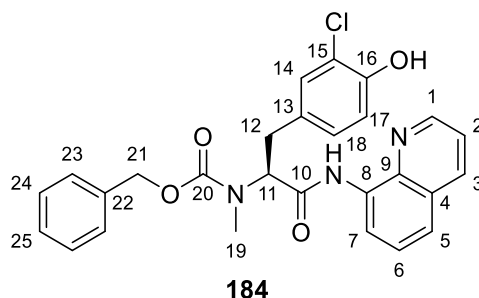
Schmelzpunkt: 98–99 °C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{N}_4[\text{M}+\text{H}]^+$	485.1819	485.1825

Benzyl (S)-(3-(3-chlor-4-hydroxyphenyl)-1-oxo-1-(chinolin-8-ylamino)propan-2-yl)(methyl)carbamat (184)

Gemäß **AAV7** wurden 100 mg (275 μmol , 1.0 Äq.) **169**, 140 mg (550 μmol , 2.0 Äq.) 2-Chlor-4-iodphenol,^[215] 92.0 mg (550 μmol , 2.0 Äq.) AgOAc, 15.3 mg (55 μmol , 0.2 Äq.) $(\text{BnO})_2\text{PO}_2\text{H}$ und 6.2 mg (28 μmol , 0.1 Äq.) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ bei 65 °C für 3 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , PE/EtOAc 8:2) gereinigt, wodurch das Produkt **184** (49.6 mg, 101 μmol , 37% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (184) = 0.40 (PE/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 10.32 und 9.99 (Rotamere, s, s, 1 H, N-H), 8.69–8.91 (m, 2 H, 1-H, 7-H), 8.11–8.20 (m, 1 H, 3-H), 7.37–7.71 (m, 4 H, 2-H, 5-H, 6-H, 14-H), 7.21–7.34 (m, 5 H, 23-H, 24-H, 25-H), 6.64–7.14 (m, 2 H, 17-H, 18-H), 5.79 (bs, 1 H, O-H), 5.01–5.34 (m, 3 H, 11-H, 21-H), 3.40–3.53 (m, 1 H, 12-H'), 2.80–3.10 (m, 4 H, 12-H, 19-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 168.4 und 168.1 (Rotamere, s, C-10), 157.1 (s, C-20), 150.2 (s, C-16), 148.5 und 148.2 (Rotamere, d, C-1), 140.5 (d, C-14), 138.5 und 138.4 (Rotamere, s, C-9), 136.5 (s, C-22), 136.1 und 136.0 (Rotamere, d, C-3), 134.0 und 133.8 (Rotamere (s, C-8), 130.6 und 130.4 (Rotamere, d, C-18), 129.4 und 129.3 (Rotamere, s, C-4), 128.9 (d, C-24), 128.6 und 128.5 (Rotamere, d, C-6), 128.4 (d, C-24), 127.9 (d, C-23), 127.6 (d, C-6), 127.2 (d, C-25), 121.9 (d, C-17), 121.7 (d, C-5), 120.4 (d, C-2), 116.9 und 116.6 (Rotamere, d, C-7), 116.4 und 116.3 (Rotamere, s, C-15), 68.0 und 67.6 (Rotamere, t, C-21), 62.2 und 61.4 (Rotamere, d, C-11), 33.2 (t, C-12), 31.5 und 30.8 (Rotamere, q, C-19).

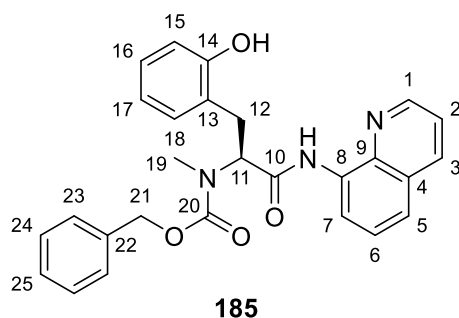
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -42.1$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{ClN}_3\text{O}_4[\text{M}+\text{H}]^+$	490.1528	490.1568

Benzyl (S)-(3-(2-hydroxyphenyl)-1-oxo-1-(chinolin-8-ylamino)propan-2-yl)(methyl)carbamat (185)

Gemäß **AAV7** wurden 100 mg (275 μmol , 1.0 Äq.) **169**, 121 mg (550 μmol , 2.0 Äq.) 2-Iodphenol, 91.9 mg (550 μmol , 2.0 Äq.) AgOAc, 15.3 mg (55 μmol , 0.2 Äq.) $(\text{BnO})_2\text{PO}_2\text{H}$ und 6.2 mg (28 μmol , 0.1 Äq.) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ bei 40 °C für 24 h umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , PE/EtOAc 6:4) gereinigt, wodurch das Produkt **185** (49.9 mg, 110 μmol , 40% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (185) = 0.40 (PE/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 10.43 (s, 1 H, N-H), 8.63–8.75 (m, 2 H, 1-H, 7-H), 8.02–8.47 (m, 2 H, O-H, 3-H), 7.46–7.55 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 7.26–7.44 (m, 5 H, 23-H, 24-H, 25-H), 7.18–7.24 (m, 1 H, 18-H), 7.08–7.15 (m, 1 H, 16-H), 6.87–7.05 (m, 1 H, 15-H), 6.76–6.86 (m, 1 H, 17-H), 5.05–5.41 (m, 3 H, 11-H, 21-H), 3.63 (dd, *J* = 13.9, 9.4 Hz, 1 H, 12-H'), 3.06 und 2.99 (Rotamere, s, s, 3 H, 19-H), 2.86 (dd, *J* = 13.9, 3.9 Hz, 1 H, 12-H),

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 170.2 und 170.2 (Rotamere, s, C-10), 157.1 und 155.8 (Rotamere, s, C-20), 155.0 und 154.9 (Rotamere, s, C-14), 148.5 (d, C-1), 138.4 (s, C-9), 136.3 (d, C-3), 136.2 und 136.1 (Rotamere, s, C-22), 133.6 und 133.4 (Rotamere, s, C-8), 131.4 und 131.2 (Rotamere, d, C-18), 128.5 und 128.4 (Rotamere, d, C-16), 128.1 und 128.0 (Rotamere, d, C-24), 127.8 (d, C-23), 127.0 (d, C-6), 124.3 und 124.0 (Rotamere, s, C-13), 122.4 (d, C-5), 121.7 (d, C-2), 120.7 (d, C-17), 117.7 und 117.6 (Rotamere, d, C-15), 117.1 und 117.0 (Rotamere, d, C-7), 68.0 und 67.8 (Rotamere, t, C-21), 63.0 und 62.0 (Rotamere, d, C-11), 32.3 und 31.0 (q, C-19), 30.1 und 29.6 (Rotamere, t, C-12).

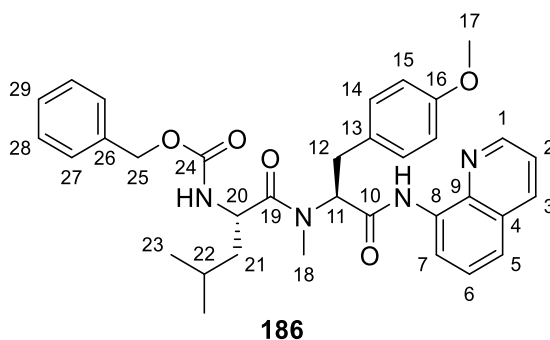
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -140.9$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₇ H ₂₆ O ₄ N ₃ [M+H] ⁺	456.1918	456.1923

Benzyl ((S)-1-(((S)-3-(4-methoxyphenyl)-1-oxo-1-(chinolin-8-ylamino)propan-2-yl)(methyl)amino)-4-methyl-1-oxopentan-2-yl)carbamate (186)

Gemäß **AAV7** wurden 70.0 mg (147 μmol, 1.0 Äq.) **175**, 68.7 mg (294 μmol, 2.0 Äq.) 4-Iodanisol, 49.0 mg (294 μmol, 2.0 Äq.) AgOAc, 8.2 mg (29 μmol, 0.2 Äq.) (BnO)₂PO₂H und 3.3 mg (15 μmol, 0.1 Äq.) Pd(OAc)₂ bei 60 °C für 24 h umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, PE/EtOAc 6:4) gereinigt, wodurch das Produkt **186** (54.9 mg, 94 μmol, 64% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (186) = 0.43 (PE/EtOAc1:1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 10.3 und 10.1 (Rotamere, s, s, 1 H, N-H), 8.60–8.77 (m, 2 H, 1-H, 7-H), 8.08–8.17 (m, 1 H, 3-H), 7.48–7.57 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 7.41 (dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1 H, 2-H), 6.91–7.38 (m, 7 H, 14-H, 27-H, 28-H, 29-H), 6.77–6.90 (m, 2 H, 15-H), 5.52–5.78 (m, 1 H, 11-H), 5.24–5.46 (m, 1 H, N-H), 4.93–5.22 (m, 2 H, 25-H), 4.58–4.85 (m, 1 H, 20-H), 3.78 und 3.71 (Rotamere, s, s, 3 H, 17-H), 3.52 (dd, *J* = 14.5, 6.7 Hz, 1 H, 12-H'), 2.90–3.14 (m, 4 H, 12-H, 18-H), 1.68–1.82 (m, 1 H, 22-H), 1.48–1.63 (m, 2 H, 21-H), 0.96 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H, 23-H), 0.89 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H, 23-H').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 173.6 (s, C-19), 168.3 (s, C-10), 158.3 (s, C-16), 156.0 (s, C-24), 148.2 (d, C-1), 138.4 (s, C-9), 136.4 (s, C-26), 136.2 (d, C-3), 134.0 (s, C-8), 130.3 und 130.0 (Rotamere, d, C-14), 128.8 und 128.5 (Rotamere, d, C-28), 128.1 (s, C-13), 128.1 (d, C-27), 127.9 (d, C-6), 127.5 (s, C-4), 127.2 (d, C-29), 121.9 (d, C-5), 121.6 (d, C-2), 116.6 (d, C-7), 114.5 und 113.9 (Rotamere, d, C-15), 66.8 (t, C-25), 59.5 (d, C-11), 55.1 (q, C-17), 49.4 (d, C-20), 42.3 (t, C-21), 33.0 (t, C-12), 31.6 (q, C-18), 24.5 (d, C-22), 23.4 (q, C-23), 21.7 (q, C-22').

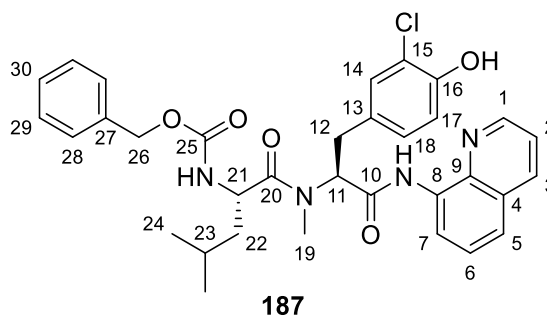
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -99.2$ [CHCl₃, c = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₄ H ₃₈ N ₄ O ₅ [M] ⁺	582.2837	582.2842

Benzyl ((S)-1-(((S)-3-(3-chlor-4-hydroxyphenyl)-1-oxo-1-(chinolin-8-ylamino)propan-2-yl)(methyl)amino)-4-methyl-1-oxopentan-2-yl)carbamat (187)

Gemäß **AAV7** wurden 100 mg (210 μmol, 1.0 Äq.) **175**, 107 mg (420 μmol, 2.0 Äq.) 2-Chlor-4-iodphenol,^[215] 70.0 mg (420 μmol, 2.0 Äq.) AgOAc, 11.7 mg (42 μmol, 0.2 Äq.) (BnO)₂PO₂H und 4.7 mg (21 μmol, 0.1 Äq.) Pd(OAc)₂ bei 65 °C für 3 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, PE/EtOAc 8:2) gereinigt, wodurch das Produkt **187** (42.1 mg, 70 μmol, 33% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (187) = 0.33 (PE/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 10.29 und 10.11 (Rotamere, s, s, 1 H, N-H), 8.62–8.77 (m, 2 H, 1-H, 7-H), 8.14 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1 H, 3-H), 7.50–7.57 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 7.42 (dd, *J* = 8.3, 4.3 Hz, 1 H, 3-H), 7.24–7.38 (m, 6 H, 14-H, 28-H, 29-H, 30-H), 7.09 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1 H, 18-H), 6.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, 17-H), 5.65 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H, 11-H), 5.52 und 5.42 (Rotamere, bs, d, *J* = 9.2 Hz, 1 H, N-H), 5.04–5.24 (m, 2 H, 26-H), 4.72 (td, *J* = 9.4, 4.5 Hz, 1 H, 21-H), 3.49 (dd, *J* = 14.5, 6.9 Hz, 1 H, 12-H'), 3.09 (s, 3 H, 19-H), 2.97 (dd, *J* = 14.7, 8.6 Hz, 1 H, 12-H), 1.71–1.84 (m, 1 H, 23-H), 1.53–1.65 (m, 2 H, 22-H), 0.96 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H, 24-H'), 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, 24-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 173.9 (s, C-20), 167.9 (s, C-10), 156.1 (s, C-25), 150.2 (s, C-16), 148.3 (d, C-1), 138.4 (s, C-9), 136.3 (d, C-3), 133.9 (s, C-8), 130.2 (d, C-14), 129.5 (d, C-18), 129.0 (s, C-13), 128.1 (d,

C-29), 128.0 (d, C-28), 127.9 (d, C-6), 127.2 (d, C-30), 122.0 (d, C-5), 121.7 (d, C-2), 119.8 (d, C-17), 116.6 und 116.2 (d, C-7)), 66.9 (t, C-26), 59.4 (d, C-11), 49.5 (d, C-21), 42.3 (t, C-22), 32.9 (t, C-12), 31.7 (q, C-19), 24.6 (d, C-23), 23.4 (q, C-24), 21.6 (q, C-24').

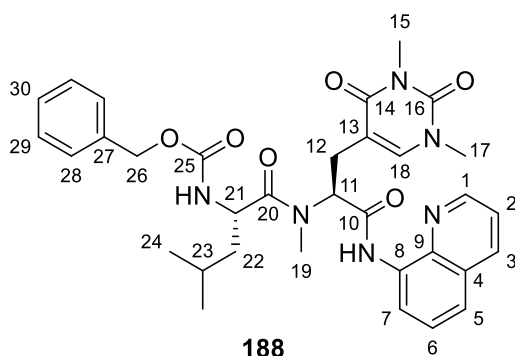
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -112.3$ [CHCl₃, c = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₃ H ₃₆ ClN ₄ O ₅ [M+H] ⁺	603.2369	603.2361

Benzyl ((S)-1-(((S)-3-(1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)-1-oxo-1-(chinolin-8-ylamino)propan-2-yl)(methyl)amino)-4-methyl-1-oxopentan-2-yl)carbamate (188)

Gemäß **AAV7** wurden 70.0 mg (147 μmol, 1.0 Äq.) **175**, 78.2 mg (294 μmol, 2.0 Äq.) 5-Iod-1,3-dimethyluracil, 49.0 mg (294 μmol, 2.0 Äq.) AgOAc, 8.2 mg (29 μmol, 0.2 Äq.) (BnO)₂PO₂H und 3.3 mg (15 μmol, 0.1 Äq.) Pd(OAc)₂ bei 65 °C für 3 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, PE/EtOAc 1:1 – CH₂Cl₂/MeOH 95:5) gereinigt, wodurch das Produkt **188** (53.0 mg, 86 μmol, 59% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (188) = 0.06 (PE/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 10.12 (s, 1 H, N-H), 8.74 (dd, *J* = 4.2, 1.3 Hz, 1 H, 1-H), 8.70 (dd, *J* = 5.8, 3.1 Hz, 1 H, 7-H), 8.15 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1 H, 3-H), 7.50–7.57 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 7.43 (dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1 H, 2-H), 7.11–7.39 (m, 5 H, 28-H, 29-H, 30-H), 7.13 (s, 1 H, 18-H), 5.65 (dd, *J* = 8.8, 5.9 Hz, 1 H, 11-H), 5.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H, N-H), 4.99–5.15 (m, 2 H, 26-H), 4.65–4.74 (m, 1 H, 21-H), 3.31–3.37 (m, 6 H, 15-H, 17-H), 3.23 (dd, *J* = 14.8, 5.6 Hz, 1 H, 12-H'), 3.15 (s, 3 H, 19-H), 2.90 (dd, *J* = 14.9, 9.1 Hz, 1 H, 12-H), 1.75–1.86 (m, 1 H, 23-H), 1.54–1.69 (m, 2 H, 22-H), 0.98 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H, 24-H), 0.93 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H, 24-H').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 168.1 (s, C-10), 163.6 (s, C-14), 156.2 (s, C-25), 151.7 (s, C-16), 148.3 (d, C-1), 141.1 (d, C-18), 138.5 (s, C-9), 136.3 (d, C-3), 133.9 (s, C-8), 128.5 (d, C-29), 128.1 (d, C-30), 128.0 (d, C-28), 127.2 (d, C-6), 122.0 (d, C-5), 121.7 (d, C-2), 116.6 (d, C-7), 108.7 (s, C-13), 66.9 (t, C-26), 57.5 (d, C-11), 49.8 (d, C-21), 41.8 (t, C-22), 36.8 (q, C-17), 31.7 (q, C-19), 28.0 (q, C-15), 25.7 (t, C-12), 24.6 (d, C-23), 23.5 (q, C-24'), 21.5 (q, C-24).

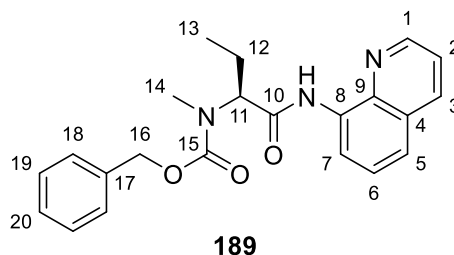
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -61.9$ [CHCl₃, c = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₃ H ₃₉ N ₆ O ₆ [M+H] ⁺	615.2926	615.2931

Benzyl (S)-methyl(1-oxo-1-(chinolin-8-ylamino)butan-2-yl)carbammat (189)

Gemäß **AAV7** wurden 140 mg (385 μmol , 1.0 Äq.) **169**, 96.0 μL (1.54 mmol, 4.0 Äq.) Methyljodid, 129 mg (770 μmol , 2.0 Äq.) AgOAc, 21.4 mg (77 μmol , 0.2 Äq.) $(\text{BnO})_2\text{PO}_2\text{H}$ und 8.7 mg (39 μmol , 0.1 Äq.) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ bei 45 °C für 3 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 98:2) gereinigt, wodurch das Produkt **189** (64.6 mg, 171 μmol , 44% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde. Weiterhin wurde nicht umgesetztes Startmaterial **169** (66.3 mg, 182 μmol , 47% d. Th.) als farbloses Öl zurückisoliert.

R_f (**189**) = 0.50 (PE/EtOAc 1:1)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 10.33 (s, 1 H, N-H), 8.65–8.82 (m, 2 H, 1-H, 7-H), 8.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, 3-H), 7.19–7.58 (m, 8 H, 2-H, 5-H, 6-H, 18-H, 19-H, 20-H), 5.18–5.36 (m, 2 H, 16-H), 5.00 und 4.80 (Rotamere, dd, $J = 8.4, 5.9$ Hz, bs, 1 H, 11-H), 3.01 und 2.99 (Rotamere, s, s, 3 H, 14-H), 2.11–2.27 (m, 1 H, 12-H'), 1.77–1.92 (m, 1 H, 12-H), 0.93–1.06 (m, 3 H, 13-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 169.4 und 169.1 (Rotamere, s, C-10), 157.4 (s, C-15), 148.4 (d, C-1), 138.5 (s, C-9), 136.6 und 136.3 (Rotamere, d, C-3), 136.1 (s, C-17), 134.2 und 134.0 (Rotamere, s, C-8), 128.4 (d, C-19), 128.0 (d, C-18), 127.9 (d, C-20), 127.8 und 127.7 (Rotamere, s, C-4), 127.2 (d, C-6), 121.7 (d, C-5), 121.6 (d, C-2), 116.4 (d, C-7), 67.8 und 67.6 (Rotamere, t, C-16), 62.0 und 61.5 (Rotamere (d, C-11), 30.3 und 29.7 (Rotamere, q, C-14), 21.3 und 21.1 (Rotamere, t, C-12), 10.6 (q, C-13).

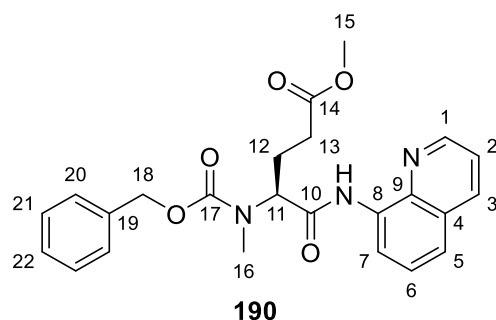
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -50.7$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3[\text{M}+\text{H}]^+$	378.1812	378.1821

Methyl (S)-4-(((benzyloxy)carbonyl)(methyl)amino)-5-oxo-5-(chinolin-8-ylamino)pentanoat (190)

Gemäß **AAV7** wurden 40.0 mg (110 μmol , 1.0 Äq.) **169**, 20.8 μL (220 μmol , 2.0 Äq.) Bromessigsäuremethylester, 60.7 mg (220 μmol , 2.0 Äq.) Ag_2CO_3 , 6.1 mg (22 μmol , 0.2 Äq.) $(\text{BnO})_2\text{PO}_2\text{H}$ und 1.1 mg (11 μmol , 0.1 Äq.) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ bei 100 °C für 24 h umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , PE/EtOAc 8:2) gereinigt, wodurch das Produkt **190** (34.6 mg, 79 μmol , 72% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (**190**) = 0.42 (PE/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 10.32 (s, 1 H, N-H), 8.60–8.84 (m, 2 H, 1-H, 7-H), 8.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, 3-H), 7.49–7.56 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 7.38–7.48 (m, 3 H, 2-H, 20-H), 7.28–7.37 (m, 2 H, 21-H), 7.25 (bs, 1 H, 22-H), 5.18–5.36 (m, 2 H, 18-H), 4.92–5.16 (m, 1 H, 11-H), 3.69 und 3.63 (Rotamere, s, s, 3 H, 15-H), 3.00 und 2.98 (Rotamere, s, s, 3 H, 16-H), 2.35–2.60 (m, 3 H, 12-H', 13-H), 2.08–2.24 (m, 1 H, 12-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 173.1 (s, C-14), 168.5 (s, C-10), 157.3 (s, C-17), 148.4 (d, C-1), 136.5 (s, C-19), 136.5 (d, C-3), 134.1 (s, C-8), 128.5 (d, C-21), 128.0 (d, C-20), 127.9 (d, C-22), 127.8 (s, C-4), 127.2 (d, C-6), 121.9 (d, C-5), 121.6 (d, C-2), 116.5 (d, C-7), 67.8 (t, C-18), 59.7 und 59.4 (Rotamere, d, C-11), 51.7 (q, C-15), 30.7 (t, C-13), 30.0 (q, C-16), 23.2 (t, C-12).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -50.0$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₄ H ₂₆ N ₃ O ₅ [M+H] ⁺	436.1867	436.1867

Methyl (*S,E*)-5-(((benzyloxy)carbonyl)(methyl)amino)-6-oxo-6-(chinolin-8-ylamino)hex-2-enoat (191)

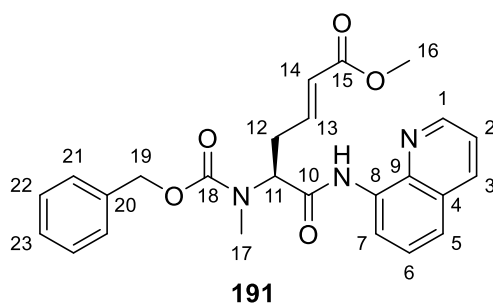
Methode A:

Gemäß **AAV7** wurden 45.0 mg (124 μmol, 1.0 Äq.) **169**, 52.5 mg (248 μmol, 2.0 Äq.) (*E*)-3-Iodacrylsäuremethylester,^[216] 41.3 mg (248 μmol, 2.0 Äq.) AgOAc, 6.9 mg (25 μmol, 0.2 Äq.) (BnO)₂PO₂H und 2.8 mg (18 μmol, 0.1 Äq.) Pd(OAc)₂ bei 40 °C für 4 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, PE/EtOAc 7:3) gereinigt, wodurch das Produkt **191** (24.5 mg, 55 μmol, 44% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

Methode B:

Ein 4 mL Glass-Vial mit PTFE-Verschluss und Magnetrührstab wurde mit 90 mg (248 μmol, 1.0 Äq.) **169**, 105 mg (495 μmol, 2.0 Äq.) (*E*)-3-Iodacrylsäuremethylester,^[216] 124 mg (743 μmol, 3.0 Äq.) AgOAc und 5.6 mg (25 μmol, 0.1 Äq.) Pd(OAc)₂ befüllt. Die Reaktanden wurden in 0.62 mL 1,4-Dioxan suspendiert, mit 38.2 μL (495 μmol, 2.0 Äq.) TFA versetzt und das Gefäß wurde unter Argon-Atmosphäre verschlossen. Die Reaktionsmischung wurde bei 40 °C für 4 Tage gerührt und nach Abkühlen auf Raumtemperatur mit CH₂Cl₂ verdünnt und über Celite filtriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO₂, PE/EtOAc 7:3), wodurch das Produkt **191** (47.4 mg, 106 μmol, 43% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (191) = 0.24 (PE/EtOAc 7:3)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 10.39 und 10.36 (Rotamere, s, s, 1 H, N-H), 8.66–8.76 (m, 2 H, 1-H, 7-H), 8.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, 3-H), 7.49–7.56 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 7.44 (dd, *J* = 7.9, 4.0 Hz, 1 H, 2-H), 7.37–7.42 (m, 2 H, 21-H), 7.28–7.35 (m, 2 H, 22-H), 7.19–7.25 (m, 1 H, 23-H), 6.97 (tt, *J* = 15.1, 7.6 Hz, 1 H, 13-H), 6.01 und 5.97 (Rotamere, d, *J* = 15.0 Hz, d, *J* = 14.2 Hz, 1 H, 14-H), 5.18–5.37 (m, 2 H, 19-H), 5.04 (dd, *J* = 9.5, 5.2 Hz, 1 H, 11-H), 3.73 (s, 3 H, 16-H), 3.09 (dt, *J* = 10.1, 4.8 Hz, 1 H, 12-H'), 3.02 und 2.98 (Rotamere, s, s, 3 H, 17-H), 2.71–2.83 (m, 1 H, 12-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 167.9 und 167.6 (Rotamere, s, C-10), 166.4 (s, C-15), 157.1 und 155.9 (Rotamere, s, C-18), 148.5 (d, C-1), 144.1 und 143.9 (Rotamere, d, C-13), 138.5 (s, C-9), 136.4 (s, C-20), 136.2 (d, C-3), 133.9 und 133.7 (Rotamere, s, C-8), 128.5 (d, C-22), 128.0 (d, C-6), 127.9 (d, C-23), 127.7 (s, C-4), 127.1 (d, C-21), 124.0 und 123.9 (Rotamere, d, C-14), 122.0 (d, C-5), 121.7 (d, C-2), 116.5 und 116.4 (Rotamere, d, C-7), 68.2 und 67.8 (Rotamere, t, C-19), 59.7 und 59.1 (Rotamere, d, C-11), 51.5 (q, C-16), 31.1 und 31.0 (Rotamere, q, C-17), 30.8 und 30.3 (Rotamere, t, C-12).

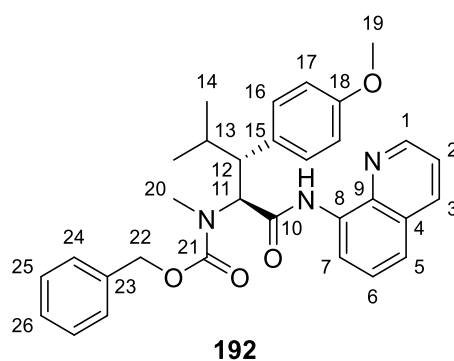
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -41.7$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₅ H ₂₆ N ₃ O ₅ [M+H] ⁺	448.1867	448.1872

Benzyl ((2*S*,3*R*)-3-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-1-oxo-1-(chinolin-8-ylamino)pentan-2-yl)(methyl)carbamat (192)

Gemäß **AAV7** wurden 75.0 mg (185 μmol, 1.0 Äq.) **173**, 86.6 mg (370 μmol, 2.0 Äq.) 4-Iodanisol, 102 mg (370 μmol, 2.0 Äq.) Ag₂CO₃, 10.3 mg (37 μmol, 0.2 Äq.) (BnO)₂PO₂H und 4.2 mg (18 μmol, 0.1 Äq.) Pd(OAc)₂ bei 100 °C für 24 h umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, PE/EtOAc 8:2) gereinigt, wodurch das Produkt **192** (63.1 mg, 123 μmol, 67% d. Th.) als weißer Feststoff erhalten wurde.

R_f (192) = 0.16 (PE/EtOAc 8:2)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): 9.91 (s, 1 H, N-H), 8.84 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H, 1-H), 8.30–8.36 (m, 2 H, 3-H, 7-H), 7.57–7.61 (m, 2 H, 2-H, 5-H), 7.25–7.48 (m, 6 H, 6-H, 24-H, 25-H, 26-H), 7.19–7.24 (m, 2 H, 16-H), 6.78–6.82 (m, 2 H, 17-H), 5.40 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H, 11-H), 5.23–5.30 (m, 2 H, 22-H), 3.66 (s, 3 H, 19-H), 3.37 (dd, *J* = 11.7, 3.5 Hz, 1 H, 12-H), 3.00 (s, 3 H, 20-H), 1.90–2.00 (dtd, *J* = 13.6, 6.7, 3.7 Hz, 1 H, 13-H), 0.81 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, 14-H'), 0.78 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, 14-H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): 166.8 (s, C-10), 157.6 (s, C-18), 148.2 (d, C-1), 137.4 (s, C-9), 136.3 (s, C-15), 135.8 (d, C-3), 133.4 (s, C-8), 130.0 (d, C-16), 128.9 (s, C-4), 127.7 (d, C-6), 127.2 (d, C-25), 126.9 (d, C-24), 126.1 (d, C-26), 121.5 (d, C-5), 121.4 (d, C-2), 115.6 (d, C-7), 112.9 (d, C-17), 66.6 (t, C-22), 60.9 (d, C-11), 55.4 (q, C-19), 47.0 (d, C-12), 29.5 (q, C-20), 26.9 (d, C-13), 20.1 (q, C-14'), 16.4 (q, C-14).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -50.0$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

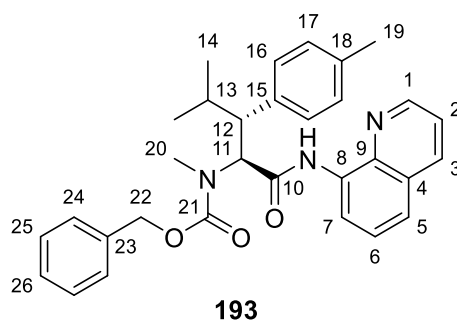
Schmelzpunkt: 62–63 °C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₁ H ₃₄ N ₃ O ₄ [M+H] ⁺	512.2544	512.2549

Benzyl methyl((2*S*,3*R*)-4-methyl-1-oxo-1-(chinolin-8-ylamino)-3-(*p*-tolyl)pentan-2-yl)carbamat (**193**)

Gemäß **AAV7** wurden 500 mg (1.23 mmol, 1.0 Äq.) **173**, 538 mg (2.47 mmol, 2.0 Äq.) 4-Iodtoluol, 412 mg (2.47 mmol, 2.0 Äq.) AgOAc, 68.6 mg (247 µmol, 0.2 Äq.) (BnO)₂PO₂H und 12.3 mg (123 µmol, 0.1 Äq.) Pd(OAc)₂ bei 100 °C für 24 h umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, PE/EtOAc 8:2) gereinigt, wodurch das Produkt **193** (445 mg, 898 µmol, 73% d. Th.) als weißer Feststoff erhalten wurde.

R_f (193) = 0.42 (PE/EtOAc 7:3)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 10.11 und 10.07 (Rotamere, s, s, 1 H, N-H), 8.83 und 8.64 (Rotamere, dd, *J* = 4.2, 1.5 Hz, dd, *J* = 4.0, 1.2 Hz, 1 H, 1-H), 8.46–8.55 (m, 1 H, 7-H), 8.05–8.17 (m, 1 H, 3-H), 6.96–7.63 (m, 11 H, 2-H, 5-H, 6-H, 16-H, 17-H, 18-H, 24-H, 25-H, 26-H), 5.16–5.65 (m, 3 H, 11-H, 22-H), 3.33–3.48 (m, 1 H, 12-H), 3.06 und 3.03 (Rotamere, s, s, 3 H, 20-H), 2.21 (s, 3 H, 19-H), 1.89–2.02 (m, 1 H, 13-H), 0.68–0.90 (m, 6 H, 14-H, 14-H').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 167.8 und 167.1 (Rotamere, s, C-10), 157.4 (s, C-21), 148.3 und 148.0 (Rotamere, d, C-1), 136.7 (s, C-15), 136.2 und 136.1 (Rotamere, s, C-23), 136.0 und 135.9 (Rotamere, d, C-3), 134.5 (s, C-18), 134.0 und 133.9 (Rotamere, s, C-8), 129.6 und 129.5 (Rotamere, d, C-25), 128.7 (d, C-16), 128.6 (s, C-4), 128.4 (d, C-17), 127.9 (d, C-6), 127.4 (d, C-26), 127.2 und 127.0 (Rotamere, d, C-24), 121.5 (d, C-5), 121.5 (d, C-2), 116.6 und 116.5 (Rotamere, d, C-7), 68.1 und 67.7 (Rotamere, t, C-

22), 60.9 (d, C-11), 47.8 (d, C-12), 29.5 (q, C-20), 27.5 und 27.2 (Rotamere, d, C-13), 21.8 und 21.7 (Rotamere, q, C-19), 16.9 und 16.2 (Rotamere, q, C-14).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -160.1$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

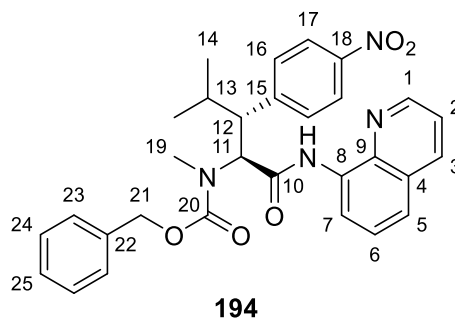
Schmelzpunkt: 100–101 °C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_3[\text{M}+\text{H}]^+$	496.2595	496.2600

Benzyl methyl((2S,3R)-4-methyl-3-(4-nitrophenyl)-1-oxo-1-(chinolin-8-ylamino)pentan-2-yl)carbammat (194)

Gemäß **AAV7** wurden 400 mg (986 μmol , 1.0 Äq.) **173**, 491 mg (1.97 mmol, 2.0 Äq.) 1-Iod-4-nitrobenzol, 329 mg (1.97 μmol , 2.0 Äq.) AgOAc , 54.9 mg (197 μmol , 0.2 Äq.) $(\text{BnO})_2\text{PO}_2\text{H}$ und 22.1 mg (99 μmol , 0.1 Äq.) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ bei 100 °C für 24 h umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , PE/EtOAc 7:3) gereinigt, wodurch das Produkt **194** (331 mg, 629 μmol , 64% d. Th.) als leicht gelblicher Feststoff erhalten wurde.

R_f (194) = 0.13 (PE/EtOAc 7:3)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): 10.18 und 10.15 (Rotamere, s, s, 1 H, N-H), 8.82 und 8.68 (Rotamere, dd, $J = 4.0, 1.2$ Hz, d, $J = 3.2$ Hz, 1 H, 1-H), 8.40–8.48 (m, 1 H, 7-H), 8.07–8.17 (m, 3 H, 3-H, 17-H), 8.34–8.62 (m, 9 H, 2-H, 5-H, 6-H, 16-H, 24-H, 25-H), 8.22–8.30 (m, 2 H, 23-H), 5.22–5.73 (m, 3 H, 11-H, 21-H), 3.58 (dd, $J = 12.0, 3.2$ Hz, 1 H, 12-H), 3.05 und 3.03 (Rotamere, s, s, 3 H, 19-H), 2.00–2.10 (m, 1 H, 13-H), 0.91–0.84 (m, 6 H, 14-H, 14-H').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3): 167.1 und 166.5 (Rotamere, s, C-10), 157.4 (s, C-20), 148.5 und 148.2 (Rotamere, d, C-1), 146.8 (s, C-15), 145.8 (d, C-13), 138.3 (s, C-9), 136.4 (d, C-3), 136.1 (s, C-22), 134.0 (s, C-8), 130.4 (s, C-4), 128.7 (d, C-16), 128.4 (d, C-24), 128.2 und 128.1 (Rotamere, d, C-23), 127.8 (d, C-6), 127.1 und 127.0 (Rotamere, d, C-25), 123.1 (d, C-17), 122.0 (d, C-5), 121.7 (d, C-2), 116.6 und 116.5 (Rotamere, d, C-7), 68.4 und 68.0 (Rotamere, t, C-21), 60.6 (d, C-11), 48.5 (d, C-12), 30.9 und 29.5 (Rotamere, q, C-19), 27.5 und 27.2 (Rotamere, d, C-13), 21.7 und 21.6 (Rotamere, q, C-14), 16.9 und 16.6 (Rotamere, q, C-14').

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -172.2$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

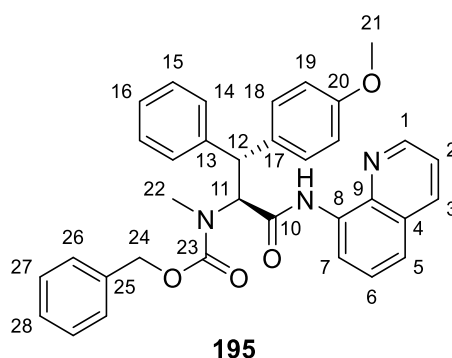
Schmelzpunkt: 66–68 °C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₀ H ₂₉ N ₄ O ₅ [M-H] ⁻	525.2143	525.2138

Benzyl ((1*R*,2*S*)-1-(4-methoxyphenyl)-3-oxo-1-phenyl-3-(chinolin-8-ylamino)propan-2-yl)(methyl) carbamat (195)

Gemäß **AAV7** wurden 350 mg (796 μmol, 1.0 Äq.) **174**, 373 mg (1.59 mmol, 2.0 Äq.) 4-Iodanisol, 266 mg (1.59 mmol, 2.0 Äq.) AgOAc, 44.3 mg (159 μmol, 0.2 Äq.) (BnO)₂PO₂H und 17.8 mg (80 μmol, 0.1 Äq.) Pd(OAc)₂ bei 100 °C für 3 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, PE/EtOAc 9:1) gereinigt, wodurch das Produkt **195** (184 mg, 336 μmol, 42% d. Th., d.r. 95:5 bestimmt durch NMR-Analyse) als weißer Feststoff erhalten wurde.

R_f (195) = 0.25 (PE/EtOAc 7:3)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): 9.99 (s, 1 H, N-H), 8.83 (d, *J* = 3.1 Hz, 1 H, 1-H), 8.46 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, 7-H), 8.34 (dd, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 1 H, 3-H), 7.62 (dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1 H, 5-H), 7.59 (dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1 H, 2-H), 7.51 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 6-H), 7.37–7.44 (m, 4 H, 14-H, 18-H), 7.21–7.37 (m, 6 H, 15-H, 26-H, 27-H), 7.17–7.21 (m, 1 H, 28-H), 6.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H, 19-H), 5.77 (d, *J* = 11.9 Hz, 1 H, 11-H), 5.16 (bs, 2 H, 24-H), 4.80 (d, *J* = 11.9 Hz, 1 H, 12-H), 3.61 (s, 3 H, 21-H), 2.91 (s, 3 H, 22-H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): 166.8 (s, C-10), 159.5 (s, C-20), 157.6 (s, C-23), 148.2 (d, C-1), 140.9 (s, C-13), 137.4 (s, C-9), 136.3 (d, C-3), 135.8 (s, C-25), 133.3 (s, C-8), 133.0 (s, C-17), 128.5 (s, C-4), 127.8 (d, C-15), 127.6 (d, C-6), 127.3 (d, C-18), 127.2 (d, C-27), 127.1 (d, C-28), 126.8 (d, C-14), 126.2 (d, C-26), 125.9 (d, C-16), 121.5 (d, C-5), 121.5 (d, C-2), 115.6 (d, C-7), 113.7 (d, C-19), 66.3 (t, C-24), 62.1 (d, C-11), 54.5 (q, C-21), 48.7 (d, C-12), 29.6 (q, C-22).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +40.7$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

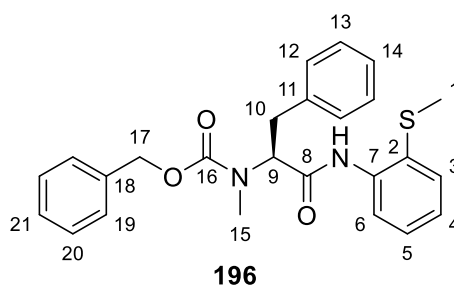
Schmelzpunkt: 143–144 °C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₄ H ₃₂ N ₃ O ₄ [M+H] ⁺	546.2387	546.2393

Benzyl (S)-methyl(1-((2-(methylthio)phenyl)amino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)carbamate (196)

Gemäß **AAV7** wurden 100 mg (279 μ mol, 1.0 Äq.) **170**, 62.2 μ L (558 μ mol, 2.0 Äq.) Iodbenzol, 93.1 mg (558 μ mol, 2.0 Äq.) AgOAc, 15.5 mg (56 μ mol, 0.2 Äq.) (BnO)₂PO₂H und 6.3 mg (28 μ mol, 0.1 Äq.) Pd(OAc)₂ bei 60 °C für 2 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, PE/EtOAc 8:2) gereinigt, wodurch das Produkt **196** (93.1 mg, 214 μ mol, 77% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (196) = 0.39 (PE/EtOAc 7:3)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.90 (bs, 1 H, N-H), 8.33 und 8.30 (Rotamere, d, *J* = 8.3 Hz, d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, 6-H), 7.44 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H, 3-H), 7.14–7.34 (m, 11 H, 5-H, 12-H, 13-H, 14-H, 19-H, 20-H, 21-H), 7.03–7.10 (m, 1 H, 4-H), 4.97–5.26 (m, 3 H, 9-H, 17-H), 3.51 (dd, *J* = 14.6, 6.0 Hz, 1 H, 10-H'), 3.06 (dd, *J* = 14.4, 10.0 Hz, 1 H, 10-H), 2.93 und 2.91 (Rotamere, s, s, 3 H, 15-H), 2.20 (s, 3 H, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 168.1 und 168.4 (Rotamere, s, C-8), 155.8 und 157.0 (Rotamere, s, C-16), 137.7 und 137.9 (Rotamere, s, C-7), 137.1 und 137.3 (Rotamere, s, C-11), 135.8 und 136.3 (Rotamere, s, C-18), 132.8 und 132.9 (Rotamere, d, C-3), 128.8 (d, C-5), 128.7 (d, C-13), 128.6 (d, C-20), 128.5 (d, C-14), 128.4 (d, C-21), 128.0 und 128.1 (Rotamere, d, C-12), 127.6 (d, C-19), 126.6 und 126.6 (Rotamere, s, C-2), 124.5 (d, C-4), 120.0 und 120.5 (Rotamere, d, C-6), 67.5 und 67.8 (Rotamere, t, C-17), 61.3 und 62.4 (Rotamere, d, C-9), 33.7 und 33.9 (Rotamere, t, C-10), 30.7 und 31.6 (Rotamere, q, C-15), 18.6 (q, C-1).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -61.4$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

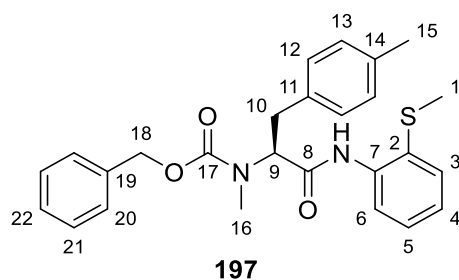
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₅ H ₂₆ N ₂ O ₃ S [M] ⁺	434.1659	434.1659

Benzyl (S)-methyl(1-((2-(methylthio)phenyl)amino)-1-oxo-3-(*p*-tolyl)propan-2-yl)carbamate (197)

Gemäß **AAV7** wurden 500 mg (1.40 mmol, 1.0 Äq.) **170**, 608 mg (2.79 mmol, 2.0 Äq.) 4-Iodtoluol, 466 mg (2.79 mmol, 2.0 Äq.) AgOAc, 77.6 mg (279 μ mol, 0.2 Äq.) (BnO)₂PO₂H und 31.3 mg (139 μ mol, 0.1 Äq.) Pd(OAc)₂ bei 65 °C für 3 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, PE/EtOAc 9:1) gereinigt, wodurch das Produkt **197** (546 mg, 1.22 mmol, 87% d. Th., > 99% ee) als farbloses Öl erhalten wurde.

Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurde mittels HPLC-Analyse durchgeführt (siehe Anhang).

R_f (197) = 0.41 (PE/EtOAc 7:3)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.90 (s, 1 H, N-H), 8.31 (m, 1 H, 6-H), 7.44 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H, 3-H), 6.98–7.35 (m, 12 H, 4-H, 5-H, 12-H, 13-H, 14-H, 20-H, 21-H, 22-H), 4.95–5.24 (m, 3 H, 9-H, 18-H), 3.46 (dd, *J* = 14.6, 5.8 Hz, 1 H, 10-H'), 3.02 (dd, *J* = 14.1, 10.0 Hz, 1 H, 10-H), 2.93 und 2.91 (Rotamere, s, s, 3 H, 16-H), 2.30 (s, 3 H, 1-H), 2.20 (s, 3 H, 15-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 168.3 und 168.5 (Rotamere, s, C-8), 155.8 und 157.0 (Rotamere, s, C-17), 137.8 und 137.9 (Rotamere, s, C-7), 136.1 und 136.3 (Rotamere, s, C-19), 135.9 und 136.0 (Rotamere, s, C-14), 133.9 und 134.1 (Rotamere, s, C-11), 132.8 und 132.9 (Rotamere, s, C-3), 129.2 und 129.3 (Rotamere, d, C-13), 128.7 und 128.9 (Rotamere, d, C-21), 128.4 (d, C-5), 128.0 und 128.0 (Rotamere, d, C-12), 127.6 (d, C-20), 125.3 und 125.8 (Rotamere, s, C-2), 124.5 (d, C-4), 120.0 und 120.5 (Rotamere, d, C-6), 67.5 und 67.7 (Rotamere, t, C-18), 61.2 und 62.4 (Rotamere, d, C-9), 33.3 und 33.5 (Rotamere, t, C-10), 30.6 und 31.55 (Rotamere, q, C-16), 18.6 und 21.0 (Rotamere, q, C-1).

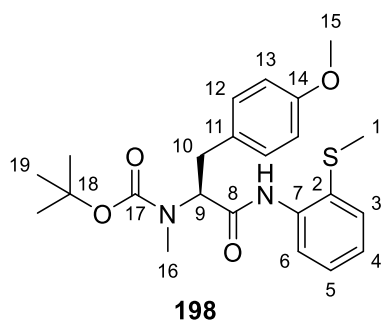
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -78.9$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₆ H ₂₉ N ₂ O ₃ S [M+H] ⁺	449.1893	449.1894

***tert*-Butyl (S)-(3-(4-methoxyphenyl)-1-((2-(methylthio)phenyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(methyl) carbamate (198)**

Gemäß **AAV7** wurden 100 mg (308 μmol, 1.0 Äq.) **172**, 144 mg (616 μmol, 2.0 Äq.) 4-Iodanisol, 103 mg (616 μmol, 2.0 Äq.) AgOAc, 17.2 mg (62 μmol, 0.2 Äq.) (BnO)₂PO₂H und 6.9 mg (28 μmol, 0.1 Äq.) Pd(OAc)₂ bei 65 °C für 3 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, PE/EtOAc 9:1) gereinigt, wodurch das Produkt **198** (87.9 mg, 204 μmol, 66% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (198) = 0.43 (PE/EtOAc 7:3)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.97 (s, 1 H, N-H), 8.30–8.43 (m, 1 H, 6-H), 6.98–7.51 (m, 5 H, 3-H, 4-H, 5-H, 12-H), 6.84 (bs, 2 H, 13-H), 4.79–5.23 (m, 1 H, 9-H), 3.77 (s, 3 H, 15-H), 3.44 (dd, *J* = 14.7, 5.0 Hz, 1 H, 10-H'), 2.91–3.00 (m, 1 H, 10-H), 2.85 und 2.80 (Rotamere, s, s, 3 H, 16-H), 2.32 (s, 3 H, 1-H), 1.42 und 1.32 (Rotamere, s, s, 9 H, 19-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 168.8 und 169.1 (Rotamere, s, C-8), 158.2 und 158.3 (Rotamere, s, C-14), 155.0 und 156.2 (Rotamere, s, C-17), 138.0 und 138.2 (Rotamere, s, C-7), 133.0 (d, C-3), 129.9 (d, C-12), 129.8 und 129.3 (Rotamere, s, C-11), 128.8 und 128.9 (Rotamere, d, C-5), 125.1 und 125.5 (Rotamere, s, C-2), 124.4 (d, C-4), 119.8 und 120.3 (Rotamere, d, C-6), 113.8 und 114.0 (Rotamere, d, C-13), 80.4 und 80.8 (Rotamere, s, C-18), 60.5 und 63.1 (Rotamere, d, C-9), 55.2 (q, C-15), 32.8 (t, C-10), 30.8 und 31.2 (Rotamere, q, C-16), 28.0 und 28.2 (Rotamere, q, C-19), 18.8 (q, C-1).

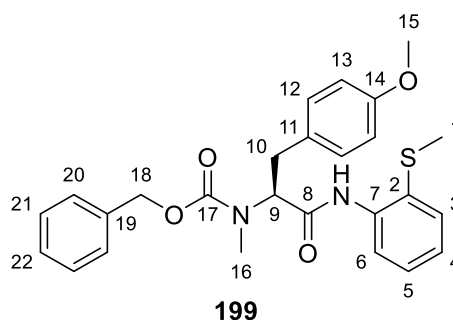
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -59.3$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₃ H ₃₁ N ₂ O ₄ S [M+H] ⁺	431.1999	431.2056

Benzyl (S)-(3-(4-methoxyphenyl)-1-((2-(methylthio)phenyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(methyl) carbamate (199)

Gemäß **AAV7** wurden 100 mg (279 μmol, 1.0 Äq.) **170**, 131 mg (558 μmol, 2.0 Äq.) 4-Iodanisol, 93.1 mg (558 μmol, 2.0 Äq.) AgOAc, 15.5 mg (56 μmol, 0.2 Äq.) (BnO)₂PO₂H und 6.3 mg (28 μmol, 0.1 Äq.) Pd(OAc)₂ bei 60 °C für 2 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, PE/EtOAc 9:1) gereinigt, wodurch das Produkt **199** (110 mg, 237 μmol, 85% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (199) = 0.32 (PE/EtOAc 7:3)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.89 (bs, 1 H, N-H), 8.31 (m, 1 H, 6-H), 7.44 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H, 3-H), 7.00–7.37 (m, 9 H, 4-H, 5-H, 12-H, 20-H, 21-H, 22-H), 6.75–6.84 (m, 2 H, 13-H), 4.92–5.20 (m, 3 H, 9-H, 18-H), 3.77 (s, 3 H, 15-H), 3.44 (dd, *J* = 14.7, 6.0 Hz, 1 H, 10-H'), 3.00 (dd, *J* = 14.1, 10.0 Hz, 1 H, 10-H), 2.93 und 2.91 (Rotamere, s, s, 3 H, 16-H), 2.20 (s, 3 H, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 168.2 und 168.5 (Rotamere, s, C-8), 157.0 und 158.2 (Rotamere, s, C-14), 155.8 (s, C-17), 137.9 (s, C-7), 136.3 (s, C-19), 132.8 und 132.9 (Rotamere, d, C-3), 129.8 und 129.8 (Rotamere, s, C-11), 128.7 und 128.9 (Rotamere, d, C-21), 128.4 (d, C-12), 128.0 (d, C-20), 128.0 (d, C-5), 127.6 (d, C-22), 125.8 (s, C-2), 124.5 (d, C-4), 120.0 und 120.5 (Rotamere, d, C-6), 113.9 (d, C-13), 67.5 und 67.7 (Rotamere, t, C-18), 61.4 und 62.5 (Rotamere, d, C-9), 55.1 (q, C-15), 32.9 und 33.0 (Rotamere, t, C-10), 30.7 (q, C-16), 18.6 (q, C-1).

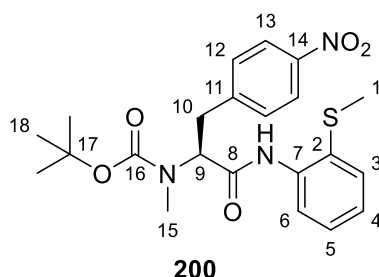
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -55.4$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	465.1843	465.1839

***tert*-Butyl (S)-methyl(1-((2-(methylthio)phenyl)amino)-3-(4-nitrophenyl)-1-oxopropan-2-yl) carbamate (200)**

Gemäß **AAV7** 290 mg (894 μmol , 1.0 Äq.) **172**, 445 mg (1.79 mmol, 2.0 Äq.) 1-Iod-4-Nitrobenzol, 298 mg (1.79 μmol , 2.0 Äq.) AgOAc, 24.9 mg (89 μmol , 0.2 Äq.) $(\text{BnO})_2\text{PO}_2\text{H}$ und 20.1 mg (89 μmol , 0.1 Äq.) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ bei 65 °C für 3 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 99:1) gereinigt, wodurch das Produkt **200** (250 mg, 561 μmol , 63% d. Th.) als leicht gelbliches Öl erhalten wurde.

R_f (**200**) = 0.42 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 95:5)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 8.96 (s, 1 H, N-H), 8.36 und 8.29 (Rotamere, d, $J = 7.9$ Hz, d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 6-H), 8.13–8.22 (m, 2 H, 13-H), 7.39–7.51 (m, 3 H, 3-H, 12-H), 7.28–7.35 (m, 1 H, 5-H), 7.06–7.13 (m, 1 H, 4-H), 5.30 und 4.95 (Rotamere, bs, d, $J = 6.6$ Hz, 1 H, 9-H), 3.60 (dd, $J = 14.5$, 6.3 Hz, 1 H, 10-H'), 3.13 (dd, $J = 14.7$, 9.6 Hz, 1 H, 10-H), 2.88 und 2.82 (Rotamere, s, s, 3 H, 15-H), 2.34 (s, 3 H, 1-H), 1.42 und 1.33 (Rotamere, s, s, 9 H, 18-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 168.2 (s, C-8), 156.2 (s, C-16), 146.8 (s, C-14), 145.6 (s, C-11), 137.8 (s, C-7), 132.9 (d, C-3), 129.0 (d, C-12), 128.8 (d, C-5), 125.8 (s, C-2), 124.7 (d, C-4), 123.6 und 123.8 (Rotamere, d, C-13), 119.9 und 120.4 (Rotamere, d, C-6), 81.1 und 81.5 (Rotamere, s, C-17), 59.8 und 62.4 (Rotamere, d, C-9), 33.7 und 33.9 (Rotamere, t, C-10), 30.7 und 31.2 (Rotamere, q, C-1), 28.2 (q, C-18), 18.8 (q, C-1).

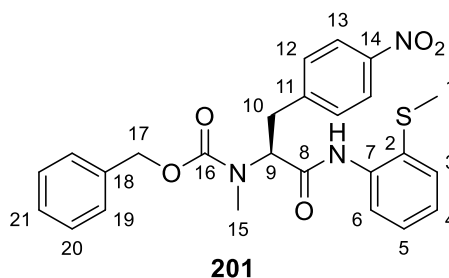
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -76.8$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	446.1744	446.1752

Benzyl (S)-methyl(1-((2-(methylthio)phenyl)amino)-3-(4-nitrophenyl)-1-oxopropan-2-yl)carbamate (201)

Gemäß **AAV7** wurden 100 mg (279 μmol , 1.0 Äq.) **170**, 139 mg (558 μmol , 2.0 Äq.) 1-Iod-4-nitrobenzol, 93.1 mg (558 μmol , 2.0 Äq.) AgOAc, 15.5 mg (56 μmol , 0.2 Äq.) $(\text{BnO})_2\text{PO}_2\text{H}$ und 6.3 mg (28 μmol , 0.1 Äq.) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ bei 60 °C für 2 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 99:1) gereinigt, wodurch das Produkt **201** (112 mg, 234 μmol , 84% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (**201**) = 0.30 (PE/EtOAc 7:3)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.88 (s, 1 H, N-H), 8.27 (m, 1 H, 6-H), 8.10 und 8.03 (Rotamere, d, $J = 8.3$ Hz, d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, 13-H), 7.46 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H, 3-H), 7.41 (d, $J = 8.20$ Hz, 1 H, 12-H), 7.20–7.35 (m, 7 H, 4-H, 5-H, 19-H, 20-H, 21-H), 4.95–4.32 (m, 3 H, 9-H, 17-H), 3.60 (dd, $J = 14.7, 5.9$ Hz, 1 H, 10-H'), 3.15 (dd, $J = 14.6, 9.7$ Hz, 1 H, 10-H), 2.95 und 2.92 (Rotamere, s, s, 3 H, 15-H), 2.24 (s, 3 H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 167.7 (s, C-8), 157.0 (s, C-16), 146.8 (s, C-14), 145.1 (s, C-11), 137.5 (s, C-7), 136.0 (s, C-18), 132.7 (d, C-3), 129.7 und 129.8 (Rotamere, d, C-20), 128.7 und 128.9 (Rotamere, d, C-5), 128.3 und 128.5 (Rotamere, d, C-19), 127.9 (d, C-21), 124.9 (s, C-2), 123.7 (d, C-4), 120.6 (d, C-6), 67.9 und 68.1 (Rotamere, t, C-17), 60.8 (d, C-9), 33.7 und 33.9 (Rotamere, t, C-10), 30.7 (q, C-15), 18.6 (q, C-1).

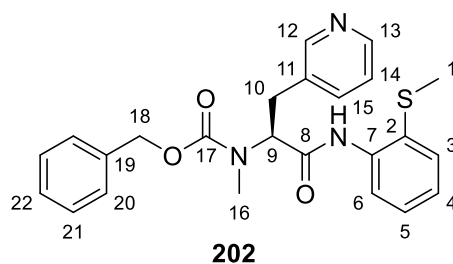
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -72.6$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	480.1588	480.1556

Benzyl (S)-methyl(1-((2-(methylthio)phenyl)amino)-1-oxo-3-(pyridin-3-yl)propan-2-yl)carbamate (202)

Gemäß **AAV7** wurden 100 mg (279 μmol , 1.0 Äq.) **170**, 114 mg (558 μmol , 2.0 Äq.) 4-Iodpyridin, 93.1 mg (558 μmol , 2.0 Äq.) AgOAc, 15.5 mg (56 μmol , 0.2 Äq.) $(\text{BnO})_2\text{PO}_2\text{H}$ und 6.3 mg (28 μmol , 0.1 Äq.) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ bei 60 °C für 80 h umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , PE/EtOAc 7:3–1:1) gereinigt, wodurch das Produkt **202** (56.7 mg, 130 μmol , 47% d. Th.) als leicht gelbliches Öl erhalten wurde.

R_f (**202**) = 0.05 (PE/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.89 und 8.86 (Rotamere, s, s, 1 H, N-H), 8.45–8.55 (m, 2 H, 12-H, 13-H), 8.27 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, 6-H), 7.60 und 7.45 (Rotamere, d, *J* = 7.6 Hz, d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 3-H), 7.05–7.38 (m, 9 H, 4-H, 5-H, 14-H, 15-H, 20-H, 21-H, 22-H), 4.99–5.27 (m, 3 H, 9-H, 18-H), 3.51 (dd, *J* = 14.8, 5.9 Hz, 1 H, 10-H'), 3.06 (dd, *J* = 15.2, 10.3 Hz, 1 H, 10-H), 2.95 und 2.93 (Rotamere, s, s, 3 H, 16-H), 2.22 (s, 3 H, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 167.9 (s, C-8), 150.4 (d, C-12), 148.2 (d, C-13), 137.7 (s, C-7), 136.4 (s, C-19), 136.1 (d, C-15), 132.8 (d, C-3), 128.8 (d, C-5), 128.5 (d, C-21), 128.2 (d, C-22), 127.8 (d, C-20), 126.0 (s, C-2), 124.8 (d, C-4), 123.4 (d, C-14), 120.6 (d, C-6), 67.8 und 68.1 (Rotamere, t, C-18), 60.8 (d, C-9), 31.0 und 31.3 (Rotamere, q, C-16), 30.6 (t, C-10), 18.6 (q, C-1).

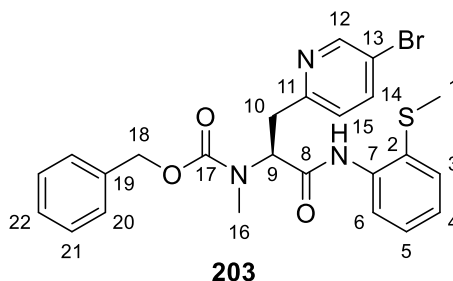
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -51.5$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₄ H ₂₆ N ₃ O ₃ S [M+H] ⁺	451.1686	451.1686

Benzyl (S)-(3-(5-bromopyridin-2-yl)-1-((2-(methylthio)phenyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(methyl)carbammat (203)

Gemäß **AAV7** wurden 100 mg (279 μmol, 1.0 Äq.) **170**, 158 mg (558 μmol, 2.0 Äq.) 5-Brom-2-iodpyridin, 93.1 mg (558 μmol, 2.0 Äq.) AgOAc, 15.5 mg (56 μmol, 0.2 Äq.) (BnO)₂PO₂H und 6.3 mg (28 μmol, 0.1 Äq.) Pd(OAc)₂ bei 65 °C für 3 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, PE/EtOAc 7:3) gereinigt, wodurch das Produkt **203** (115 mg, 224 μmol, 80% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (203) = 0.48 (PE/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.02 und 8.97 (Rotamere, s, s, 1 H, N-H), 8.53 und 8.48 (Rotamere, s, s, 1 H, 12-H), 8.27 (m, 1 H, 6-H), 7.61–7.69 (m, 1 H, 14-H), 7.45 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H, d, C-3), 7.24–7.37 (m, 6 H, 5-H, 20-H, 21-H, 22-H), 6.98–7.15 (m, 2 H, 4-H, 15-H), 5.46 und 5.38 (Rotamere, t, *J* = 7.5 Hz, q, *J* = 8.6, 5.4 Hz, 1 H, 9-H), 5.05–5.25 (m, 2 H, 18-H), 3.60 (dd, *J* = 14.4, 6.5 Hz, 1 H, 10-H'), 3.18 (m, 1 H, 10-H), 2.97 (s, 3 H, 16-H), 2.25 und 2.21 (Rotamere, s, s, 3 H, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 168.1 und 168.3 (Rotamere, s, C-8), 156.3 und 156.9 (Rotamere, s, C-11), 155.8 und 156.2 (Rotamere, s, C-17), 150.3 (d, C-12), 138.9 (d, C-14), 137.8 (s, C-7), 135.9 und 136.3 (Rotamere, s, C-19), 132.7 und 132.8 (Rotamere, d, C-3), 128.6 und 128.8 (Rotamere, d, C-5), 128.4 (d, C-21), 128.1 (d, C-22), 127.8 (d, C-20), 125.5 und 126.0 (Rotamere, d, C-15), 124.7 und 124.8 (Rotamere (d, C-4), 124.6 (s, C-2), 120.2 und 120.6 (Rotamere, d, C-6), 118.6 (s, C-13), 67.6 und 67.8 (Rotamere, t, C-18), 60.0 und 60.6 (Rotamere, d, C-9), 35.5 und 35.8 (Rotamere, t, C-10), 31.1 und 31.8 (Rotamere, q, C-16), 18.5 (q, C-1).

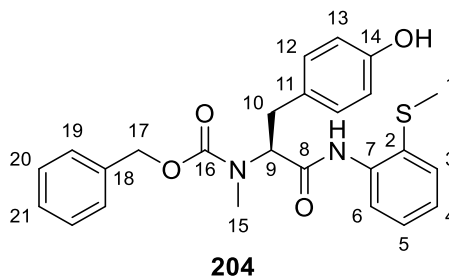
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -64.3$ [CHCl₃, c = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₄ H ₂₅ BrN ₃ O ₃ S [M+H] ⁺	514.0795	514.0840

Benzyl (S)-(3-(4-hydroxyphenyl)-1-((2-(methylthio)phenyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(methyl)carbammat (204)

Gemäß **AAV7** wurden 80.0 mg (223 μmol, 1.0 Äq.) **170**, 98.2 mg (446 μmol, 2.0 Äq.) 4-Iodphenol, 74.5 mg (446 μmol, 2.0 Äq.) AgOAc, 12.4 mg (45 μmol, 0.2 Äq.) (BnO)₂PO₂H und 5.0 mg (22 μmol, 0.1 Äq.) Pd(OAc)₂ bei 60 °C für 3 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, PE/EtOAc 8:2) gereinigt, wodurch das Produkt **204** (74.5 mg, 165 μmol, 74% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (204) = 0.45 (PE/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.88 (s, 1 H, N-H), 8.30 und 8.25 (Rotamere, d, *J* = 7.9 Hz, d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, 6-H), 7.44 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H, 3-H), 6.94–7.35 (m, 9 H, 4-H, 5-H, 12-H, 19-H, 20-H, 21-H), 6.64–6.71 (m, 2 H, 13-H), 6.26 (bs, 1 H, O-H), 4.88–5.22 (m, 3 H, 9-H, 17-H), 3.41 (dd, *J* = 14.2, 5.9 Hz, 1 H, 10-H'), 2.89–3.01 (m, 4 H, 10-H, 15-H), 2.20 (s, 3 H, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 168.3 und 168.6 (Rotamere, s, C-8), 157.3 (s, C-14), 154.8 (s, C-16), 137.7 (s, C-7), 136.1 (s, C-18), 132.7 und 132.9 (Rotamere, d, C-3), 130.0 (d, C-12), 128.7 und 128.9 (Rotamere, s, C-11), 128.5 (d, C-20), 128.1 und 128.2 (Rotamere, d, C-5), 127.7 (d, C-21), 126.2 (s, C-2), 124.8 (d, C-4), 120.2 und 120.8 (Rotamere, d, C-6), 115.5 (d, C-13), 67.8 und 68.1 (Rotamere, t, C-17), 61.5 und 62.8 (Rotamere, t, C-17), 33.0 (t, C-10), 30.6 und 31.9 (Rotamere, q, C-15), 18.6 (q, C-1).

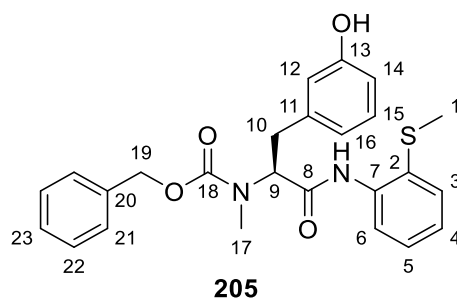
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -51.7$ [CHCl₃, c = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₅ H ₂₇ N ₂ O ₄ S [M+H] ⁺	451.1686	451.1686

Benzyl (S)-(3-(3-hydroxyphenyl)-1-((2-(methylthio)phenyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(methyl) carbamat (205)

Gemäß **AAV7** wurden 80.0 mg (223 μ mol, 1.0 Äq.) **170**, 98.2 mg (446 μ mol, 2.0 Äq.) 3-Iodphenol, 74.5 mg (446 μ mol, 2.0 Äq.) AgOAc, 12.4 mg (45 μ mol, 0.2 Äq.) (BnO)₂PO₂H und 5.0 mg (22 μ mol, 0.1 Äq.) Pd(OAc)₂ bei 60 °C für 2 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, PE/EtOAc 8:2) gereinigt, wodurch das Produkt **205** (86.0 mg, 191 μ mol, 86% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (205) = 0.16 (PE/EtOAc 7:3)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.90 (bs, 1 H, N-H), 8.29 und 8.24 (Rotamere, d, *J* = 7.9 Hz, d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, 6-H), 7.40–7.48 (m, 1 H, 3-H), 7.18–7.36 (m, 6 H, 5-H, 21-H, 22-H, 23-H), 7.02–7.15 (m, 2 H, 4-H, 15-H), 6.62–6.80 (m, 3 H, 12-H, 14-H, 16-H), 6.18 (bs, 1 H, O-H), 4.88–5.25 (m, 3 H, 9-H, 19-H), 3.45 (dd, *J* = 14.6, 5.8 Hz, 1 H, 10-H'), 3.02 (dd, *J* = 14.7, 9.9 Hz, 1 H, 10-H), 2.92 und 2.91 (Rotamere, s, s, 3 H, 17-H), 2.20 (s, 3 H, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 168.3 und 168.6 (Rotamere, s, C-8), 157.3 (s, C-18), 156.2 (s, C-18), 138.6 und 139.0 (Rotamere, s, C-11), 137.6 (s, 7), 136.2 (s, C-20), 132.6 und 132.8 (Rotamere, d, C-3), 129.8 (d, C-15), 128.5 und 128.6 (Rotamere, d, C-5), 128.1 und 128.2 (Rotamere, d, C-22), 127.7 (d, C-23), 126.3 (s, C-2), 124.8 (d, C-4), 120.9 und 121.0 (Rotamere, d, C-6), 120.2 (d, C-16), 115.7 und 115.8 (Rotamere, d, C-12), 113.9 (d, C-14), 67.8 und 68.1 (Rotamere, t, C-19), 61.1 und 62.5 (Rotamere, d, C-9), 33.7 (t, C-10), 30.8 und 31.9 (Rotamere, q, C-17), 18.5 und 18.6 (Rotamere, q, C-1).

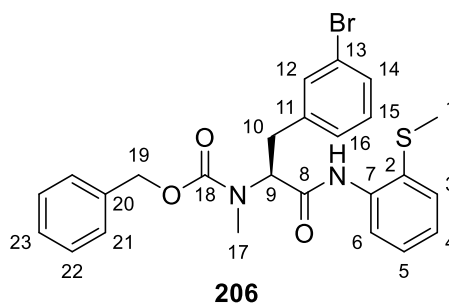
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -58.8$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₅ H ₂₇ N ₂ O ₄ S [M+H] ⁺	451.1686	451.1686

Benzyl (S)-(3-(3-bromphenyl)-1-((2-(methylthio)phenyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(methyl) carbamat (206)

Gemäß **AAV7** wurden 100 mg (279 μ mol, 1.0 Äq.) **170**, 158 mg (558 μ mol, 2.0 Äq.) 1-Brom-3-iodbenzol, 93.1 mg (558 μ mol, 2.0 Äq.) AgOAc, 15.5 mg (56 μ mol, 0.2 Äq.) (BnO)₂PO₂H und 6.3 mg (28 μ mol, 0.1 Äq.) Pd(OAc)₂ bei 60 °C für 2 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, PE/EtOAc 7:3) gereinigt, wodurch das Produkt **206** (102 mg, 198 μ mol, 71% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (206) = 0.38 (PE/EtOAc 7:3)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.89 (bs, 1 H, N-H), 8.24–8.33 (m, 1 H, 6-H), 7.02–7.47 (m, 12 H, 3-H, 4-H, 5-H, 12-H, 14-H, 15-H, 16-H, 21-H, 22-H, 23-H), 4.96–5.22 (m, 3 H, 9-H, 19-H), 3.48 (dd, $J = 14.6, 5.8$ Hz, 1 H, 10-H'), 3.02 (dd, $J = 14.5, 9.8$ Hz, 1 H, 10-H), 2.95 und 2.91 (Rotamere, s, s, 3 H, 17-H), 2.22 (s, 3 H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 167.7 und 168.0 (Rotamere, s, C-8), 155.7 und 157.0 (Rotamere, s, C-18), 139.6 und 139.8 (Rotamere, s, C-11), 137.6 und 137.7 (Rotamere, s, C-7), 135.7 und 136.2 (Rotamere, s, C-20), 132.8 und 132.9 (Rotamere, d, C-12), 131.8 und 132.0 (Rotamere, d, C-3), 130.1 (s, C-13), 129.8 (d, C-22), 128.7 und 128.9 (Rotamere, d, C-4), 128.5 (d, C-14), 128.1 und 128.2 (Rotamere, d, C-23), 127.5 und 127.7 (Rotamere, d, C-21), 125.5 und 126.0 (Rotamere, d, C-16), 124.7 (d, C-4), 122.5 und 122.6 (Rotamere, d, C-15), 120.0 und 120.6 (Rotamere, d, C-6), 67.7 und 68.0 (Rotamere, t, C-19), 61.0 und 62.0 (Rotamere, d, C-9), 33.4 und 33.6 (Rotamere, t, C-10), 30.7 und 31.5 (Rotamere, q, C-17), 18.6 (q, C-1).

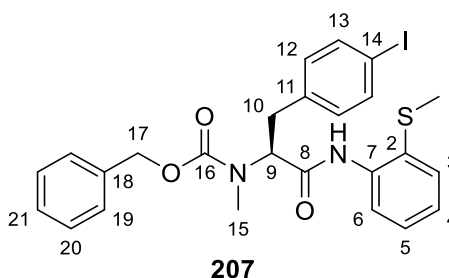
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -51.2$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$	513.0842	513.0821

Benzyl (S)-(3-(4-iodophenyl)-1-((2-(methylthio)phenyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(methyl)carbammat (207)

Gemäß **AAV7** wurden 100 mg (279 μmol , 1.0 Äq.) **170**, 184 mg (558 μmol , 2.0 Äq.) 1,4-Diiodbenzol, 93.1 mg (558 μmol , 2.0 Äq.) AgOAc , 15.5 mg (56 μmol , 0.2 Äq.) $(\text{BnO})_2\text{PO}_2\text{H}$ und 6.3 mg (28 μmol , 0.1 Äq.) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ bei 60 °C für 2 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , PE/EtOAc 7:3) gereinigt, wodurch das Produkt **207** (112 mg, 199 μmol , 71% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (207) = 0.43 (PE/EtOAc 7:3)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.88 (s, 1 H, N-H), 8.24–8.33 (m, 1 H, 6-H), 7.57 und 7.53 (Rotamere, d, $J = 7.9$ Hz, d, $J = 7.0$ Hz, 1 H, 13-H), 7.45 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H, 3-H), 7.18–7.38 (m, 6 H, 5-H, 19-H, 20-H, 21-H),

6.85–7.10 (m, 3 H, 4-H, 12-H), 4.91–5.23 (m, 3 H, 9-H, 17-H), 3.44 (dd, $J = 14.6, 6.1$ Hz, 1 H, 10-H'), 2.99 (dd, $J = 14.8, 9.8$ Hz, 1 H, 10-H), 2.93 und 2.90 (Rotamere, s, s, 3 H, 15-H), 2.22 (s, 3 H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 167.8 und 168.1 (Rotamere, s, C-8), 155.7 und 157.0 (Rotamere, s, C-16), 137.5 und 137.7 (Rotamere, s, C-7), 135.7 und 136.6 (Rotamere, d, C-13), 132.7 und 132.8 (Rotamere, d, C-3), 130.8 und 130.9 (Rotamere, d, C-12), 128.7 und 128.8 (Rotamere, d, C-5), 128.5 (d, C-20), 128.1 und 128.2 (Rotamere, d, C-19), 127.7 (d, C-21), 125.5 und 125.9 (Rotamere, s, C-2), 124.7 (d, C-4), 120.8 und 120.6 (Rotamere, d, C-6), 92.0 (s, C-14), 67.7 und 67.9 (Rotamere, t, C-17), 60.9 und 61.0 (Rotamere, d, C-9), 33.3 und 33.4 (Rotamere, t, C-10), 30.6 und 31.6 (Rotamere, q, C-15), 18.6 (q, C-1).

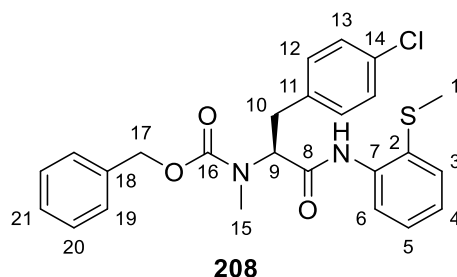
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -55.8$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{IN}_2\text{O}_3\text{S}$ [M+H] ⁺	561.0703	561.0697

Benzyl (S)-(3-(4-chlorophenyl)-1-((2-(methylthio)phenyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(methyl)carbammat (208)

Gemäß **AAV7** wurden 100 mg (279 μmol , 1.0 Äq.) **170**, 133 mg (558 μmol , 2.0 Äq.) 1-Chlor-4-iodbenzol, 93.1 mg (558 μmol , 2.0 Äq.) AgOAc, 15.5 mg (56 μmol , 0.2 Äq.) $(\text{BnO})_2\text{PO}_2\text{H}$ und 6.3 mg (28 μmol , 0.1 Äq.) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ bei 60 °C für 2 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , PE/EtOAc 7:3) gereinigt, wodurch das Produkt **208** (152 mg, 246 μmol , 88% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (**208**) = 0.41 (PE/EtOAc 7:3)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.88 (s, 1 H, N-H), 8.24–8.34 (m, 1 H, 6-H), 7.45 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H, 3-H), 7.02–7.37 (m, 11 H, 4-H, 5-H, 12-H, 13-H, 19-H, 20-H, 21-H), 4.91–5.24 (m, 3 H, 9-H, 17-H), 3.47 (dd, $J = 14.5, 5.9$ Hz, 1 H, 10-H'), 3.02 (dd, $J = 14.7, 10.0$ Hz, 1 H, 10-H), 2.93 und 2.90 (Rotamere, s, s, 3 H, 15-H), 2.22 (s, 3 H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 167.8 und 168.1 (Rotamere, s, C-8), 155.7 und 157.0 (Rotamere, s, C-16), 137.6 und 137.7 (Rotamere, s, C-7), 135.9 und 136.2 (Rotamere, s, C-18), 135.6 und 135.7 (Rotamere, s, C-11), 132.7 und 132.9 (Rotamere, d, C-3), 132.4 (s, C-14), 130.1 und 130.2 (Rotamere, d, C-12), 128.6 und 128.7 (Rotamere, d, C-5), 128.5 (d, C-20), 128.1 und 128.3 (Rotamere, d, C-13), 127.7 (d, C-19), 125.9 (s, C-2), 124.6 (d, C-4), 120.1 und 120.6 (Rotamere, d, C-6), 67.6 und 67.9 (Rotamere, t, C-17), 61.0 und 62.2 (Rotamere, d, C-9), 33. und 32.2 (Rotamere, t, C-10), 30.6 und 31.5 (Rotamere, q, C-15), 18.6 (q, C-1).

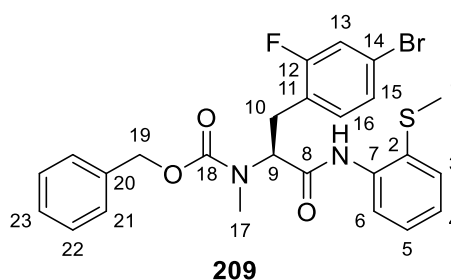
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -52.8$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₅ H ₂₆ ClN ₂ O ₃ S [M+H] ⁺	469.1347	469.1384

Benzyl (S)-(3-(4-brom-2-fluorphenyl)-1-((2-(methylthio)phenyl)amino)-1-oxopropan-2-yl) (methyl)carbamat (209)

Gemäß **AAV7** wurden 100 mg (279 µmol, 1.0 Äq.) **170**, 168 mg (558 µmol, 2.0 Äq.) 4-Brom-2-fluor-1-iodbenzol, 93.1 mg (558 µmol, 2.0 Äq.) AgOAc, 15.5 mg (56 µmol, 0.2 Äq.) (BnO)₂PO₂H und 6.3 mg (28 µmol, 0.1 Äq.) Pd(OAc)₂ bei 65 °C für 3 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, PE/EtOAc 7:3) gereinigt, wodurch das Produkt **209** (115 mg, 217 µmol, 78% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (209) = 0.57 (PE/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.88 und 8.86 (Rotamere, s, s, 1 H, N-H), 8.25–8.32 (m, 1 H, 6-H), 7.45 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H, 3-H), 6.96–7.36 (m, 10 H, 4-H, 5-H, 13-H, 15-H, 16-H, 21-H, 22-H, 23-H), 5.00–5.26 (m, 3 H, 9-H, 19-H), 3.37–3.48 (m, 1 H, 10-H'), 3.14 und 3.06 (Rotamere, dd, *J* = 14.5, 10.1 Hz, dd, *J* = 15.8, 11.5 Hz, 1 H, 10-H), 2.94 und 2.92 (Rotamere, s, s, 3 H, 17-H), 2.22 (s, 3 H, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 167.6 und 167.9 (Rotamere, s, C-8), 161.0 und 161.1 (Rotamere, d, ¹*J*_{C-F} = 250.9 Hz, d, ¹*J*_{C-F} = 250.2 Hz, C-12), 155.6 und 156.9 (Rotamere, s, C-18), 137.7 (s, C-7), 135.7 und 136.2 (Rotamere, s, C-20), 132.7 und 132.9 (Rotamere, d, C-3), 132.1 und 132.2 (Rotamere, d, ³*J*_{C-F} = 14.7 Hz, d, ³*J*_{C-F} = 14.7 Hz, C-16), 128.7 und 128.9 (Rotamere, d, C-5), 128.5 (d, C-22), 127.4 (d, C-15), 127.9 (d, ²*J*_{C-F} = 35.2 Hz, C-11), 125.4 und 125.9 (Rotamere, s, C-2), 124.7 (d, C-4), 123.5 und 123.6 (Rotamere, d, ³*J*_{C-F} = 15.4 Hz, d, ³*J*_{C-F} = 15.4 Hz, C-14), 120.5 und 120.7 (Rotamere, d, C-6), 119.0 (d, ²*J*_{C-F} = 25.7 Hz, C-13), 67.7 und 67.9 (Rotamere, t, C-19), 60.0 und 60.8 (Rotamere, d, C-9), 30.8 und 31.7 (Rotamere, q, C-17), 26.7 und 27.4 (Rotamere, t, C-10), 18.6 (q, C-1).

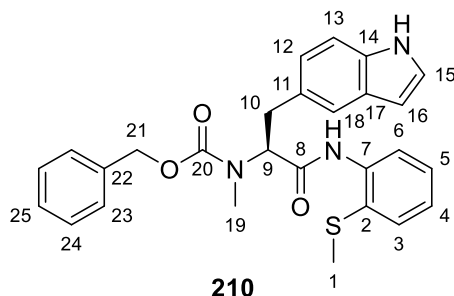
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -59.8$ [CHCl₃, c = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₅ H ₂₄ BrFN ₂ O ₃ S [M] ⁺	530.0670	530.0637

Benzyl (S)-3-(1H-indol-5-yl)-1-((2-(methylthio)phenyl)amino)-1-oxopropan-2-yl(methyl)carbammat (210)

Gemäß **AAV7** wurden 80.0 mg (223 μmol , 1.0 Äq.) **170**, 109 mg (446 μmol , 2.0 Äq.) 5-Iodindol, 74.5 mg (446 μmol , 2.0 Äq.) AgOAc, 12.4 mg (56 μmol , 0.2 Äq.) $(\text{BnO})_2\text{PO}_2\text{H}$ und 6.3 mg (28 μmol , 0.1 Äq.) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ bei 100 °C für 60 h umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , PE/EtOAc 7:3) gereinigt, wodurch das Produkt **210** (32.1 mg, 68 μmol , 30% d. Th.) als leicht gelbliches Öl erhalten wurde.

R_f (**210**) = 0.16 (PE/EtOAc 7:3)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 8.90 und 8.88 (Rotamere, s, s, 1 H, N-H), 8.35 und 8.31 (Rotamere, d, $J = 8.2$ Hz, d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 6-H), 8.16 (bs, 1 H, 18-H), 7.41–7.54 (m, 2 H, 3-H, 13-H), 6.97–7.31 (m, 9 H, 4-H, 5-H, 12-H, 15-H, 23-H, 24-H, 25-H), 6.49 (bs, 1 H, 16-H), 4.97–5.30 (m, 3 H, 9-H, 21-H), 3.61 (dd, $J = 14.5, 6.0$ Hz, 1 H, 10-H'), 3.16 (dd, $J = 14.5, 9.5$ Hz, 1 H, 10-H), 2.97 und 2.95 (Rotamere, s, s, 3 H, 19-H), 2.17 (s, 3 H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 168.6 und 168.9 (Rotamere, s, C-8), 156.0 und 157.1 (Rotamere, s, C-20), 136.0 und 136.4 (Rotamere, s, C-22), 134.8 (s, C-14), 133.09 und 133.0 (Rotamere, d, C-3), 128.8 und 129.0 (Rotamere, s, C-11), 128.4 (d, C-24), 128.1 und 128.2 (Rotamere, d, C-5), 127.9 (d, C-25), 127.7 (d, C-23), 125.4 und 125.9 (Rotamere, d, C-15), 124.3 und 124.5 (Rotamere, d, C-4), 123.0 und 123.1 (Rotamere, d, C-12), 120.8 und 120.8 (Rotamere, d, C-18), 120.1 und 120.6 (Rotamere, d, C-6), 111.1 (d, C-13), 102.5 (d, C-16), 67.5 und 67.8 (Rotamere, t, C-21), 61.9 und 63.2 (Rotamere, d, C-9), 31.8 und 34.0 (Rotamere, t, C-10), 29.7 und 30.8 (Rotamere, q, C-19), 18.7 (q, C-1).

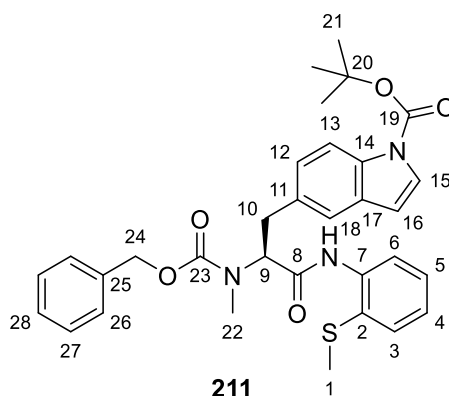
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -113.1$ [CHCl_3 , $c = 0.50$]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	474.1846	474.1850

tert-Butyl (S)-5-(2-(((benzyloxy)carbonyl)(methyl)amino)-3-((2-(methylthio)phenyl)amino)-3-oxopropyl)-1H-indol-1-carboxylat (211)

Gemäß **AAV7** wurden 115 mg (321 μmol , 1.0 Äq.) **170**, 220 mg (642 μmol , 2.0 Äq.) *tert*-Butyl 5-Iod-1H-indol-1-carboxylat,^[217] 107 mg (642 μmol , 2.0 Äq.) AgOAc, 17.8 mg (64 μmol , 0.2 Äq.) $(\text{BnO})_2\text{PO}_2\text{H}$ und 7.2 mg (32 μmol , 0.1 Äq.) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ bei 65 °C für 60 h umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , PE/EtOAc 7:3) gereinigt, wodurch das Produkt **211** (132 mg, 229 μmol , 71% d. Th.) als leicht gelbliches Öl erhalten wurde.

R_f (**211**) = 0.29 (PE/EtOAc 7:3)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.91 und 8.89 (Rotamere, s, s, 1 H, N-H), 8.28–8.36 (m, 1 H, 6-H), 8.03 (bs, 1 H, 18-H), 7.57 (d, *J* = 3.3 Hz, 1 H, 13-H), 7.39–7.49 (m, 2 H, 3-H, 12-H), 6.99–7.36 (m, 9 H, 4-H, 5-H, 15-H, 26-H, 27-H, 28-H), 6.45–6.52 (m, 1 H, 16-H), 4.96–5.22 (m, 3 H, 9-H, 24-H), 3.60 (dd, *J* = 14.6, 5.8 Hz, 1 H, 10-H'), 3.16 (dd, *J* = 14.5, 9.7 Hz, 1 H, 10-H), 2.96 und 2.93 (Rotamere, s, s, 3 H, 22-H), 2.20 (s, 3 H, 1-H), 1.67 (s, 9 H, 21-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 168.3 und 168.6 (Rotamere, s, C-8), 155.9 und 157.0 (Rotamere, s, C-23), 149.7 (s, C-19), 138.0 (s, C-7), 136.3 (s, C-25), 134.0 (s, C-14), 132.9 (d, C-3), 131.3 und 131.6 (Rotamere, s, C-11), 128.7 und 128.9 (Rotamere, d, C-5), 128.4 (d, C-27), 128.0 (d, C-28), 127.3 und 127.6 (Rotamere, d, C-26), 125.9 und 126.1 (Rotamere, d, C-15), 125.0 und 125.2 (Rotamere, d, C-2), 124.5 (d, C-4), 121.1 (d, C-6), 120.1 und 120.6 (Rotamere, d, C-12), 115.4 (d, C-18), 107.1 (d, C-16), 83.6 (s, C-20), 67.5 und 67.8 (Rotamere, t, C-24), 61.6 und 62.9 (Rotamere, d, C-9), 33.7 und 33.9 (Rotamere, t, C-10), 30.8 und 31.8 (Rotamere, q, C-22), 28.1 (q, C-21), 18.6 und 18.9 (Rotamere, q, C-1).

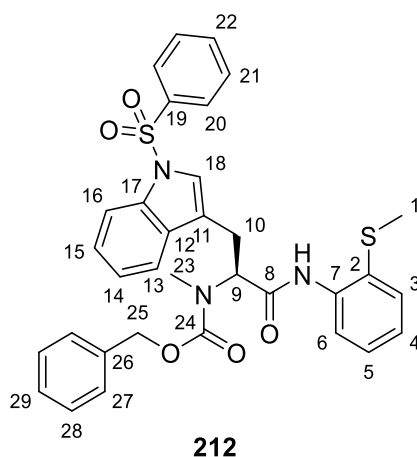
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -37.4$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₂ H ₃₆ N ₃ O ₅ S [M+H] ⁺	574.2370	574.2342

Benzyl (S)-methyl(1-((2-(methylthio)phenyl)amino)-1-oxo-3-(1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl)propan-2-yl)carbamat (212)

Gemäß **AAV7** wurden 100 mg (279 μmol, 1.0 Äq.) **170**, 214 mg (558 μmol, 2.0 Äq.) 3-Iod-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol,^[217] 93.0 mg (558 μmol, 2.0 Äq.) AgOAc, 15.5 mg (56 μmol, 0.2 Äq.) (BnO)₂PO₂H und 6.3 mg (28 μmol, 0.1 Äq.) Pd(OAc)₂ bei 65 °C für 3 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, CH₂Cl₂/Et₂O 99:1) gereinigt, wodurch das Produkt **212** (128 mg, 209 μmol, 75% d. Th.) als leicht bräunliches Öl erhalten wurde.

R_f (212) = 0.4 (PE/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.90 und 8.85 (Rotamere, s, s, 1 H, N-H), 8.27–8.34 (m, 1 H, 6-H), 7.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, 13-H), 7.77 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H, 16-H), 7.03–7.62 (m, 16 H, 3-H, 4-H, 5-H, 14-H, 15-H, 18-H, 20-H, 21-H, 22-H, 27-H, 28-H, 29-H), 4.76–5.37 (m, 3 H, 9-H, 25-H), 3.52 (dd, *J* = 15.0, 7.0 Hz, 1 H, 10-H'), 3.16 (dd, *J* = 14.8, 9.4 Hz, 1 H, 10-H), 2.88 (s, 3 H, 23-H), 2.13 (s, 3 H, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 167.7 und 168.0 (Rotamere, s, C-8), 155.6 und 157.0 (Rotamere, s, C-24), 137.9 (s, C-7), 137.6 und 137.8 (Rotamere, s, C-19), 136.0 (s, C-26), 135.1 und 135.5 (Rotamere, s, C-22), 132.9 und 133.0 (Rotamere, d, C-3), 130.3 und 130.6 (Rotamere, s, C-17), 129.0 und 129.2 (Rotamere, d, C-21), 128.7 und 128.9 (Rotamere, d, C-28), 128.5 (d, C-5), 128.4 und 128.5 (Rotamere, d, C-29), 128.2 (d, C-12), 128.0 und 128.1 (Rotamere, d, C-20), 127.8 (d, C-27), 126.5 (d, C-15), 124.9 (d, C-4), 124.6 (d, C-16), 124.0 und 124.2 (Rotamere, d, C-13), 120.0 und 120.6 (Rotamere, d, C-6), 119.0 und 119.2 (Rotamere, d, C-14), 118.4 (d, C-18), 113.7 und 113.8 (Rotamere, s, C-11), 66.5 und 67.9 (Rotamere, t, C-25), 59.4 und 60.0 (Rotamere, d, C-9), 31.2 (t, C-10), 30.5 (q, C-23), 18.5 und 18.9 (Rotamere, q, C-1).

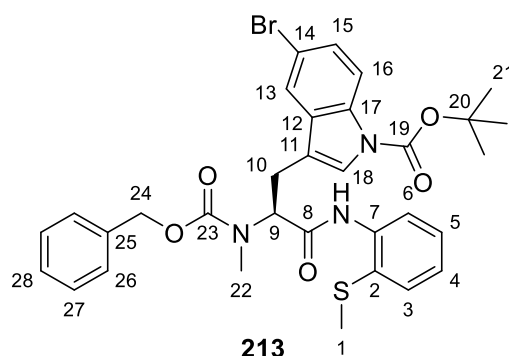
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -38.0$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₃ H ₃₂ N ₃ O ₅ S ₂ [M+H] ⁺	614.1778	614.1793

***tert*-Butyl (S)-3-(2-(((benzyloxy)carbonyl)(methyl)amino)-3-((2-(methylthio)phenyl)amino)-3-oxopropyl)-5-brom-1*H*-indol-1-carboxylat (213)**

Gemäß **AAV7** wurden 50.0 mg (139 μmol, 1.0 Äq.) **170**, 118 mg (279 μmol, 2.0 Äq.) *tert*-Butyl 5-Brom-3-iod-1*H*-indol-1-carboxylat,^[218] 46.6 mg (279 μmol, 2.0 Äq.) AgOAc, 7.8 mg (28 μmol, 0.2 Äq.) (BnO)₂PO₂H und 3.1 mg (14 μmol, 0.1 Äq.) Pd(OAc)₂ bei 65 °C für 3 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, PE/EtOAc 8:2) gereinigt, wodurch das Produkt **213** (60.0 mg, 92 μmol, 66% d. Th.) als leicht gelbliches Öl erhalten wurde.

R_f (213) = 0.38 (PE/EtOAc 7:3)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.92 und 8.86 (Rotamere, s, s, 1 H, N-H), 8.26–8.36 (m, 1 H, 6-H), 8.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, 13-H), 7.74 und 7.70 (Rotamere, s, s, 1 H, 15-H), 7.39–7.51 (m, 3 H, 3-H, 5-H, 16-H), 7.05–7.37 (m, 7 H, 4-H, 18-H, 26-H, 27-H, 28-H), 4.89–5.29 (m, 3 H, 9-H, 24-H), 3.47–3.58 (m, 1 H, 10-H'), 3.13 (dd, *J* = 15.0, 9.4 Hz, 1 H, 10-H), 2.99 und 2.96 (Rotamere, s, s, 3 H, 22-H), 2.21 und 2.17 (Rotamere, s, s, 3 H, 1-H), 1.64 (s, 9 H, 21-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 168.2 (s, C-8), 157.1 (s, C-23), 149.2 (s, C-19), 137.8 (s, C-7), 136.2 (s, C-25), 134.2 (d, C-15), 132.8 (d, C-3), 128.8 und 129.0 (Rotamere, d, C-5), 128.5 (d, C-27), 128.2 (d, C-28), 127.8 und 128.0 (Rotamere, d, C-18), 127.4 (d, C-26), 124.7 und 125.1 (Rotamere, d, C-4), 121.4 und 121.5 (Rotamere, d, C-13), 120.2 und 120.7 (Rotamere, d, C-6), 116.7 und 116.9 (Rotamere, d, C-16), 115.5 und 116.0 (Rotamere, s, C-14), 84.0 und 84.2 (Rotamere, s, C-20), 67.9 und 68.1 (Rotamere, t, C-24), 59.6 und 60.0 (Rotamere, d, C-9), 30.5 (q, C-22), 28.1 (q, C-21), 18.7 (q, C-1).

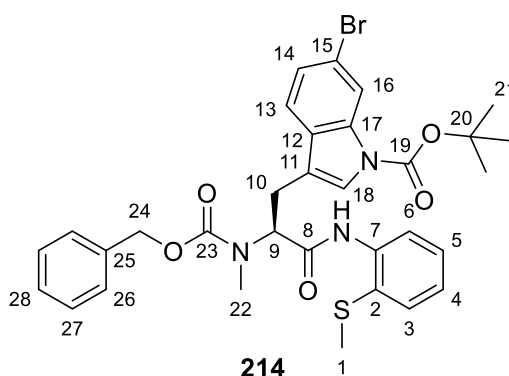
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -38.0$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₂ H ₃₅ BrN ₃ O ₅ S [M+H] ⁺	652.1475	652.1478

***tert*-Butyl (S)-3-(2-(((benzyloxy)carbonyl)(methyl)amino)-3-((2-(methylthio)phenyl)amino)-3-oxopropyl)-6-brom-1*H*-indol-1-carboxylat (214)**

Gemäß **AAV7** wurden 115 mg (321 μmol, 1.0 Äq.) **170**, 271 mg (279 μmol, 2.0 Äq.) *tert*-Butyl 6-Brom-3-iod-1*H*-indol-1-carboxylat,^[218] 107 mg (642 μmol, 2.0 Äq.) AgOAc, 17.9 mg (64 μmol, 0.2 Äq.) (BnO)₂PO₂H und 7.2 mg (32 μmol, 0.1 Äq.) Pd(OAc)₂ bei 65 °C für 3 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, PE/EtOAc 8:2) gereinigt, wodurch das Produkt **214** (133 mg, 204 μmol, 64% d. Th.) als leicht gelbliches Öl erhalten wurde.

R_f (214) = 0.31 (PE/EtOAc 7:3)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.88 (bs, 1 H, N-H), 8.24–8.37 (m, 2 H, 6-H, 16-H), 7.19–7.53 (m, 9 H, 3-H, 5-H, 13-H, 14-H, 26-H, 27-H, 28-H), 7.03–7.13 (m, 2 H, 4-H, 18-H), 4.93–5.35 (m, 3 H, 9-H, 24-H), 3.52 (dd, *J* = 15.1, 6.3 Hz, 1 H, 10-H'), 3.14 (dd, *J* = 15.6, 9.0 Hz, 1 H, 10-H), 2.99 und 2.95 (Rotamere, s, s, 3 H, 22-H), 2.20 (s, 3 H, 1-H), 1.66 und 1.65 (Rotamere, s, s, 9 H, 21-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 168.0 und 168.3 (Rotamere, s, C-8), 155.8 und 157.1 (Rotamere, s, C-23), 149.2 (s, C-19), 137.8 (s, C-7), 136.2 (s, C-25), 135.6 (s, C-17), 132.8 und 133.0 (Rotamere, d, C-3), 129.0 (s, C-12), 128.7 (d, C-5), 128.5 (d, C-27), 128.2 (d, C-26), 128.0 (d, C-26), 125.8 und 126.0 (Rotamere, s, C-2), 124.1 und 124.7 (Rotamere, d, C-4), 122.3 (d, C-18), 120.2 und 120.6 (Rotamere, d, C-6), 119.7 und 119.9 (Rotamere, d, C-13), 118.3 und 118.5 (Rotamere, d, C-16), 114.1 (s, C-15), 84.1 (s, C-20), 67.8 und 68.1 (Rotamere, t, C-24), 59.5 und 60.2 (Rotamere, d, C-9), 31.0 (t, C-10), 30.4 (q, C-22), 28.1 (q, C-21), 18.6 (q, C-1).

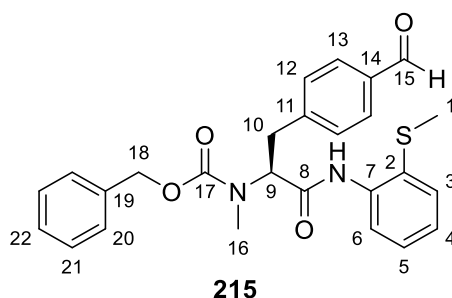
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -40.5$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₂ H ₃₅ BrN ₃ O ₅ S [M+H] ⁺	652.1475	652.1458

Benzyl (S)-(3-(4-formylphenyl)-1-((2-(methylthio)phenyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(methyl)carbamat (**215**)

Gemäß **AAV7** wurden 105 mg (293 μmol, 1.0 Äq.) **170**, 136 mg (586 μmol, 2.0 Äq.) 4-Iodbenzaldehyd,^[214] 98.0 mg (586 μmol, 2.0 Äq.) AgOAc, 16.3 mg (59 μmol, 0.2 Äq.) (BnO)₂PO₂H und 6.6 mg (29 μmol, 0.1 Äq.) Pd(OAc)₂ bei 65 °C für 2 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, PE/EtOAc 8:2) gereinigt, wodurch das Produkt **215** (109 mg, 235 μmol, 80% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (215) = 0.48 (PE/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.95 (s, 1 H, 15-H), 8.90 (s, 1 H, N-H), 8.26–8.33 (m, 1 H, 6-H), 7.77 und 7.72 (Rotamere, d, *J* = 7.7 Hz, d, *J* = 7.2 Hz, 1 H, 13-H), 7.39–7.46 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 7.19–7.35 (m, 7 H, 12-H, 20-H, 21-H, 22-H), 7.04–7.11 (m, 1 H, 4-H), 4.99–5.32 (m, 3 H, 9-H, 18-H), 3.58 (dd, *J* = 14.6, 5.8 Hz, 1 H, 10-H'), 3.14 (dd, *J* = 14.5, 10 Hz, 1 H, 10-H), 2.94 und 2.92 (Rotamere, s, s, 3 H, 16-H), 2.22 (s, 3 H, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 191.6 und 191.7 (Rotamere, s, C-15), 167.6 und 167.9 (Rotamere, s, C-8), 155.5 und 156.9 (Rotamere, s, C-17), 144.6 und 144.7 (Rotamere, s, C-11), 137.5 (s, C-7), 135.6 und 136.1 (Rotamere, s, C-19), 135.0 (s, C-14), 132.6 und 132.7 (Rotamere, d, C-3), 129.9 (d, C-13), 129.5 (d, C-21), 128.6 und 128.8 (Rotamere, d, C-5), 128.4 (d, C-22), 128.1 und 128.2 (Rotamere, d, C-12), 127.7 (d, C-20), 125.6 und 126.0 (Rotamere, s, C-2), 124.7 (d, C-4), 120.1 und 120.6 (Rotamere, d, C-6),

67.7 und 67.9 (Rotamere, t, C-18), 60.8 und 61.9 (Rotamere, d, C-9), 33.9 und 34.1 (Rotamere, t, C-10), 30.6 und 31.6 (Rotamere, q, C-16), 18.5 (q, C-1).

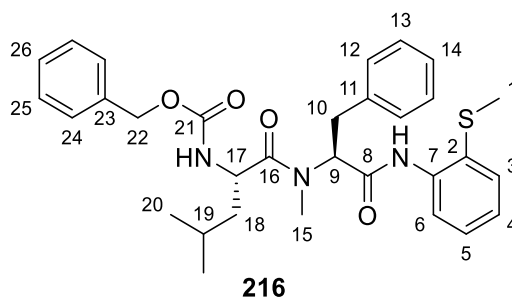
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -97.6$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	463.1686	463.1706

Benzyl ((S)-4-methyl-1-(methyl((S)-1-((2-(methylthio)phenyl)amino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amino)-1-oxopentan-2-yl)carbamat (216)

Gemäß **AAV7** wurden 80.0 mg (168 μmol , 1.0 Äq.) **176**, 68.5 mg (336 μmol , 2.0 Äq.) Iodbenzol, 56.0 mg (336 μmol , 2.0 Äq.) AgOAc , 9.3 mg (34 μmol , 0.2 Äq.) $(\text{BnO})_2\text{PO}_2\text{H}$ und 3.8 mg (17 μmol , 0.1 Äq.) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ bei 65 °C für 3 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , PE/EtOAc 85:15) gereinigt, wodurch das Produkt **216** (71.6 mg, 131 μmol , 78% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (**216**) = 0.56 (PE/EtOAc 1:1)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 9.06 und 8.62 (Rotamere, s, s, 1 H, N-H), 8.23 und 7.91 (Rotamere, d, $J = 8.1$ Hz, d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, 6-H), 7.03–7.43 (m, 13 H, 3-H, 4-H, 5-H, 12-H, 13-H, 14-H, 24-H, 25-H, 26-H), 4.89–5.50 (m, 4 H, 9-H, 22-H, N-H), 4.66 und 4.34 (Rotamere, td, $J = 9.7$, 3.6 Hz, td, $J = 8.3$, 3.3 Hz, 1 H, 17-H), 3.48 (dd, $J = 14.2$, 7.1 Hz, 1 H, 10-H'), 2.98–3.12 (m, 4 H, 10-H, 15-H), 2.28 (s, 3 H, 1-H), 1.62–1.77 (m, 1 H, 19-H), 1.31–1.55 (m, 2 H, 18-H), 0.64–0.98 (m, 6 H, 20-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 173.7 (s, C-16), 167.9 (s, C-8), 155.9 (s, C-21), 137.6 (s, C-7), 136.7 (s, C-11), 136.3 (s, C-23), 132.3 (d, C-3), 129.5 (d, C-25), 129.0 und 129.1 (Rotamere, d, C-13), 128.5 und 128.5 (Rotamere, d, C-26), 128.4 (d, C-24), 128.0 (d, C-12), 126.8 (s, C-2), 124.8 (d, C-4), 120.9 (d, C-6), 66.9 und 67.4 (Rotamere, t, C-22), 59.6 (d, C-9), 48.2 und 49.5 (Rotamere, d, C-17), 42.4 (t, C-18), 33.8 (t, C-10), 31.7 (q, C-15), 24.0 und 24.6 (Rotamere, d, C-19), 23.1 und 23.4 (Rotamere, q, C-20'), 20.8 und 21.6 (Rotamere, q, C-20), 18.6 (q, C-1).

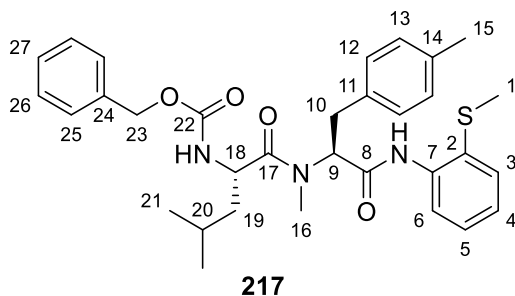
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -82.7$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	548.2578	548.2574

Benzyl ((S)-4-methyl-1-(methyl((S)-1-((2-(methylthio)phenyl)amino)-1-oxo-3-(p-tolyl)propan-2-yl)amino)-1-oxopentan-2-yl)carbammat (217)

Gemäß **AAV7** wurden 80.0 mg (168 μ mol, 1.0 Äq.) **176**, 73.2 mg (336 μ mol, 2.0 Äq.) 4-Iodtoluol, 56.0 mg (336 μ mol, 2.0 Äq.) AgOAc, 9.3 mg (34 μ mol, 0.2 Äq.) (BnO)₂PO₂H und 3.8 mg (17 μ mol, 0.1 Äq.) Pd(OAc)₂ bei 65 °C für 3 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, PE/EtOAc 85:15) gereinigt, wodurch das Produkt **217** (74.1 mg, 132 μ mol, 79% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (217) = 0.57 (PE/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.06 und 8.63 (Rotamere, s, s, 1 H, N-H), 8.22 und 7.89 (Rotamere, d, J = 8.1 Hz, d, J = 7.8 Hz, 1 H, 6-H), 6.99–7.44 (m, 12 H, 3-H, 4-H, 5-H, 12-H, 13-H, 25-H, 26-H, 27-H), 4.89–5.49 (m, 4 H, 9-H, 23-H, N-H), 4.67 und 4.33 (Rotamere, td, J = 9.6, 3.5 Hz, td, J = 11.4, 3.6 Hz, 1 H, 18-H), 3.37–3.48 (m, 1 H, 10-H'), 2.96–3.10 (m, 4 H, 10-H, 16-H), 2.24–2.32 (m, 6 H, 1-H, 15-H), 1.65–1.82 (m, 1 H, 20-H), 1.30–1.58 (m, 2 H, 19-H), 0.63–0.98 (m, 6 H, 21-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 173.6 (s, C-17), 167.6 und 168.0 (Rotamere, s, C-8), 156.0 und 156.7 (Rotamere, s, C-22), 137.5 (s, C-7), 136.5 (s, C-14), 136.2 und 136.3 (Rotamere, s, C-24), 133.5 (s, C-11), 132.2 (d, C-3), 129.6 und 129.8 (Rotamere, d, C-13), 129.2 und 129.3 (Rotamere, d, C-26), 128.8 (d, C-5), 128.5 (d, C-27), 128.3 und 128.4 (Rotamere, d, C-12), 127.9 (d, C-25), 125.8 und 126.2 (Rotamere, s, C-2), 124.7 (d, C-4), 123.6 (d, C-6), 66.8 und 67.3 (Rotamere, t, C-23), 56.7 (d, C-9), 48.1 und 49.5 (Rotamere, d, C-18), 40.8 und 42.3 (Rotamere, t, C-19), 23.9 und 24.5 (Rotamere, d, C-20), 23.1 und 23.3 (Rotamere, q, C-21'), 20.9 (q, C-15), 20.7 und 21.5 (Rotamere, q, C-20), 18.5 (q, C-1).

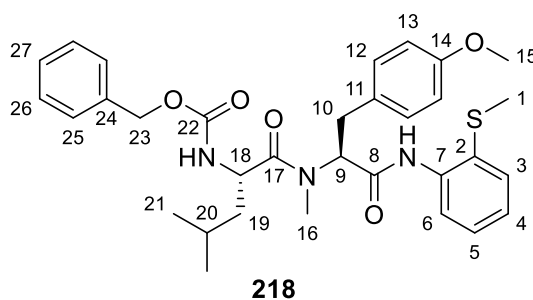
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -80.1$ [CHCl₃, c = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₂ H ₃₉ N ₃ O ₄ S [M] ⁺	561.2656	561.2635

Benzyl ((S)-1-(((S)-3-(4-methoxyphenyl)-1-((2-(methylthio)phenyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(methyl)amino)-4-methyl-1-oxopentan-2-yl)carbammat (218)

Gemäß **AAV7** wurden 490 mg (1.04 mmol, 1.0 Äq.) **176**, 486 mg (2.08 mmol, 2.0 Äq.) 4-Iodanisol, 347 mg (2.08 mmol, 2.0 Äq.) AgOAc, 57.8 mg (208 μ mol, 0.2 Äq.) (BnO)₂PO₂H und 23.3 mg (104 μ mol, 0.1 Äq.) Pd(OAc)₂ bei 65 °C für 3 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, PE/EtOAc 85:15–7:3) gereinigt, wodurch das Produkt **218** (518 mg, 897 μ mol, 86% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (218) = 0.43 (PE/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 373 K): 8.87 (s, 1 H, N-H), 7.69 (s, 1 H, 6-H), 7.42 (dd, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1 H, 3-H), 7.14–7.37 (m, 9 H, 4-H, 5-H, 12-H, 25-H, 26-H, 27-H), 6.83 (d, *J* = 6.6 Hz, 1 H, 13-H), 5.29 (bs, 1 H, 9-H), 5.00 (bs, 2 H, 23-H), 4.49 (bs, 1 H, 18-H), 3.31 (dd, *J* = 14.4, 5.0 Hz, 1 H, 10-H'), 2.94–3.05 (m, 7 H, 10-H, 15-H, 16-H), 2.36 (s, 3 H, 1-H), 1.66 (bs, 1 H, 20-H), 1.32–1.58 (m, 2 H, 19-H), 0.87 (bs, 6 H, 21-H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, 373 K): 172.5 (s, C-17), 168.0 (s, C-8), 157.7 (s, C-14), 155.3 (s, C-22), 136.5 (s, C-7), 136.0 (s, C-24), 129.4 (d, C-3), 129.1 (d, C-12), 127.7 (d, C-26), 127.1 (d, C-27), 127.0 (d, C-25), 126.1 (s, C-2), 125.0 (d, C-4), 123.1 (d, C-6), 113.5 (d, C-13), 65.2 (t, C-23), 58.9 (d, C-9), 54.6 (q, C-15), 49.3 (d, C-18), 32.4 (t, C-10), 31.4 (q, C-16), 23.7 (d, C-20), 22.4 (q, C-21'), 20.9 (q, C-21), 16.1 (q, C-1).

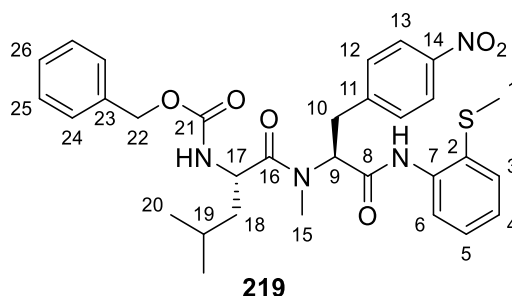
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -96.4$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₂ H ₄₀ N ₃ O ₅ S [M+H] ⁺	578.2683	578.2683

Benzyl ((S)-4-methyl-1-(methyl((S)-1-((2-(methylthio)phenyl)amino)-3-(4-nitrophenyl)-1-oxopropan-2-yl)amino)-1-oxopentan-2-yl)carbammat (219)

Gemäß **AAV7** wurden 80.0 mg (168 μmol, 1.0 Äq.) **176**, 83.6 mg (336 μmol, 2.0 Äq.) 1-Iod-4-nitrobenzol, 56.0 mg (336 μmol, 2.0 Äq.) AgOAc, 9.3 mg (34 μmol, 0.2 Äq.) (BnO)₂PO₂H und 3.8 mg (17 μmol, 0.1 Äq.) Pd(OAc)₂ bei 65 °C für 3 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, PE/EtOAc 9:1) gereinigt, wodurch das Produkt **219** (78.6 mg, 133 μmol, 79% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (219) = 0.49 (PE/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.03 und 8.57 (Rotamere, s, s, 1 H, N-H), 8.09–8.23 (m, 3 H, 6-H, 13-H), 7.07–7.46 (m, 10 H, 3-H, 4-H, 5-H, 12-H, 24-H, 26-H, 26-H), 5.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 9-H), 5.25 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H, N-H), 4.90–5.13 (m, 2 H, 22-H), 4.65 und 4.34 (Rotamere, td, *J* = 9.8, 3.5 Hz, td, *J* = 9.6, 3.8 Hz, 1 H, 17-H), 3.59 (dd, *J* = 14.3, 7.0 Hz, 1 H, 10-H'), 3.03–3.15 (m, 4 H, 10-H, 15-H), 2.32 und 2.28

(Rotamere, s, s, 3 H, 1-H), 1.69–1.78 (m, 1 H, 19-H), 1.39–1.58 (m, 2 H, 18-H), 0.96 und 0.71 (Rotamere, d, $J = 6.5$ Hz, d, $J = 6.2$ Hz, 3 H, 20-H'), 0.90 und 0.67 (Rotamere, d, $J = 6.6$ Hz, d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, 20-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 174.2 (s, C-16), 167.2 (s, C-16), 156.0 (s, C-16), 146.9 (s, C-14), 144.7 (s, C-11), 137.1 (s, C-7), 136.1 (s, C-23), 132.0 (d, C-3), 130.0 (d, C-12), 128.5 (d, C-5), 128.4 (d, C-25), 128.2 (d, C-26), 128.0 (d, C-24), 126.3 (s, C-2), 125.1 (d, C-4), 123.7 und 124.2 (Rotamere, d, C-13), 121.0 (d, C-6), 67.0 (t, C-22), 58.6 (d, C-9), 49.4 (d, C-17), 42.0 (t, C-18), 33.6 (t, C-10), 31.3 (q, C-15), 24.6 (d, C-19), 23.4 (q, C-20'), 21.5 (q, C-20), 18.5 (q, C-1).

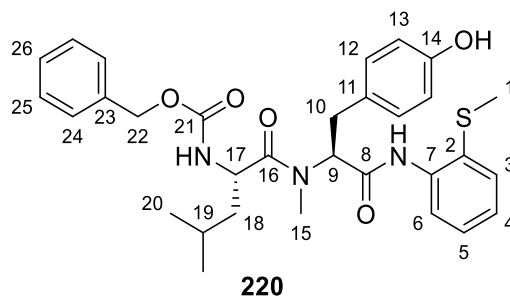
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -92.1$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	593.2428	593.2439

Benzyl ((S)-1-(((S)-3-(4-hydroxyphenyl)-1-((2-(methylthio)phenyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(methylamino)-4-methyl-1-oxopentan-2-yl)carbammat (220)

Gemäß **AAV7** wurden 80.0 mg (168 μmol , 1.0 Äq.) **176**, 73.9 mg (336 μmol , 2.0 Äq.) 4-Iodphenol, 56.0 mg (336 μmol , 2.0 Äq.) AgOAc, 9.3 mg (34 μmol , 0.2 Äq.) $(\text{BnO})_2\text{PO}_2\text{H}$ und 3.8 mg (17 μmol , 0.1 Äq.) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ bei 65 °C für 3 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , PE/EtOAc 85:15) gereinigt, wodurch das Produkt **220** (54.9 mg, 97 μmol , 58% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (**220**) = 0.42 (PE/EtOAc)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 9.08 und 8.59 (Rotamere, s, s, 1 H, N-H), 8.21 und 7.86 (Rotamere, d, $J = 8.2$ Hz, d, $J = 7.6$ Hz, 1 H, 6-H), 7.00–7.45 (m, 10 H, 3-H, 4-H, 5-H, 12-H, 24-H, 25-H, 26-H), 6.74 und 6.67 (Rotamere, d, $J = 8.4$ Hz, d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, 13-H), 6.10 und 5.83 (Rotamere, bs, bs, 1 H, N-H), 4.89–5.49 (m, 3 H, 9-H, 22-H), 4.68 und 4.37 (Rotamere, td, $J = 9.7$, 3.5 Hz, m, 1 H, 17-H), 3.39 (dd, $J = 14.2$, 7.5 Hz, 1 H, 10-H'), 3.08 und 3.05 (Rotamere, s, s, 3 H, 15-H), 2.94 (dd, $J = 14.4$, 8.5 Hz, 1 H, 10-H), 2.28 (s, 3 H, 1-H), 1.60–1.77 (m, 1 H, 19-H), 1.30–1.57 (m, 2 H, 18-H), 0.67–0.97 (m, 6 H, 20-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 174.0 (s, C-16), 168.0 (s, C-8), 156.0 (s, C-14), 154.7 (s, C-21), 137.4 (s, C-7), 136.3 (s, C-23), 132.2 (d, C-3), 130.1 und 130.5 (Rotamere, d, C-12), 128.5 (d, C-5), 128.4 und 128.5 (Rotamere, d, C-25), 128.3 (d, C-26), 128.2 (d, C-24), 128.0 (s, C-11), 124.9 (d, C-4), 121.0 (d, C-6), 115.5 und 116.0 (Rotamere, d, C-13), 66.9 (t, C-22), 59.6 (d, C-9), 49.4 (d, C-17), 42.2 (t, C-18), 32.9 (t, C-10), 31.6 (q, C-15), 24.6 (d, C-19), 23.4 (q, C-20'), 21.6 (q, C-20), 18.5 (q, C-1).

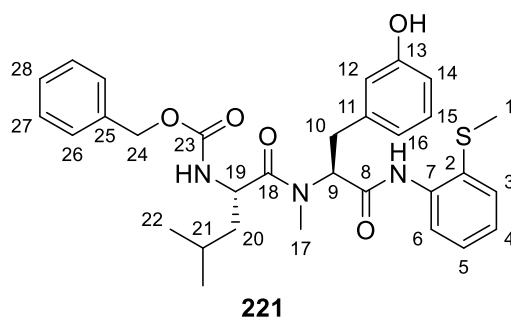
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -84.6$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₁ H ₃₈ N ₃ O ₅ S [M+H] ⁺	564.2527	564.2534

Benzyl ((S)-1-(((S)-3-(3-hydroxyphenyl)-1-((2-(methylthio)phenyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(methyl)amino)-4-methyl-1-oxopentan-2-yl)carbammat (221)

Gemäß **AAV7** wurden 100 mg (212 µmol, 1.0 Äq.) **176**, 93.3 mg (424 µmol, 2.0 Äq.) 3-Iodphenol, 70.8 mg (424 µmol, 2.0 Äq.) AgOAc, 11.8 mg (42 µmol, 0.2 Äq.) (BnO)₂PO₂H und 4.8 mg (21 µmol, 0.1 Äq.) Pd(OAc)₂ bei 65 °C für 3 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, PE/EtOAc 7:3) gereinigt, wodurch das Produkt **221** (76.3 mg, 135 µmol, 64% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (221) = 0.35 (PE/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.11 und 8.68 (Rotamere, s, s, 1 H, N-H), 8.20 und 7.84 (Rotamere, d, *J* = 8.1 Hz, d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, 6-H), 7.05–7.43 (m, 9 H, 3-H, 4-H, 5-H, 15-H, 26-H, 27-H, 28-H), 6.67–6.94 (m, 3 H, 12-H, 14-H, 16-H), 5.56 (dd, *J* = 10.3, 5.1 Hz, 1 H, 9-H), 5.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, N-H), 5.13 und 4.97 (Rotamere, d, *J* = 12.2 Hz, d, *J* = 12.1 Hz, 1 H, 24-H'), 5.04 und 4.90 (Rotamere, d, *J* = 12.1 Hz, d, *J* = 12.1 Hz, 1 H, 24-H), 4.35–4.67 (m, 1 H, 19-H), 3.39 und 3.31 (Rotamere, dd, *J* = 14.4, 3.5 Hz, dd, *J* = 15.5, 10.4 Hz, 1 H, 10-H'), 3.16 (dd, *J* = 15.7, 10.4 Hz, 1 H, 10-H), 3.07 und 3.04 (Rotamere, s, s, 3 H, 17-H), 2.31 und 2.27 (Rotamere, s, s, 3 H, 1-H), 1.71–1.85 (m, 1 H, 21-H), 1.43–1.63 (m, 2 H, 20-H), 0.96 und 0.70 (Rotamere, d, *J* = 6.5 Hz, d, *J* = 6.5 Hz, 3 H, 22-H'), 0.92 und 0.67 (Rotamere, d, *J* = 6.6 Hz, d, *J* = 6.4 Hz, 1 H, 22-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 174.3 (s, C-18), 168.3 (s, C-8), 156.9 (s, C-13), 156.7 (s, C-23), 138.2 (s, C-11), 137.4 (s, C-7), 135.8 (s, C-25), 131.9 (d, C-3), 128.5 (d, C-15), 128.4 (d, C-5), 128.3 (d, C-27), 128.1 (d, C-28), 128.0 (d, C-26), 126.6 (d, C-4), 121.2 (d, C-16), 121.1 (d, C-6), 115.0 (d, C-12), 114.1 (d, C-14), 67.4 (t, C-24), 58.3 (d, C-9), 50.2 (d, C-9), 41.1 (d, C-20), 32.0 (t, C-10), 31.0 (q, C-17), 24.7 (d, C-21), 23.4 (q, C-22'), 21.3 (q, C-21), 18.4 (q, C-1).

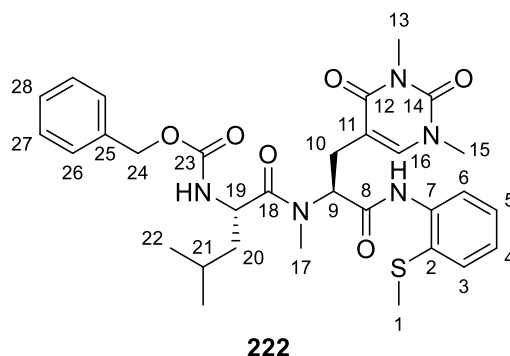
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -81.6$ [CHCl₃, c = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₁ H ₃₈ N ₃ O ₅ S [M+H] ⁺	564.2527	564.2532

Benzyl ((S)-1-(((S)-3-(1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)-1-((2-(methylthio)phenyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(methyl)amino)-4-methyl-1-oxopentan-2-yl)carbammat (222)

Gemäß **AAV7** wurden 68.0 mg (144 μ mol, 1.0 Äq.) **176**, 76.6 mg (288 μ mol, 2.0 Äq.) 5-Iod-1,3-dimethyluracil, 48.1 mg (288 μ mol, 2.0 Äq.) AgOAc, 8.0 mg (29 μ mol, 0.2 Äq.) (BnO)₂PO₂H und 3.2 mg (14 μ mol, 0.1 Äq.) Pd(OAc)₂ bei 65 °C für 3 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, PE/EtOAc 1:1 – CH₂Cl₂/MeOH 95:5) gereinigt, wodurch das Produkt **222** (58.6 mg, 96 μ mol, 67% d. Th.) als leicht gelbliches Öl erhalten wurde.

R_f (222) = 0.21 (CH₂Cl₂/MeOH 95:5)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.11 und 8.62 (Rotamere, s, s, 1 H, N-H), 8.17 und 7.58 (Rotamere, d, J = 8.1 Hz, d, J = 6.7 Hz, 1 H, 6-H), 7.06–7.45 (m, 9 H, 3-H, 4-H, 5-H, 16-H, 26-H, 27-H, 28-H), 5.34–5.76 (m, 2 H, 24-H), 4.60–5.12 (m, 3 H, 9-H, 19-H, N-H), 3.34 (s, 6 H, 13-H, 15-H), 2.98–3.17 (m, 4 H, 10-H', 17-H), 2.83 (dd, J = 14.5, 8.3 Hz, 1 H, 10-H), 2.33 und 2.31 (Rotamere, s, s, 3 H, 1-H), 1.71–1.81 (bs, 1 H, 21-H), 1.40–1.61 (m, 2 H, 20-H), 0.98 (d, J = 6.4 Hz, 3 H, 22-H'), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3 H, 22-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 174.0 (s, C-18), 168.0 (s, C-8), 163.5 (s, C-12), 155.2 (s, C-23), 151.6 (s, C-14), 142.6 und 141.3 (Rotamere, d, C-16), 137.2 (s, C-7), 136.2 (s, C-25), 131.8 (d, C-3), 128.5 (d, C-5), 128.2 (d, C-27), 128.1 (d, C-28), 127.9 und 128.0 (Rotamere, d, C-26), 126.6 (s, C-2), 124.9 (d, C-4), 121.1 (d, C-6), 108.4 (s, C-11), 66.9 (t, C-24), 57.4 (d, C-9), 49.7 (d, C-19), 42.0 (t, C-20), 36.8 und 37.0 (Rotamere, q, C-15), 31.9 (q, C-17), 27.7 und 27.9 (Rotamere, q, C-13), 25.9 (d, C-21), 23.4 (q, C-22'), 21.3 (q, C-22), 18.3 (q, C-1).

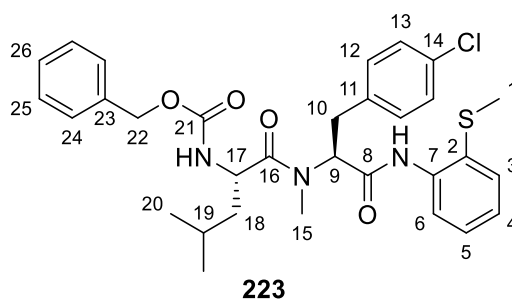
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -95.8$ [CHCl₃, c = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₁ H ₄₀ N ₅ O ₆ S [M+H] ⁺	610.2694	610.2699

Benzyl ((S)-1-(((S)-3-(4-chlorophenyl)-1-((2-(methylthio)phenyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(methyl)amino)-4-methyl-1-oxopentan-2-yl)carbammat (223)

Gemäß **AAV7** wurden 95.0 mg (201 μ mol, 1.0 Äq.) **176**, 96.0 mg (403 μ mol, 2.0 Äq.) 1-Chlor-4-iodbenzol, 67.2 mg (403 μ mol, 2.0 Äq.) AgOAc, 11.2 mg (40 μ mol, 0.2 Äq.) (BnO)₂PO₂H und 4.5 mg (20 μ mol, 0.1 Äq.) Pd(OAc)₂ bei 65 °C für 3 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, PE/EtOAc 8:2) gereinigt, wodurch das Produkt **223** (90.0 mg, 155 μ mol, 77% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (223) = 0.53 (PE/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.04 und 8.59 (Rotamere, s, s, 1 H, N-H), 8.21 und 7.88 (Rotamere, d, *J* = 8.2 Hz, d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, 6-H), 7.06–7.45 (m, 12 H, 3-H, 4-H, 5-H, 12-H, 13-H, 24-H, 25-H, 26-H), 4.89–5.52 (m, 4 H, 9-H, 22-H, N-H), 4.66 und 4.30 (Rotamere, td, *J* = 9.7, 3.4 Hz, m, 1 H, 17-H), 3.46 (dd, *J* = 14.3, 7.1 Hz, 1 H, 10-H'), 3.08 und 3.04 (Rotamere, s, s, 3 H, 15-H), 3.00 (dd, *J* = 14.4, 8.6 Hz, 1 H, 10-H), 2.30 und 2.28 (Rotamere, s, s, 3 H, 1-H), 1.66–1.79 (m, 1 H, 19-H), 1.37–1.56 (m, 2 H, 18-H), 0.66–0.98 (m, 6 H, 20-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 174.0 (s, C-16), 167.7 (s, C-8), 156.0 (s, C-21), 137.4 (s, C-7), 136.3 (s, C-23), 135.2 (s, C-11), 132.6 (d, C-3), 130.4 und 130.8 (Rotamere, d, C-12), 129.3 (d, C-25), 128.7 (d, C-5), 128.5 (d, C-13), 128.4 (d, C-26), 128.0 (d, C-24), 126.2 (s, C-2), 124.9 (d, C-4), 120.9 (d, C-6), 67.0 (t, C-22), 59.2 (d, C-9), 49.4 (d, C-17), 42.3 (t, C-18), 33.2 (t, C-10), 31.5 (q, C-15), 24.6 (d, C-19), 23.4 (q, C-20'), 21.5 (q, C-20), 18.5 (q, C-1).

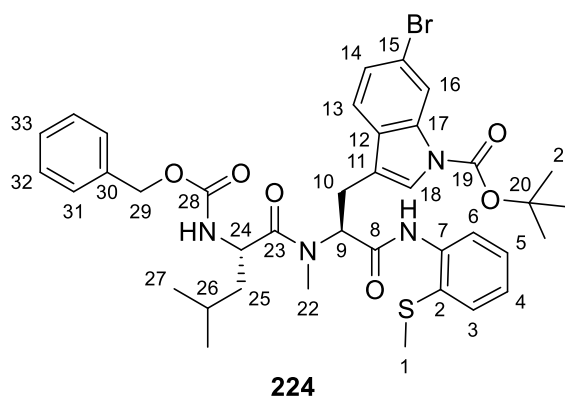
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -89.1$ [CHCl₃, c = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₁ H ₃₇ ClN ₃ O ₄ S [M+H] ⁺	582.2188	582.2195

***tert*-Butyl 3-((*S*)-2-((*S*)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-*N*,4-dimethylpentanamido)-3-((2-(methylthio)phenyl)amino)-3-oxopropyl)-6-brom-1*H*-indol-1-carboxylat (**224**)**

Gemäß **AAV7** wurden 100 mg (212 μmol, 1.0 Äq.) **176**, 179 mg (424 μmol, 2.0 Äq.) *tert*-Butyl 6-brom-3-iod-1*H*-indol-1-carboxylat,^[218] 70.8 mg (424 μmol, 2.0 Äq.) AgOAc, 11.8 mg (42 μmol, 0.2 Äq.) (BnO)₂PO₂H und 4.8 mg (21 μmol, 0.1 Äq.) Pd(OAc)₂ bei 65 °C für 3 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, CH₂Cl₂/Et₂O 99:1) gereinigt, wodurch das Produkt **224** (98.3 mg, 128 μmol, 61% d. Th.) als leicht gelbliches Öl erhalten wurde.

R_f (224) = 0.15 (PE/EtOAc 7:3)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.08 und 8.60 (Rotamere, s, s, 1 H, N-H), 8.33 (bs, 1 H, 6-H), 8.20 und 7.92 (Rotamere, d, *J* = 8.1 Hz, d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, 16-H), 7.04–7.52 (m, 11 H, 3-H, 4-H, 5-H, 13-H, 14-H, 18-H, 31-H, 32-H, 33-H), 5.15–5.60 (m, 2 H, 9-H, N-H), 5.09 und 4.95 (Rotamere, d, *J* = 12.2 Hz, d, *J* = 12.1 Hz, 1 H, 29-H), 4.72 und 4.26 (Rotamere, td, *J* = 9.6, 3.3 Hz, m, 1 H, 24-H), 3.60 und 3.51 (Rotamere, dd, *J* = 15.5, 3.5 Hz, dd, *J* = 15.0, 7.8 Hz, 1 H, 10-H'), 3.00–3.17 (m, 3 H, 10-H, 22-H), 2.29 und 2.26 (Rotamere, s, s, 3 H, 1-H), 1.69–1.79 (m, 1 H, 26-H), 1.66 und 1.62 (Rotamere, s, s, 9 H, 21-H), 1.46–1.58 (m, 2 H, 25-H), 0.87–0.99 (m, 6 H, 27-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 173.8 (s, C-23), 167.7 (s, C-8), 156.0 (s, C-28), 149.1 (s, C-19), 137.4 (s, C-7), 136.2 (s, C-30), 132.1 (d, C-3), 129.0 (s, C-11), 128.5 (d, C-32), 128.4 (d, C-5), 128.1 (d, C-32), 128.0 (d, C-31), 126.3 (d, C-18), 125.9 (s, C-2), 124.9 (d, C-14), 124.4 (d, C-4), 121.0 (d, C-13), 120.1 (d, C-6), 118.5 (d, C-16), 115.5 (s, C-15), 84.1 (s, C-20), 66.9 (t, C-29), 57.8 (d, C-24), 42.4 (t, C-25), 31.5 (t, C-10), 28.1 (q, C-21), 23.6 und 24.6 (Rotamere, d, C-26), 22.8 und 23.4 (Rotamere, q, C-27), 18.5 (q, C-1).

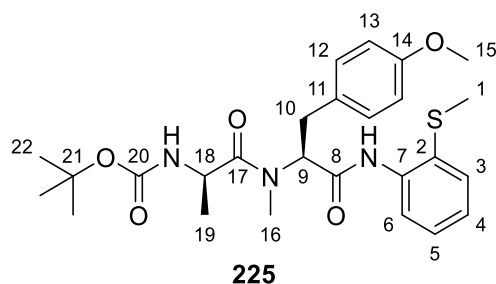
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -55.7$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₈ H ₄₆ BrN ₄ O ₆ S [M+H] ⁺	765.2316	765.2321

***tert*-Butyl ((*R*)-1-(((*S*)-3-(4-methoxyphenyl)-1-((2-(methylthio)phenyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(methyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbamat (**225**)**

Gemäß **AAV7** wurden 100 mg (253 μmol, 1.0 Äq.) **177**, 118 mg (506 μmol, 2.0 Äq.) 4-Iodanisol, 84.0 mg (506 μmol, 2.0 Äq.) AgOAc, 14.1 mg (51 μmol, 0.2 Äq.) (BnO)₂PO₂H und 5.7 mg (25 μmol, 0.1 Äq.) Pd(OAc)₂ bei 65 °C für 3 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, PE/EtOAc 7:3) gereinigt, wodurch das Produkt **225** (102 mg, 201 μmol, 80% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (225) = 0.40 (PE/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.82 (s, 1 H, N-H), 8.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, 6-H), 7.44 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1 H, 3-H), 7.27–7.31 (m, 1 H, 5-H), 7.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H, 12-H), 7.08 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1 H, 4-H), 6.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H, 13-H), 5.66 (dd, *J* = 10.7, 5.9 Hz, 1 H, 9-H), 5.40 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, N-H), 4.58 (quint, *J* = 7.2 Hz, 1 H, 18-H), 3.77 (s, 3 H, 15-H), 3.41 (dd, *J* = 15.0, 5.9 Hz, 1 H, 10-H'), 3.01–3.07 (m, 1 H, 10-H), 2.99 (s, 3 H, 16-H), 2.31 (s, 3 H, 1-H), 1.40 (s, 9 H, 22-H), 0.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, 19-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 168.1 (s, C-18), 158.5 (s, C-14), 155.0 (s, C-20), 137.7 (s, C-2), 132.6 (d, C-3), 129.7 (d, C-12), 128.6 (d, C-5), 128.5 (s, C-11), 126.6 (s, C-2), 124.8 (d, C-4), 121.1 (d, C-6), 114.0 (d, C-13), 79.6 (s, C-21), 58.2 (d, C-9), 55.3 (q, C-15), 46.5 (d, C-18), 32.5 (t, C-10), 30.9 (q, C-16), 28.3 (q, C-22), 18.6 (q, C-1), 18.5 (q, C-19).

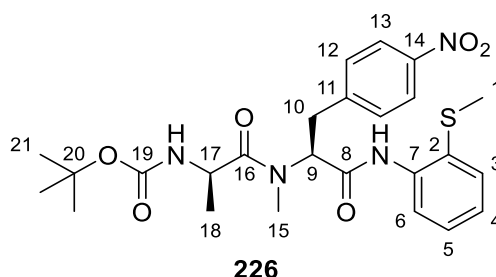
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -66.6$ [CHCl₃, c = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₆ H ₃₆ N ₃ O ₅ S [M+H] ⁺	502.2370	502.2378

***tert*-Butyl ((*R*)-1-(methyl((*S*)-1-((2-(methylthio)phenyl)amino)-3-(4-nitrophenyl)-1-oxopropan-2-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbammat (**226**)**

Gemäß **AAV7** wurden 70.0 mg (177 μmol, 1.0 Äq.) **177**, 88.0 mg (354 μmol, 2.0 Äq.) 1-Iod-4-nitrobenzol, 59.1 mg (354 μmol, 2.0 Äq.) AgOAc, 9.9 mg (35 μmol, 0.2 Äq.) (BnO)₂PO₂H und 4.0 mg (18 μmol, 0.1 Äq.) Pd(OAc)₂ bei 65 °C für 3 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, PE/EtOAc 7:3) gereinigt, wodurch das Produkt **226** (74.0 mg, 143 μmol, 81% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (226) = 0.38 (PE/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.76 (s, 1 H, N-H), 8.10–8.20 (m, 3 H, 6-H, 13-H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 3 H, 3-H), 7.27–7.31 (m, 1 H, 5-H), 7.11 (td, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1 H, 4-H), 5.76 (dd, *J* = 10.0, 6.2 Hz, 1 H, 9-H), 5.32 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, N-H), 4.60 (quint, *J* = 7.3 Hz, 1 H, 17-H), 3.60 (dd, *J* = 15.2, 6.1 Hz, 1 H, 10-H'), 3.18 (dd, *J* = 15.0, 10.1 Hz, 1 H, 10-H), 3.04 (s, 3 H, 15-H), 2.33 (s, 3 H, 1-H), 1.39 (s, 9 H, 21-H), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H, 18-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 174.9 (s, C-8), 167.2 (s, C-16), 155.0 (s, C-19), 146.9 (s, C-14), 144.7 (s, C-11), 137.1 (s, C-7), 132.1 (d, C-3), 129.8 (d, C-12), 128.3 (d, C-5), 127.2 (s, C-2), 125.2 (d, C-4), 123.7 (d, C-13), 121.4 (d, C-6), 79.9 (s, C-20), 57.6 (d, C-9), 46.5 (d, C-17), 33.4 (t, C-10), 30.1 (q, C-15), 28.3 (q, C-21), 18.5 (q, C-1), 18.4 (q, C-18).

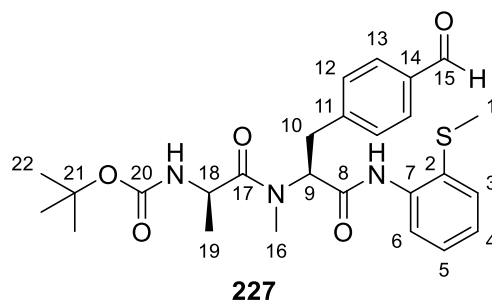
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -73.6$ [CHCl₃, c = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₅ H ₃₂ N ₄ O ₆ S [M] ⁺	516.2037	516.2066

***tert*-Butyl ((*R*)-1-(((*S*)-3-(4-formylphenyl)-1-((2-(methylthio)phenyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(methyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbammat (**227**)**

Gemäß **AAV7** wurden 340 mg (860 μmol, 1.0 Äq.) **177**, 399 mg (1.72 mmol, 2.0 Äq.) 4-Iodbenzaldehyd,^[214] 287 mg (1.72 mmol, 2.0 Äq.) AgOAc, 23.9 mg (86 μmol, 0.2 Äq.) (BnO)₂PO₂H und 19.3 mg (86 μmol, 0.1 Äq.) Pd(OAc)₂ bei 65 °C für 3 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, CH₂Cl₂/Et₂O 9:1) gereinigt, wodurch das Produkt **227** (74.0 mg, 143 μmol, 81% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (**227**) = 0.19 (CH₂Cl₂/Et₂O 9:1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.97 (s, 1 H, 15-H), 8.80 (s, 1 H, N-H), 8.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, 6-H), 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, 13-H), 7.40–7.46 (m, 3 H, 3-H, 12-H), 7.25–7.31 (m, 1 H, 5-H), 7.10 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1 H, 4-H), 5.78 (dd, *J* = 10.5, 5.9 Hz, 1 H, 9-H), 5.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, N-H), 4.59 (quint, *J* = 7.1 Hz, 1 H, 18-H), 3.57 (dd, *J* = 15.2, 5.7 Hz, 1 H, 10-H'), 3.18 (dd, *J* = 15.0, 10.6 Hz, 1 H, 10-H), 3.02 (s, 3 H, 16-H), 2.32 (s, 3 H, 1-H), 1.39 (s, 9 H, 22-H), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, 19-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 191.7 (s, C-15), 174.9 (s, C-8), 167.5 (s, C-17), 155.0 (s, C-20), 144.1 (s, C-11), 137.3 (s, C-7), 135.2 (s, C-14), 132.3 (d, C-3), 129.9 (d, C-13), 129.5 (d, C-12), 128.4 (d, C-5), 127.0 (s, C-2), 125.1 (d, C-4), 121.3 (d, C-6), 79.8 (s, C-21), 57.7 (d, C-9), 46.5 (d, C-18), 33.6 (t, C-10), 30.9 (q, C-16), 28.3 (q, C-22), 18.4 (q, C-1), 18.4 (q, C-19).

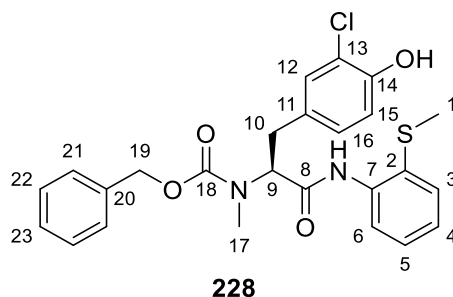
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -69.7$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₆ H ₃₄ N ₃ O ₅ S [M] ⁺	500.2214	500.2221

Benzyl (S)-(3-(3-chlor-4-hydroxyphenyl)-1-((2-(methylthio)phenyl)amino)-1-oxopropan-2-yl) (methyl)carbamat (**228**)

Gemäß **AAV7** wurden 110 mg (307 μmol, 1.0 Äq.) **170**, 156 mg (614 μmol, 2.0 Äq.) 2-Chlor-4-iodphenol,^[215] 102 mg (614 μmol, 2.0 Äq.) AgOAc, 17.1 mg (61 μmol, 0.2 Äq.) (BnO)₂PO₂H und 6.9 mg (31 μmol, 0.1 Äq.) Pd(OAc)₂ bei 65 °C für 3 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, PE/EtOAc 8:2) gereinigt, wodurch das Produkt **228** (80.7 mg, 166 μmol, 54% d. Th.) als leicht gelbliches Öl erhalten wurde.

R_f (**228**) = 0.47 (PE/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.87 (s, 1 H, N-H), 8.29 und 8.25 (Rotamere, d, *J* = 8.7 Hz, d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, 6-H), 7.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H, 3-H), 7.21–7.39 (m, 7 H, 5-H, 12-H, 21-H, 22-H, 23-H), 6.82–7.10 (m, 3 H,

4-H, 15-H, 16-H), 5.90 und 5.86 (Rotamere, bs, bs, 1 H, O-H), 4.68–5.21 (m, 3 H, 9-H, 19-H), 3.41 (dd, $J = 14.7, 6.0$ Hz, 1 H, 10-H'), 2.86–3.00 (m, 4 H, 10-H, 17-H), 2.22 (s, 3 H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 168.2 (s, C-8), 157.1 (s, C-18), 150.2 (s, C-14), 137.7 (s, C-2), 136.5 und 136.2 (Rotamere, s, C-20), 132.7 und 132.9 (Rotamere, d, C-3), 130.2 (s, C-11), 129.3 und 129.4 (Rotamere, d, C-12), 128.7 und 128.8 (Rotamere, d, C-22), 128.5 (d, C-5), 128.3 (d, C-16), 128.1 und 128.1 (Rotamere, d, C-23), 127.7 (d, C-21), 126.1 (s, C-2), 124.7 (d, C-4), 120.2 und 120.7 (Rotamere, d, C-6), 119.8 und 119.9 (Rotamere, s, C-13), 116.4 (d, C-15), 67.7 und 68.1 (Rotamere, t, C-19), 61.2 und 62.3 (Rotamere, d, C-9), 32.8 und 32.9 (Rotamere, t, C-10), 30.7 und 31.6 (Rotamere, q, C-17), 18.6 (q, C-1).

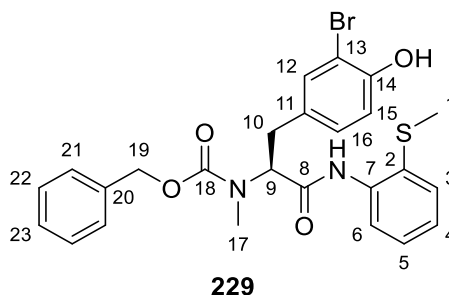
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -45.1$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ [M+H] ⁺	485.1296	485.1306

Benzyl (S)-(3-(3-brom-4-hydroxyphenyl)-1-((2-(methylthio)phenyl)amino)-1-oxopropan-2-yl) (methyl)carbamat (229)

Gemäß **AAV7** wurden 107 mg (299 μmol , 1.0 Äq.) **170**, 178 mg (597 μmol , 2.0 Äq.) 2-Brom-4-iodphenol,^[215] 100 mg (597 μmol , 2.0 Äq.) AgOAc, 16.6 mg (60 μmol , 0.2 Äq.) $(\text{BnO})_2\text{PO}_2\text{H}$ und 6.7 mg (30 μmol , 0.1 Äq.) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ bei 75 °C für 3 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , PE/EtOAc 8:2) gereinigt, wodurch das Produkt **229** (88.2 mg, 167 μmol , 56% d. Th.) als leicht bräunliches Öl erhalten wurde.

R_f (**229**) = 0.18 (PE/EtOAc 7:3)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.87 (s, 1 H, N-H), 8.29 und 8.25 (Rotamere, d, $J = 8.4$ Hz, d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, 6-H), 7.45 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H, 3-H), 7.21–7.39 (m, 7 H, 3-H, 12-H, 21-H, 22-H, 23-H), 6.83–7.12 (m, 3 H, 4-H, 15-H, 16-H), 5.77 und 5.74 (Rotamere, bs, bs, 1 H, O-H), 4.91–5.21 (m, 3 H, 9-H, 12-H), 3.41 (dd, $J = 14.7, 6.0$ Hz, 1 H, 10-H'), 2.86–3.01 (m, 4 H, 10-H, 17-H), 2.22 (s, 3 H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 168.2 (s, C-8), 157.1 (s, C-18), 151.1 (s, C-14), 137.7 (s, C-7), 136.2 (s, C-20), 132.7 und 132.9 (Rotamere, d, C-3), 132.2 und 132.3 (Rotamere, s, C-11), 130.7 (d, C-12), 129.6 (d, C-16), 128.7 und 128.9 (Rotamere, d, C-5), 128.5 (d, C-22), 128.1 und 128.3 (Rotamere (d, C-21), 127.7 (d, C-23), 126.1 (s, C-2), 124.7 (d, C-4), 120.2 und 120.7 (Rotamere, d, C-6), 116.2 (d, C-15), 110.1 (s, C-13), 67.8 und 68.1 (Rotamere, t, C-19), 61.2 und 62.3 (Rotamere, d, C-9), 32.7 und 32.8 (Rotamere, t, C-10), 30.4 und 31.6 (Rotamere, q, C-17), 18.6 (q, C-1).

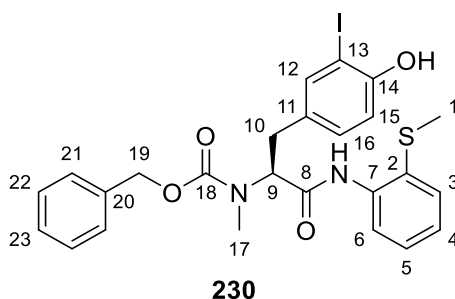
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -44.6$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₅ H ₂₅ BrN ₂ O ₄ S [M] ⁺	528.0713	528.0720

Benzyl (S)-(3-(4-hydroxy-3-iodophenyl)-1-((2-(methylthio)phenyl)amino)-1-oxopropan-2-yl) (methyl)carbamate (230)

Gemäß **AAV7** wurden 70.0 mg (195 µmol, 1.0 Äq.) **170**, 135 mg (391 µmol, 2.0 Äq.) 2,4-Diiodphenol,^[219] 65.2 mg (391 µmol, 2.0 Äq.) AgOAc, 10.9 mg (39 µmol, 0.2 Äq.) (BnO)₂PO₂H und 4.4 mg (20 µmol, 0.1 Äq.) Pd(OAc)₂ bei 75 °C für 3 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, PE/EtOAc 7:3) gereinigt, wodurch das Produkt **230** (34.6 mg, 60 µmol, 31% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde. Zusätzlich wurde nicht umgesetztes Startmaterial **170** (33.6 mg, 94 µmol, 48% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

R_f (**230**) = 0.18 (PE/EtOAc 7:3)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.86 (s, 1 H, N-H), 8.30 und 8.25 (Rotamere, d, *J* = 8.0, d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, 6-H), 7.57 und 7.51 (Rotamere, bs, bs, 1 H, 12-H), 7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 3-H), 7.21–7.37 (m, 6 H, 5-H, 21-H, 22-H, 23-H), 6.96–7.15 (m, 2 H, 4-H, 16-H), 6.85 und 6.81 (Rotamere, d, *J* = 8.2 Hz, d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, 15-H), 5.63 und 5.58 (Rotamere, bs, bs, 1 H, O-H), 4.61–5.22 (m, 3 H, 9-H, 19-H), 3.40 (dd, *J* = 14.7, 5.9 Hz, 1 H, 10-H'), 2.89–2.99 (m, 4 H, 10-H, 17-H), 2.22 (s, 3 H, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 168.2 (s, C-8), 157.1 (s, C-18), 153.8 (s, C-14), 138.5 (s, C-7), 137.7 (d, C-12), 132.8 (d, C-3), 131.2 (s, C-11), 130.7 (d, C-16), 128.7 (d, C-5), 128.5 (d, C-22), 128.1 (d, C-23), 127.8 (d, C-21), 124.7 (d, C-4), 120.7 (d, C-6), 115.1 (d, C-15), 85.5 (s, C-13), 67.8 und 68.1 (Rotamere, t, C-19), 61.3 (d, C-9), 32.5 (t, C-10), 30.8 (q, C-17), 18.6 (q, C-1).

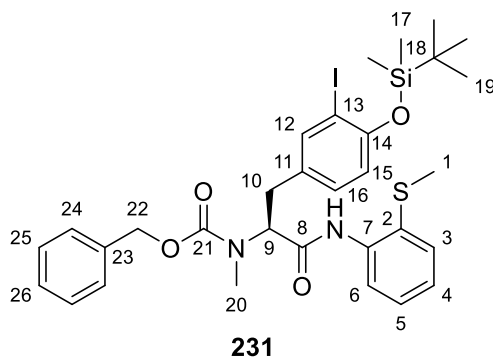
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -41.4$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₅ H ₂₆ I ₂ N ₂ O ₄ S [M+H] ⁺	577.0652	577.0661

Benzyl (S)-(3-(4-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-iodophenyl)-1-((2-(methylthio)phenyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(methyl)carbamate (231)

Gemäß **AAV7** wurden 117 mg (326 µmol, 1.0 Äq.) **170**, 300 mg (653 µmol, 2.0 Äq.) *tert*-Butyl(2,4-diiodphenoxy)dimethylsilan,^[217] 109 mg (653 µmol, 2.0 Äq.) AgOAc, 18.2 mg (65 µmol, 0.2 Äq.) (BnO)₂PO₂H und 7.3 mg (33 µmol, 0.1 Äq.) Pd(OAc)₂ bei 75 °C für 3 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, PE/EtOAc 85:15) gereinigt, wodurch das Produkt **231** (137 mg, 198 µmol, 61% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (**231**) = 0.48 (PE/EtOAc 7:3)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.88 und 8.85 (Rotamere, s, s, 3 H, N-H), 8.23–8.34 (m, 1 H, 6-H), 7.67 und 7.64 (Rotamere, bs, bs, 1 H, 12-H), 7.45 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H, 3-H), 7.22–7.37 (m, 6 H, 5-H, 24-H, 25-H, 26-H), 6.94–7.12 (m, 2 H, 4-H, 16-H), 6.72 und 6.69 (Rotamere, d, $J = 8.2$ Hz, d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 15-H), 4.90–5.21 (m, 3 H, 9-H, 22-H), 3.39 (dd, $J = 14.7, 5.9$ Hz, 1 H, 10-H'), 2.85–2.99 (m, 4 H, 10-H, 20-H), 2.21 (s, 3 H, 1-H), 1.06 (s, 9 H, 19-H), 0.26 (s, 6 H, 17-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 167.9 und 168.2 (Rotamere, s, C-8)), 157.0 (s, C-14), 153.9 (s, C-21), 139.6 und 139.8 (Rotamere, d, C-12), 137.7 und 137.8 (Rotamere, s, C-7), 135.8 und 136.2 (Rotamere, s, C-21)), 132.8 und 132.9 (Rotamere, d, C-3)), 131.6 und 131.8 (Rotamere, s, C-11), 129.7 (d, C-25), 128.7 und 128.9 (Rotamere, d, C-5), 128.5 (d, C-16), 128.0 und 128.1 (Rotamere, d, C-26), 127.7 (d, C-24), 125.4 und 125.9 (Rotamere, s, C-2), 124.6 (d, C-4), 120.1 und 120.6 (Rotamere, d, C-6), 118.3 (d, C-15), 90.4 und 90.6 (Rotameres, C-13), 67.7 und 68.0 (Rotamere, t, C-22), 61.3 und 62.2 (Rotamere, d, C-9), 32.4 und 32.5 (Rotamere, t, C-10), 31.5 (q, C-20), 25.8 (q, C-19), 18.3 und 18.6 (Rotamere, q, C-1), –4.1 (q, C-17).

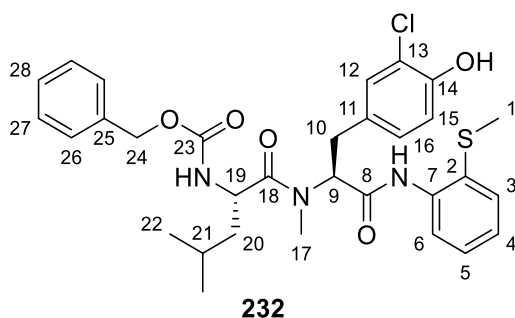
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -33.0$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{IN}_2\text{O}_4\text{SSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	691.1517	691.1519

Benzyl ((S)-1-(((S)-3-(3-chlor-4-hydroxyphenyl)-1-((2-(methylthio)phenyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(methyl)amino)-4-methyl-1-oxopentan-2-yl)carbamate (232**)**

Gemäß **AAV7** wurden 100 mg (212 μmol , 1.0 Äq.) **176**, 108 mg (424 μmol , 2.0 Äq.) 2-Chlor-4-iodphenol,^[215] 70.8 mg (424 μmol , 2.0 Äq.) AgOAc , 11.8 mg (42 μmol , 0.2 Äq.) $(\text{BnO})_2\text{PO}_2\text{H}$ und 4.8 mg (21 μmol , 0.1 Äq.) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ bei 65 °C für 3 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , PE/EtOAc 7:3) gereinigt, wodurch das Produkt **232** (70.2 mg, 117 μmol , 55% d. Th.) als weißer Feststoff erhalten wurde.

R_f (**232**) = 0.33 (PE/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.06 und 8.60 (Rotamere, s, s, 1 H, N-H), 8.20 und 7.90 (Rotamere, d, J = 8.1 Hz, d, J = 7.9 Hz, 1 H, 6-H), 6.86–7.45 (m, 11 H, 3-H, 4-H, 5-H, 12-H, 15-H, 16-H, 26-H, 27-H, 28-H), 5.75 und 5.61 (Rotamere, bs, bs, 1 H, O-H), 4.87–5.43 (m, 4 H, 9-H, 24-H, N-H), 4.68 und 4.38 (Rotamere, td, J = 10.3, 2.5 Hz, m, 1 H, 19-H), 3.40 (dd, J = 14.3, 7.1 Hz, 1 H, 10-H'), 3.07 und 3.04 (Rotamere, s, s, 3 H, 17-H), 2.96 (dd, J = 14.4, 8.2 Hz, 1 H, 10-H), 2.30 (s, 3 H, 1-H), 1.67–1.79 (m, 1 H, 21-H), 1.35–1.56 (m, 2 H, 20-H), 0.68–0.99 (m, 6 H, 22-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 173.9 (s, C-18), 167.7 (s, C-8), 156.0 (s, C-23), 150.2 (s, C-14), 137.4 (s, C-7), 136.3 (s, C-25), 132.2 (d, C-3), 129.9 (d, C-12), 129.5 (d, C-16), 129.0 (s, C-11), 128.5 (d, C-27), 128.4 (d, C-5), 128.1 (d, C-28), 128.0 (d, C-26), 124.9 (d, C-4), 121.0 (d, C-6), 119.8 (d, C-13), 116.3 (d, C-15), 67.0 (t, C-24), 49.5 (d, C-19), 42.3 (d, C-20), 32.8 (t, C-10), 31.8 (q, C-17), 24.6 (d, C-21), 23.4 (q, C-22'), 21.5 (q, C-22), 18.5 (q, C-1).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -81.0$ [CHCl₃, c = 1.00]

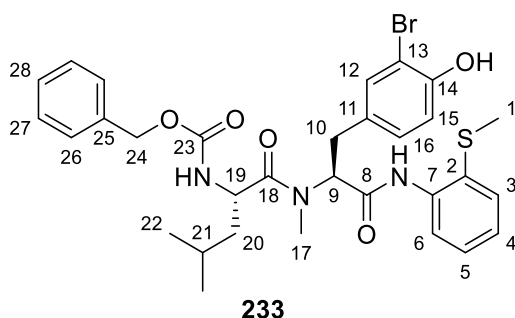
Schmelzpunkt: 145–148 °C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₁ H ₃₆ ClN ₃ O ₅ S [M] ⁺	597.2059	597.2090

Benzyl ((S)-1-(((S)-3-(3-brom-4-hydroxyphenyl)-1-((2-(methylthio)phenyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(methyl)amino)-4-methyl-1-oxopentan-2-yl)carbamate (233)

Gemäß **AAV7** wurden 100 mg (212 μmol, 1.0 Äq.) **176**, 127 mg (424 μmol, 2.0 Äq.) 2-Brom-4-iodphenol,^[215] 70.8 mg (424 μmol, 2.0 Äq.) AgOAc, 11.8 mg (42 μmol, 0.2 Äq.) (BnO)₂PO₂H und 4.8 mg (21 μmol, 0.1 Äq.) Pd(OAc)₂ bei 65 °C für 3 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, PE/EtOAc 85:15) gereinigt, wodurch das Produkt **233** (72.1 mg, 112 μmol, 53% d. Th.) als weißer Feststoff erhalten wurde.

R_f (233) = 0.35 (PE/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.06 und 8.60 (Rotamere, s, s, 1 H, N-H), 8.18 und 7.84 (Rotamere, d, *J* = 8.2 Hz, d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, 6-H), 7.00–7.43 (m, 10 H, 3-H, 4-H, 5-H, 12-H, 16-H, 26-H, 27-H, 28-H), 6.95 und 6.88 (Rotamere, d, *J* = 8.3 Hz, d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, 15-H), 5.90 und 5.74 (Rotamere, s, s, 1 H, O-H), 4.89–5.40 (m, 4 H, 9-H, 24-H, N-H), 4.68 und 4.38 (Rotamere, td, *J* = 10.3, 3.3 Hz, m, 1 H, 19-H), 3.40 (dd, *J* = 14.3, 7.3 Hz, 1 H, 10-H'), 3.07 und 3.04 (Rotamere, s, s, 3 H, 17-H), 2.96 (dd, *J* = 14.1, 7.8 Hz, 1 H, 10-H), 2.30 und 2.29 (Rotamere, s, s, 3 H, 1-H), 1.67–1.78 (bs, 1 H, 21-H), 1.33–1.56 (m, 2 H, 20-H), 0.96 und 0.75 (Rotamere, d, *J* = 6.4 Hz, d, *J* = 6.5 Hz, 3 H, 22-H'), 0.90 und 0.70 (Rotamere, d, *J* = 6.6 Hz, d, *J* = 6.4 Hz, 3 H, 22-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 173.9 (s, 18-H), 167.7 (s, C-8), 156.1 (s, C-23), 151.2 (s, C-14), 137.3 (s, C-7), 136.2 (s, C-25), 132.6 (s, C-11), 132.1 (d, C-3), 130.3 (d, C-12), 129.7 (d, C-16), 128.5 (d, C-27), 128.3 und 128.4 (Rotamere, d, C-5), 128.1 (d, C-28), 128.0 (d, C-26), 126.4 (s, C-2), 124.9 (d, C-4), 121.1 (d, C-6), 116.1 (d, C-15), 110.1 (s, C-13), 67.0 (t, C-24), 59.8 (d, C-9), 49.5 (d, C-19), 42.3 (t, C-20), 32.7 (t, C-10), 31.9 (q, C-17), 24.6 (d, C-21), 23.1 und 23.4 (Rotamere, q, C-22'), 20.9 und 21.5 (Rotamere, q, C-22), 18.5 (q, C-1).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -129.6$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

Schmelzpunkt: 142–144 °C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₁ H ₃₇ BrN ₃ O ₅ S [M+H] ⁺	642.1632	642.1639

Benzyl ((S)-1-(((S)-3-(4-hydroxy-3-iodophenyl)-1-((2-(methylthio)phenyl)amino)-1-oxopropan-2-yl) (methyl)amino)-4-methyl-1-oxopentan-2-yl)carbamate (234)

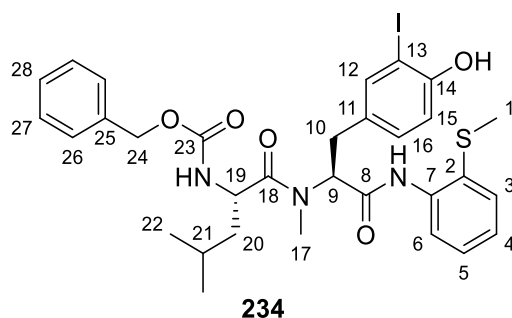
Methode A) C-H Aktivierung

Gemäß **AAV7** wurden 100 mg (212 μmol, 1.0 Äq.) **176**, 147 mg (424 μmol, 2.0 Äq.) 2,4-Diodphenol,^[219] 70.8 mg (424 μmol, 2.0 Äq.) AgOAc, 11.8 mg (42 μmol, 0.2 Äq.) (BnO)₂PO₂H und 4.8 mg (21 μmol, 0.1 Äq.) Pd(OAc)₂ bei 75 °C für 3 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, PE/EtOAc 7:3) gereinigt, wodurch das Produkt **234** (62.8 mg, 91 μmol, 43% d. Th.) als leicht gelblicher Feststoff erhalten wurde.

Methode B) TBS-Entschützung

Zu einer Lösung von 33.0 mg (41 μmol, 1.0 Äq.) **235** in 0.5 mL abs. THF wurden 45.2 μL (45 μmol, 1.1 Äq., 1.0 M in THF) TBAF bei 0 °C zugegeben und für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit ges. NH₄Cl-Lösung versetzt und die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert (x2). Die vereinigte org. Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO₂, CH₂Cl₂/Et₂O 99:1–95:5), wodurch das Produkt **234** (26.6 mg, 39 μmol, 94% d. Th.) als leicht gelblicher Feststoff erhalten wurde.

R_f (234) = 0.38 (PE/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.06 und 8.59 (Rotamere, s, s, 1 H, N-H), 8.18 und 7.84 (Rotamere, d, J = 8.2 Hz, d, J = 8.2 Hz, 1 H, C-6), 6.99–7.58 (m, 11 H, 3-H, 4-H, 5-H, 12-H, 15-H, 16-H), 6.89 und 6.83 (Rotamere, d, J = 8.2 Hz, d, J = 8.3 Hz, 1 H, 15-H), 4.90–5.40 (m, 4 H, 9-H, 24-H, N-H), 4.68 und 4.37 (Rotamere, td, J = 9.4, 3.3 Hz, m, 1 H, 19-H), 3.38 (dd, J = 14.3, 7.3 Hz, 1 H, 10-H'), 3.07 und 3.04 (Rotamere, s, s, 3 H, 17-H), 2.94 (dd, J = 14.3, 7.9 Hz, 1 H, 10-H), 2.29 (s, 3 H, 1-H), 1.68–1.78 (bs, 1 H, 21-H), 1.35–1.56 (m, 2 H, 20-H), 0.68–0.99 (m, 6 H, 22-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 173.9 (s, C-18), 167.7 (s, C-8), 156.1 (s, C-23), 153.9 (s, C-14), 138.6 (d, C-12), 136.3 (s, C-25), 132.1 (d, C-3), 130.7 und 130.8 (Rotamere, d, C-16), 128.5 (d, C-27), 128.4 (d, C-5), 128.1 (d, C-28), 128.0 (d, C-26), 126.4 (s, C-2), 124.9 (d, C-4), 121.1 (d, C-6), 115.0 (d, C-15), 85.4 (s, C-13), 67.0 (t, C-24), 59.8 (d, C-9), 49.6 (d, C-19), 42.3 (t, C-20), 32.5 (t, C-10), 31.9 (q, C-17), 24.6 (d, C-21), 23.5 (q, C-22'), 21.5 (q, C-22), 18.5 (q, C-1).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -65.1$ [CHCl₃, c = 1.00]

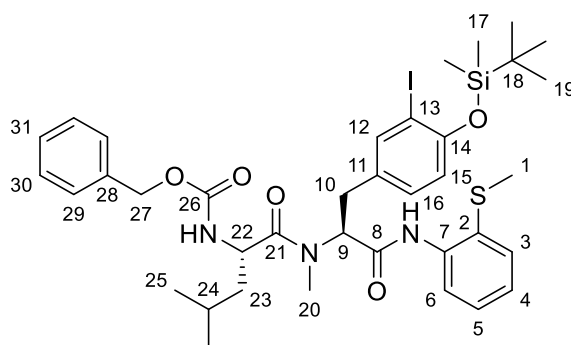
Schmelzpunkt: 110–115 °C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₁ H ₃₇ N ₃ O ₅ S [M+H] ⁺	690.1493	690.1499

Benzyl ((S)-1-(((S)-3-(4-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)-3-iodphenyl)-1-((2-(methylthio)phenyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(methyl)amino)-4-methyl-1-oxopentan-2-yl)carbammat (235)

Gemäß **AAV7** wurden 75.0 mg (159 μmol, 1.0 Äq.) **176**, 146 mg (318 μmol, 2.0 Äq.) *tert*-Butyl(2,4-diiodophenoxy)dimethylsilan,^[217] 53.1 mg (318 μmol, 2.0 Äq.) AgOAc, 8.9 mg (32 μmol, 0.2 Äq.) (BnO)₂PO₂H und 3.6 mg (21 μmol, 0.1 Äq.) Pd(OAc)₂ bei 75 °C für 3 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, PE/EtOAc 85:15) gereinigt, wodurch das Produkt **235** (69.0 mg, 86 μmol, 54% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (235) = 0.34 (PE/EtOAc 7:3)

**235**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.06 und 8.61 (Rotamere, s, s, 1 H, N-H), 8.18 und 7.84 (Rotamere, d, *J* = 8.1 Hz, d, *J* = 7.5 Hz, 1 H, 6-H), 7.66 und 7.63 (Rotamere, d, *J* = 1.8 Hz, d, *J* = 2.1 Hz, 1 H, 12-H), 6.99–7.43 (m, 9 H, 3-H, 4-H, 5-H, 16-H, 29-H, 30-H, 31-H), 6.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, 15-H), 4.90–5.50 (m, 4 H, 9-H, 27-H, N-H), 4.69 und 4.40 (Rotamere, td, *J* = 10.4, 3.1 Hz, m, 1 H, 22-H), 3.38 (dd, *J* = 14.1, 7.8 Hz, 1 H, 10-H'), 3.07 und 3.04 (Rotamere, s, s, 3 H, 20-H), 2.96 (dd, *J* = 14.1, 7.5 Hz, 1 H, 10-H), 2.29 (s, 3 H, 1-H), 1.68–1.78 (m, 1 H, 24-H), 1.33–1.54 (m, 2 H, 23-H), 1.05 und 1.03 (Rotamere, s, s, 9 H, 19-H), 0.72–0.98 (m, 6 H, 17-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 173.8 (s, C-21), 167.7 (s, C-8), 156.1 (s, C-14), 154.1 (s, C-26), 139.9 (d, C-12), 132.1 (d, C-3), 131.2 (s, C-11), 129.9 (d, C-30), 128.4 (d, C-5), 128.3 (d, C-31), 128.1 und 128.1 (Rotamere, d, C-16), 128.0 (d, C-29), 124.9 (d, C-4), 121.1 (d, C-6), 118.3 (d, C-15), 90.5 (s, C-13), 66.9 (t, C-27), 49.7 (d, C-22), 42.3 (t, C-23), 32.5 (t, C-10), 25.8 (q, C-20), 25.7 (q, C-19), 24.6 (d, C-24), 23.5 (q, C-25'), 21.5 (q, C-25), 18.4 (q, C-1), –4.1 (q, C-17).

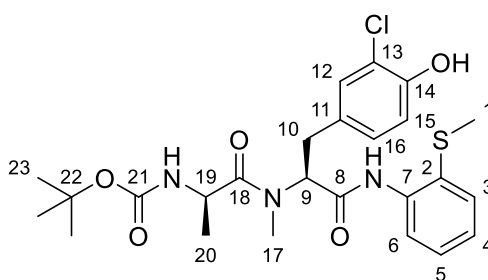
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -48.4$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₇ H ₅₁ N ₃ O ₅ SSi [M+H] ⁺	804.2358	804.2361

***tert*-Butyl ((*R*)-1-(((*S*)-3-(3-chlor-4-hydroxyphenyl)-1-((2-(methylthio)phenyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(methyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbamat (236)**

Gemäß **AAV7** wurden 150 mg (379 μmol, 1.0 Äq.) **177**, 193 mg (758 μmol, 2.0 Äq.) 2-Chlor-4-iodphenol,^[215] 127 mg (758 μmol, 2.0 Äq.) AgOAc, 21.1 mg (76 μmol, 0.2 Äq.) (BnO)₂PO₂H und 8.5 mg (38 μmol, 0.1 Äq.) Pd(OAc)₂ bei 65 °C für 3 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, PE/EtOAc 8:2) gereinigt, wodurch das Produkt **236** (109 mg, 208 μmol, 55% d. Th.) als leicht gelbliches Öl erhalten wurde.

R_f (236) = 0.28 (PE/EtOAc 1:1)

**236**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.80 (s, 1 H, N-H), 8.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, 6-H), 7.44 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1 H, 3-H), 7.27 (td, *J* = 8.7, 1.2 Hz, 1 H, 5-H), 7.17 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H, 12-H), 7.09 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1 H, 4-H), 7.02 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1 H, 16-H), 6.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, 15-H), 6.17 (bs, 1 H, N-H), 5.64 (dd, *J* = 10.6, 5.9 Hz, 1 H, 9-H), 5.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 4.61 (quint, *J* = 7.2 Hz, 1 H, 19-H), 3.38 (dd, *J* = 15.2, 5.8 Hz, 1 H, 10-H'), 2.95–3.08 (m, 4 H, 10-H, 17-H), 2.31 (s, 3 H, 1-H), 1.40 (s, 9 H, 23-H), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, 20-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 175.0 (s, C-8), 167.7 (s, C-18), 155.1 (s, C-21), 150.4 (s, C-14), 137.4 (s, C-7), 132.3 (d, C-3), 129.5 (s, C-11), 129.2 (d, C-12), 128.6 (d, C-16), 128.4 (d, C-5), 125.0 (d, C-2), 121.3 (d, C-6), 119.9 (s, C-13), 116.1 (d, C-15), 79.8 (s, C-22), 57.8 (d, C-9), 46.5 (d, C-19), 32.2 (t, C-10), 30.9 (q, C-17), 28.3 (q, C-23), 18.4 (q, C-1), 18.4 (q, C-20).

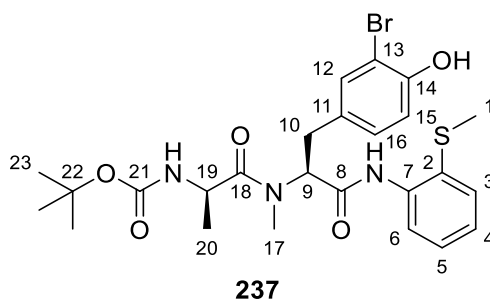
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -51.9$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₆ H ₂₇ N ₂ O ₄ S [M+H] ⁺	463.1686	463.1706

***tert*-Butyl ((*R*)-1-(((*S*)-3-(3-brom-4-hydroxyphenyl)-1-((2-(methylthio)phenyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(methyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbammat (**237**)**

Gemäß **AAV7** wurden 70.0 mg (177 μmol, 1.0 Äq.) **177**, 106 mg (354 μmol, 2.0 Äq.) 2-Brom-4-iodphenol,^[215] 59.1 mg (354 μmol, 2.0 Äq.) AgOAc, 9.8 mg (35 μmol, 0.2 Äq.) (BnO)₂PO₂H und 4.0 mg (18 μmol, 0.1 Äq.) Pd(OAc)₂ bei 65 °C für 3 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, CH₂Cl₂/Et₂O 99:1) gereinigt, wodurch das Produkt **237** (58.9 mg, 104 μmol, 59% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (237) = 0.33 (PE/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.80 (s, 1 H, N-H), 8.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, 6-H), 7.24–7.46 (m, 3 H, 3-H, 5-H, 12-H), 7.06–7.13 (m, 2 H, 4-H, 16-H), 6.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, 15-H), 5.64 (dd, *J* = 10.5, 5.9 Hz, 1 H, 9-H), 5.43 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, N-H), 4.61 (quint, *J* = 7.1 Hz, 1 H, 19-H), 3.39 (dd, *J* = 15.2, 5.9 Hz, 1 H, 10-H'), 2.94–3.05 (m, 4 H, 10-H, 17-H), 2.32 (s, 3 H, 1-H), 1.40 (s, 9 H, 23-H), 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, 20-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 175.0 (s, C-8), 167.7 (s, C-18), 155.1 (s, C-21), 151.3 (s, C-14), 137.4 (s, C-7), 132.3 (d, C-3), 132.0 (s, C-11), 130.1 (d, C-12), 129.5 (d, C-16), 128.4 (d, C-5), 125.0 (d, C-2), 121.3 (d, C-6), 116.1 (d, C-15), 110.0 (s, C-13), 79.9 (s, C-22), 57.7 (d, C-9), 46.6 (d, C-19), 31.2 (t, C-10), 30.9 (q, C-17), 28.3 (q, C-23), 18.5 (q, C-1), 18.5 (q, C-20).

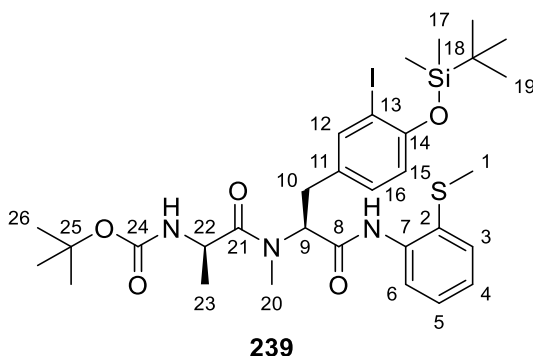
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -50.0$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₅ H ₃₃ BrN ₃ O ₅ S [M+H] ⁺	566.1319	566.1321

***tert*-Butyl ((*R*)-1-(((*S*)-3-(4-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-iodophenyl)-1-((2-(methylthio)phenyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(methyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbamat (**239**)**

Gemäß **AAV7** wurden 100 mg (253 μmol, 1.0 Äq.) **177**, 233 mg (506 μmol, 2.0 Äq.) *tert*-Butyl(2,4-diiodophenoxy)dimethylsilan,^[217] 84.0 mg (506 μmol, 2.0 Äq.) AgOAc, 14.1 mg (51 μmol, 0.2 Äq.) (BnO)₂PO₂H und 5.7 mg (25 μmol, 0.1 Äq.) Pd(OAc)₂ bei 65 °C für 3 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, CH₂Cl₂/Et₂O 99:1) gereinigt, wodurch das Produkt **239** (126 mg, 173 μmol, 69% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (239) = 0.19 (PE/EtOAc 7:3)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.82 (s, 1 H, N-H), 8.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, 6-H), 7.60 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, 12-H), 7.44 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, 3-H), 7.25–7.31 (m, 1 H, 5-H), 7.04–7.11 (m, 2 H, 4-H, 16-H), 6.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, 15-H), 5.65 (dd, *J* = 10.8, 5.7 Hz, 1 H, 9-H), 5.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, N-H), 4.60 (quint, *J* = 7.1 Hz, 1 H, 22-H), 3.36 (dd, *J* = 15.2, 5.6 Hz, 1 H, 10-H'), 2.94–3.05 (m, 4 H, 10-H, 20-H), 2.31 (s, 3 H, 1-H), 1.40 (s, 9 H, 26-H), 1.04 (s, 9 H, 19-H), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, 23-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 174.8 (s, C-8), 167.8 (s, C-21), 155.0 (s, C-24), 154.1 (s, C-14), 139.4 (d, C-12), 137.5 (d, C-3), 132.4 (d, C-3), 131.0 (s, C-11), 129.6 (d, C-16), 128.5 (d, C-5), 126.7 (s, C-2), 124.9 (d, C-4), 121.1 (d, C-6), 118.4 (d, C-15), 90.4 (s, C-13), 79.6 (s, C-25), 57.7 (d, C-9), 46.5 (d, C-22), 31.7 (t, C-10), 30.8 (q, C-20), 28.3 (q, C-26), 25.8 (q, C-19), 18.5 (q, C-23), 18.3 (q, C-1), –4.1 (q, C-17).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -34.7$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

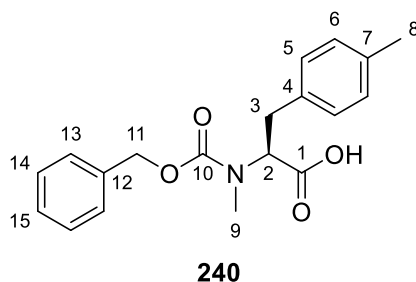
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₁ H ₄₇ IN ₃ O ₅ SSi [M+H] ⁺	728.2045	728.2051

(*S*)-2-(((Benzyloxy)carbonyl)(methyl)amino)-3-(*p*-tolyl)propansäure (240**)**

Zu einer Lösung von 70.0 mg (156 μmol, 1.0 Äq.) **197** in 1.5 mL abs. MeCN wurden 3.8 mg (31 μmol, 0.2 Äq.) 4-DMAP sowie 108 μL (468 μmol, 3.0 Äq.) Di-*tert*-butyl dicarbonat (Boc₂O) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde über eine kurze Säule gereinigt (SiO₂, PE/EtOAc

85:15) und direkt im nächsten Schritt umgesetzt. Dafür wurde dieser in 1.0 mL THF gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit einer Lösung von 14.9 mg (624 µmol, 4.0 Äq.) LiOH in 0.5 mL H₂O sowie 161 µL (1.56 mmol, 10 Äq., 33 w% in H₂O) H₂O₂ versetzt. Die Reaktionslösung wurde innerhalb von 6 h auf Raumtemperatur erwärmt und durch Zugabe von ges. Na₂SO₃-Lösung gequenchet. Die Lösung wurde mit 1 M HCl auf pH 2 gebracht und mit EtOAc (x3) extrahiert. Die vereinigte org. Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO₂, PE/EtOAc 7:3 + 1% AcOH), wodurch die freie Säure **240** (45.0 mg, 137 µmol, 88% d. Th.) als oranges Öl erhalten wurde.

R_f (240) = 0.25 (PE/EtOAc 7:3 + 1% AcOH)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.71 (bs, 1 H, O-H), 6.96–7.37 (m, 9 H, C-5, C-6, C-13, C-14, C-15), 4.99–5.16 (m, 2 H, 11-H), 4.94 und 4.86 (Rotamere, dd, *J* = 10.9, 4.9 Hz, dd, *J* = 10.7, 4.3 Hz, 1 H, 2-H), 3.33 und 3.27 (Rotamere, dd, *J* = 14.6, 4.8 Hz, dd, *J* = 14.7, 4.5 Hz, 1 H, 3-H'), 3.05 und 2.97 (Rotamere, dd, *J* = 14.4, 11.3 Hz, dd, *J* = 14.1, 11.4 Hz, 1 H, 3-H), 2.85 und 2.80 (Rotamere, s, s, 3 H, 9-H), 2.31 (s, 3 H, 8-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 176.1 und 176.2 (Rotamere, s, C-1), 156.0 und 156.9 (Rotamere, s, C-10), 136.3 und 136.4 (Rotamere, s, C-7), 136.2 und 136.2 (Rotamere, s, C-12), 133.7 (s, C-4), 129.2 und 129.3 (Rotamere, d, C-6), 128.6 (d, C-14), 128.4 (d, C-13), 127.9 und 128.0 (Rotamere, d, C-5), 127.8 (d, C-15), 67.4 und 67.6 (Rotamere, t, C-11), 60.4 und 60.8 (Rotamere, d, C-2), 34.2 und 34.6 (Rotamere, t, C-3), 32.1 und 32.2 (Rotamere, q, C-9), 21.0 (q, C-9).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -45.7$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

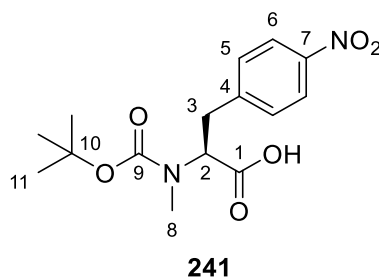
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₉ H ₂₂ NO ₄ [M+H] ⁺	328.1543	328.1554

(S)-2-((tert-Butoxycarbonyl)(methyl)amino)-3-(4-nitrophenyl)propansäure (241)

Zu einer Lösung von 160 mg (359 µmol, 1.0 Äq.) **200** in 2.5 mL abs. MeCN wurden 8.8 mg (72 µmol, 0.2 Äq.) 4-DMAP sowie 334 µL (1.44 mmol, 4.0 Äq.) Di-*tert*-butyl dicarbonat (Boc₂O) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde über eine kurze Säule gereinigt (SiO₂, PE/EtOAc 85:15) und direkt im nächsten Schritt umgesetzt. Dafür wurde dieser in 1.5 mL THF gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit einer Lösung von 34.4 mg (1.44 mmol, 4.0 Äq.) LiOH in 1.5 mL H₂O sowie 333 µL (3.59 mmol, 10 Äq., 33 w% in H₂O) H₂O₂ versetzt. Die Reaktionslösung wurde innerhalb von 6 h auf Raumtemperatur erwärmt und durch Zugabe von ges. Na₂SO₃-Lösung gequenchet. Die Lösung wurde mit 1 M HCl auf pH 2 gebracht und mit CH₂Cl₂ (x3) extrahiert. Die vereinigte org. Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand

wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO₂, PE/EtOAc 6:4 + 1% AcOH), wodurch die freie Säure **241** (106 mg, 327 μmol, 91% d. Th.) als oranges Öl erhalten wurde.

R_f (**241**) = 0.30 (PE/EtOAc 1:1 + 1% AcOH)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.08 (bs, 1 H, O-H), 8.13–8.21 (m, 2 H, 6-H), 7.34–7.44 (m, 2 H, 5-H), 4.90 und 4.61 (Rotamere, dd, $J = 10.6, 5.2$ Hz, dd, $J = 9.9, 3.6$ Hz, 1 H, 2-H), 3.38–3.48 (m, 1 H, 3-H'), 3.24 und 3.18 (Rotamere, dd, $J = 14.2, 11.0$ Hz, dd, $J = 13.6, 11.0$ Hz, 1 H, 3-H), 2.77 und 2.73 (Rotamere, s, s, 3 H, 8-H), 1.40 und 1.37 (Rotamere, s, s, 9 H, 11-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 175.4 und 175.4 (Rotamere, s, C-1), 154.7 und 156.1 (Rotamere, s, C-9), 146.9 (s, C-7), 145.1 und 145.2 (Rotamere, s, C-4), 129.8 und 129.9 (Rotamere, d, C-5), 123.7 und 123.8 (Rotamere, d, C-6), 81.1 und 81.3 (Rotamere, s, C-10), 59.9 und 61.0 (Rotamere, d, C-2), 34.6 und 35.2 (Rotamere, t, C-3), 32.9 (q, C-8), 28.2 (q, C-11).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -72.3$ [CHCl₃, c = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₅ H ₂₁ N ₂ O ₆ [M+H] ⁺	325.1394	325.1399

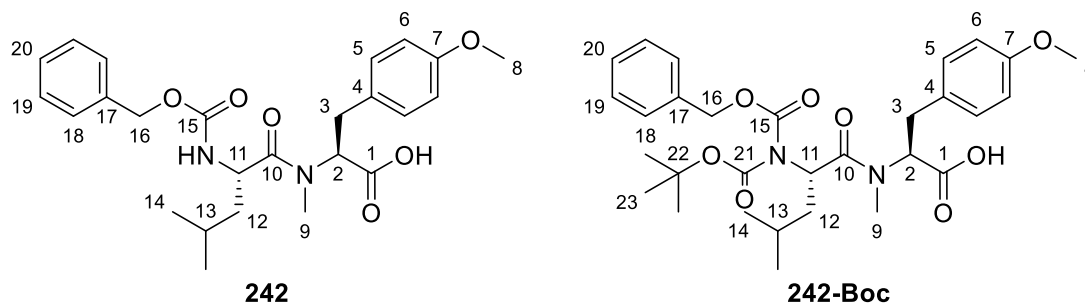
(S)-2-((S)-2-(((Benzyloxy)carbonyl)amino)-N,4-dimethylpentanamido)-3-(4-methoxyphenyl)propansäure (242)

Zu einer Lösung von 125 mg (216 μmol, 1.0 Äq.) **218** in 1.4 mL abs. MeCN wurden 5.3 mg (43 μmol, 0.2 Äq.) 4-DMAP sowie 201 μL (865 μmol, 4.0 Äq.) Di-*tert*-butyl dicarbonat (Boc₂O) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde über eine kurze Säule gereinigt (SiO₂, PE/EtOAc 85:15) und direkt im nächsten Schritt umgesetzt. Dafür wurde dieser in 1.0 mL THF gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit einer Lösung von 20.7 mg (865 μmol, 4.0 Äq.) LiOH in 0.4 mL H₂O sowie 201 μL (2.16 mmol, 10 Äq., 33 w% in H₂O) H₂O₂ versetzt. Die Reaktionslösung wurde innerhalb von 6 h auf Raumtemperatur erwärmt und durch Zugabe von ges. Na₂SO₃-Lösung gequenchet. Die Lösung wurde mit 1 M HCl auf pH 2 gebracht und mit CH₂Cl₂ (x3) extrahiert. Die vereinigte org. Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO₂, PE/EtOAc 6:4 + 1% AcOH), wodurch die freie Säure **242** (65.0 mg, 142 μmol, 66% d. Th.) als farbloses Öl sowie die Cbz/Boc-geschützte Verbindung **242-Boc** (31 mg, 56 μmol, 27%) als farbloses Öl erhalten wurden. Verbindung **242-Boc** wurde erneut in 0.5 mL CH₂Cl₂ gelöst und bei 0 °C mit 20.8 μL (269 μmol, 5 Äq.) TFA versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO₂, CH₂Cl₂/Et₂O), wodurch

die Verbindung **242** (24.0 mg, 53 μ mol, 24%) als farbloses Öl erhalten wurde, wodurch die Gesamtausbeute auf 90% (89.0 mg, 195 μ mol) gesteigert wurde.

R_f (**242**) = 0.24 (PE/EtOAc 1:1 + 1% AcOH)

R_f (**242-Boc**) = 0.34 (PE/EtOAc 1:1 + 1% AcOH)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 7.28–7.38 (m, 5 H, 18-H, 19-H, 20-H), 7.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H, 5-H), 6.84 und 6.79 (Rotamere, d, $J = 8.5$ Hz, d, $J = 8.5$ Hz, 2 H, 6-H), 5.82 und 5.60 (Rotamere, bs, bs, 1 H, N-H), 4.77–5.15 (m, 3 H, 1-H, 16-H), 4.61 und 4.36 (Rotamere, td, $J = 9.6, 4.1$ Hz, bs, 1 H, 11-H), 3.77 und 3.73 (Rotamere, s, s, 3 H, 8-H), 3.26–3.34 (m, 1 H, 3-H'), 3.00 (dd, $J = 14.7, 10.9$ Hz, 1 H, 3-H), 2.96 und 2.91 (Rotamere, s, s, 3 H, 9-H), 1.64–1.74 (m, 1 H, 13-H), 1.31–1.49 (m, 2 H, 12-H), 0.94 und 0.70 (Rotamere, d, $J = 6.6$ Hz, d, $J = 6.6$ Hz, 3 H, 14-H), 0.90 und 0.68 (Rotamere, d, $J = 6.6$ Hz, d, $J = 6.6$ Hz, 3 H, 14-H').

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 173.8 und 174.0 (Rotamere, s, C-10), 171.2 (s, C-1), 158.5 und 158.8 (Rotamere, s, C-7), 156.1 und 157.0 (Rotamere, s, C-15), 135.7 und 136.4 (Rotamere, s, C-17), 130.3 und 129.8 (Rotamere, s, C-4), 128.6 (d, C-5), 128.5 (d, C-18), 128.0 (d, C-20), 127.9 (d, C-19), 113.9 und 114.5 (Rotamere, d, C-6), 66.8 und 67.5 (Rotamere, t, C-16), 59.5 und 62.3 (Rotamere, d, C-2), 55.1 und 55.2 (Rotamere, q, C-8), 48.5 und 49.4 (Rotamere, d, C-11), 41.9 (t, C-12), 39.9 (q, C-9), 33.4 und 33.9 (Rotamere, t, C-3), 24.4 und 24.5 (Rotamere, d, C-13), 23.1 und 23.3 (Rotamere, q, C-14'), 20.8 und 21.6 (Rotamere, q, C-14).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -54.4$ [CHCl_3 , **242**, $c = 1.00$]

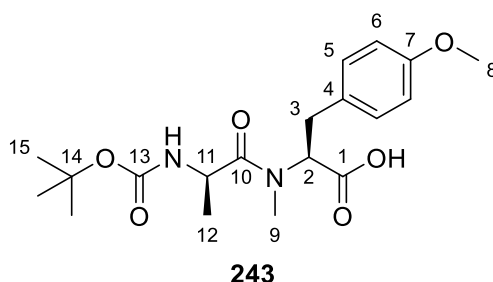
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_6$ [M+H] ⁺	457.2333	457.2340

(S)-2-((R)-2-((tert-Butoxycarbonyl)amino)-N-methylpropanamido)-3-(4-methoxyphenyl)propanoic acid (**243**)

Zu einer Lösung von 40.0 mg (80 μ mol, 1.0 Äq.) **225** in 1.0 mL abs. MeCN wurden 1.9 mg (16 μ mol, 0.2 Äq.) 4-DMAP sowie 74 μ L (319 μ mol, 4.0 Äq.) Di-*tert*-butyl dicarbonat (Boc_2O) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde über eine kurze Säule gereinigt (SiO_2 , PE/EtOAc 7:3) und direkt im nächsten Schritt umgesetzt. Dafür wurde dieser in 1.0 mL THF gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit einer Lösung von 7.6 mg (319 μ mol, 4.0 Äq.) LiOH in 0.5 mL H_2O sowie 74 μ L (797 μ mol, 10 Äq., 33 w% in H_2O) H_2O_2 versetzt. Die Reaktionslösung wurde innerhalb von 3 h auf Raumtemperatur erwärmt und durch Zugabe von ges. Na_2SO_3 -Lösung gequenchet. Die Lösung wurde

mit 1 M HCl auf pH 2 gebracht und mit CH₂Cl₂ (x3) extrahiert. Die vereinigte org. Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt (auf ca. 0.5 mL). Um möglicherweise gebildetes doppelt Boc-geschütztes Produkt zu entschützen (vgl. **242-Boc**) wurde die Lösung auf 0 °C gekühlt und mit 12 µL (159 µmol, 2 Äq.) TFA versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 5 min bei Raumtemperatur gerührt und das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO₂, PE/EtOAc 1:1 + 1% AcOH), wodurch die freie Säure **243** (28.1 mg, 74 µmol, 93% d. Th.) als weißer Feststoff erhalten wurde.

R_f (243) = 0.22 (PE/EtOAc 1:1 + 1% AcOH)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.10 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H, 5-H), 6.81 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H, 6-H), 5.51 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H, N-H), 5.21 (dd, *J* = 11.2, 4.5 Hz, 1 H, 2-H), 4.51 (quint, *J* = 7.1 Hz, 1 H, 11-H), 3.77 (s, 3 H, 8-H), 3.36 (dd, *J* = 14.7, 4.6 Hz, 1 H, 3-H'), 3.01 (dd, *J* = 14.4, 11.7 Hz, 1 H, 3-H), 2.88 (s, 3 H, 9-H), 1.43 (s, 9 H, 15-H), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, 12-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 174.2 (s, C-1), 173.7 (s, C-10), 158.5 (s, C-7), 155.3 (s, C-13), 129.7 (d, C-5), 128.4 (s, C-4), 114.0 (d, C-6), 79.8 (s, C-14), 59.0 (d, C-2), 55.3 (q, C-8), 46.5 (d, C-11), 33.6 (t, C-3), 33.0 (q, C-9), 28.3 (q, C-15), 18.1 (q, C-12).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -32.8$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

Schmelzpunkt: 148–150 °C

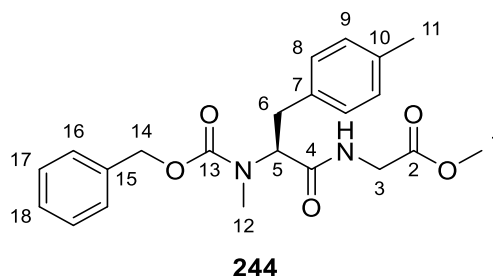
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₉ H ₂₉ N ₂ O ₆ [M+H] ⁺	381.2020	381.2031

Methyl (S)-(2-(((benzyloxy)carbonyl)(methyl)amino)-3-(*p*-tolyl)propanoyl)glycinat (**244**)

Eine Lösung von 28.0 mg (86 µmol, 1.0 Äq.) **240** in 1.0 mL abs. DMF wurde bei 0 °C mit 16.1 mg (128 µmol, 1.5 Äq.) Glycinmethylester-Hydrochlorid, 19.7 mg (128 µmol, 1.5 Äq.) HOBt, 24.6 mg (128 µmol, 1.5 Äq.) EDC·HCl und 23.5 µL (214 µmol, 2.5 Äq.) NMM versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde in EtOAc aufgenommen, mit 1 M KHSO₄- (x2), ges. NaHCO₃- (x1) und ges. NaCl-Lösung (x1) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO₂, PE/EtOAc 7:3), wodurch das Dipeptid **244** (30.2 mg, 76 µmol, 89% d. Th., 99% ee) als farbloses Öl erhalten wurde.

Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurde mittels HPLC-Analyse durchgeführt (siehe Anhang).

R_f (244) = 0.23 (PE/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 6.98–7.36 (m, 9 H, 8-H, 9-H, 16-H, 17-H, 18-H), 6.59 und 6.28 (Rotamere, bs, bs, 1 H, N-H), 4.80–5.17 (m, 3 H, 5-H, 14-H), 4.12 und 4.04 (Rotamere, dd, $J = 18.1, 5.8$ Hz, bs, 1 H, 3-H'), 3.89 (dd, $J = 18.0, 4.7$ Hz, 1 H, 3-H), 3.73 (s, 3 H, 1-H), 3.31 (dd, $J = 14.5, 6.0$ Hz, 1 H, 6-H'), 2.96 (dd, $J = 14.3, 9.6$ Hz, 1 H, 6-H), 2.87 (s, 3 H, 12-H), 2.30 (s, 3 H, 11-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 170.6 (s, C-2), 170.0 und 170.3 (Rotamere, s, C-4), 156.0 und 157.3 (Rotamere, s, C-13), 136.1 und 136.4 (Rotamere, s, C-15), 133.9 und 134.2 (Rotamere, s, C-7), 129.2 (d, C-9), 128.8 (d, C-17), 128.4 (d, C-8), 128.0 und 128.2 (Rotamere, d, C-18), 127.6 (d, C-16), 67.5 und 67.7 (Rotamere, t, C-14), 60.0 und 61.1 (Rotamere, d, C-5), 52.3 (q, C-1), 41.1 (t, C-3), 33.4 und 33.7 (Rotamere, t, C-6), 30.5 und 31.2 (Rotamere, q, C-12), 21.0 (q, C-11).

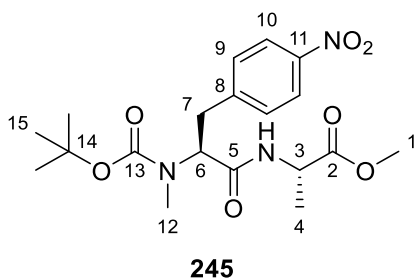
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -73.5$ [CHCl₃, $c = 1.00$]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₂ H ₂₇ N ₂ O ₅ [M+H] ⁺	399.1914	399.1921

Methyl ((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino)-3-(4-nitrophenyl)propanoyl)-L-alaninat (245)

Eine Lösung von 55 mg (170 μmol, 1.0 Äq.) **241** in 1.1 mL abs. DMF wurde bei 0 °C mit 32.6 μL (187 μmol, 1.1 Äq.) Diisopropylethylamin (DIPEA) und 79.0 mg (178 μmol, 1.05 Äq.) (Benzotriazol-1-yloxy)-tris-(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphat (BOP) versetzt. Nach Rühren für 30 min bei 0 °C wurden 33.1 mg (237 μmol, 1.4 Äq.) L-Alaninmethylester-hydrochlorid sowie weitere 38.5 μL (220 μmol, 1.3 Äq.) DIPEA zugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und mit 10%-iger wässriger Zitronensäure-Lösung abgequencht. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (x2) extrahiert, die vereinigte org. Phase wurde mit ges. NaHCO₃- und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO₂, CH₂Cl₂/Et₂O 9:1), wodurch das Dipeptid **245** (65.0 mg, 159 μmol, 94% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (245) = 0.21 (CH₂Cl₂/Et₂O 9:1)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , 373 K): 8.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H, 10-H), 7.96 (d, $J = 5.3$ Hz, 1 H, N-H), 7.53 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H, 9-H), 4.85 (bs, 1 H, 6-H), 4.37 (quint, $J = 7.2$ Hz, 1 H, 3-H), 3.65 (s, 3 H, 1-H), 3.32 (dd, $J = 14.3, 5.2$ Hz, 1 H, 7-H'), 3.08 (dd, $J = 14.3, 10.2$ Hz, 1 H, 7-H), 2.74 (s, 3 H, 12-H), 1.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H, 4-H), 1.30 (s, 9 H, 15-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6 , 373 K): 172.1 (s, C-2), 169.0 (s, C-5), 154.4 (s, C-13), 146.1 (s, C-11), 146.0 (s, C-8), 129.8 (d, C-9), 122.5 (d, C-10), 78.8 (s, C-14), 58.8 (d, C-6), 51.2 (q, C-1), 47.4 (d, C-3), 34.0 (t, C-7), 30.3 (q, C-12), 27.4 (q, C-15), 16.4 (q, C-4).

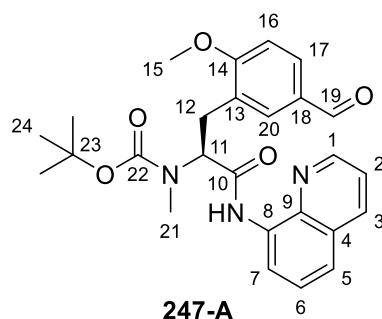
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -77.8$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	410.1922	410.1930

***tert*-Butyl (S)-(3-(5-formyl-2-methoxyphenyl)-1-oxo-1-(chinolin-8-ylamino)propan-2-yl)(methyl)carbammat (247-A)**

Gemäß **AAV7** wurden 450 mg (1.37 mmol, 1.0 Äq.) **171**, 716 mg (2.73 mmol, 2.0 Äq.) 3-Iod-4-methoxybenzaldehyd^[204,220] (**246-A**), 456 mg (2.73 mmol, 2.0 Äq.) AgOAc, 76.0 mg (273 μmol , 0.2 Äq.) $(\text{BnO})_2\text{PO}_2\text{H}$ und 30.7 mg (137 μmol , 0.1 Äq.) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ bei 55 °C für 4 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , $\text{CHCl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 95:5) gereinigt, wodurch das Produkt **247-A** (382 mg, 823 μmol , 60% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (247-A) = 0.34 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 9:1)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 10.4 und 10.3 (Rotamere, s, s, 1 H, N-H), 9.88 (s, 1 H, 19-H), 8.71–8.81 (m, 2 H, 1-H, 7-H), 8.10–8.19 (m, 1 H, 3-H), 7.71–7.83 (m, 2 H, 17-H, 20-H), 7.48–7.59 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 7.39–7.47 (m, 1 H, 2-H), 6.95–7.02 (m, 1 H, 16-H), 5.51 und 5.22 (Rotamere, dd, $J = 9.9, 4.5$ Hz, dd, $J = 9.8, 4.2$ Hz, 1 H, 11-H), 3.97 (s, 3 H, 15-H), 3.60 und 3.54 (Rotamere, dd, $J = 14.3, 4.4$ Hz, dd, $J = 14.3, 4.3$ Hz, 1 H, 12-H'), 3.20 und 3.15 (Rotamere, dd, $J = 14.0, 10.6$ Hz, dd, $J = 14.0, 11.1$ Hz, 1 H, 12-H), 2.91 und 2.87 (Rotamere, s, s, 3 H, 21-H), 1.39 und 1.37 (Rotamere, s, s, 9 H, 24-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 190.9 und 190.8 (Rotamere, s, C-19), 169.5 und 169.0 (Rotamere, s, C-10), 162.9 und 162.7 (Rotamere, s, C-14), 156.1 und 155.0 (Rotamere, s, C-22), 148.3 (d, C-1), 138.5 und 138.4 (Rotamere, s, C-9), 136.2 und 136.1 (Rotamere, d, C-3), 134.3 und 134.2 (Rotamere, s, C-8), 132.3 und 132.1 (Rotamere, d, C-20), 131.1 (d, C-17), 129.7 und 129.5 (Rotamere, s, C-18), 127.9 (s, C-4), 127.4 (s, C-13), 127.3 (d, C-6), 121.7 und 121.7 (Rotamere, d, C-5), 121.6 (d, C-2) 116.2 (d, C-7), 110.1 (d, C-16), 80.7 und 80.3 (Rotamere, s, C-23), 60.4 und 58.6 (Rotamere, d, C-11), 55.9 und 55.8 (Rotamere, q, C-15), 31.1 (q, C-21), 28.9 (q, C-24), 28.1 und 28.0 (Rotamere, t, C-12).

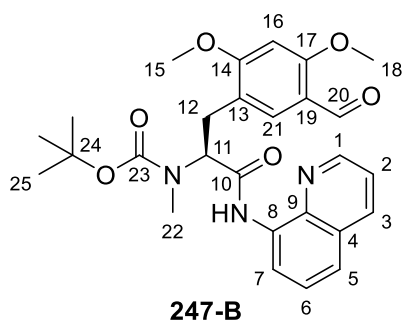
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -46.0$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_5[\text{M}+\text{H}]^+$	464.2180	464.2197

tert-Butyl (S)-(3-(5-formyl-2,4-dimethoxyphenyl)-1-oxo-1-(chinolin-8-ylamino)propan-2-yl)(methyl)carbamat (247-B)

Gemäß **AAV7** wurden 450 mg (1.37 mmol, 1.0 Äq.) **171**, 798 mg (2.73 mmol, 2.0 Äq.) 5-Iod-2,4-dimethoxybenzaldehyd^[204,221] (**246-B**), 456 mg (2.73 mmol, 2.0 Äq.) AgOAc, 76.0 mg (273 μmol , 0.2 Äq.) $(\text{BnO})_2\text{PO}_2\text{H}$ und 30.7 mg (137 μmol , 0.1 Äq.) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ bei 80 °C für 4 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , $\text{CHCl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 95:5) gereinigt, wodurch das Produkt **247-B** (304 mg, 615 μmol , 45% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (**247-B**) = 0.16 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 95:5)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): 10.25–10.44 (m, 2 H, N-H, 20-H), 8.72–8.80 (m, 2 H, 1-H, 7-H), 8.11–8.17 (m, 1 H, 3-H), 7.72 und 7.65 (Rotamere, bs, bs, 1 H, 16-H), 7.48–7.57 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 7.40–7.47 (m, 1 H, 2-H), 6.42 (bs, 1 H, 21-H), 5.45 und 5.17 (Rotamere, dd, $J = 10.0, 3.7$ Hz, dd, $J = 9.9, 4.0$ Hz, 1 H, 11-H), 3.91–4.02 (m, 6 H, 15-H, 18-H), 3.53 und 3.38 (Rotamere, dd, $J = 13.9, 3.8$ Hz, dd, $J = 14.4, 4.2$ Hz, 1 H, 12-H'), 3.17 und 2.95 (Rotamere, dd, $J = 14.2, 11.0$ Hz, dd, 13.5, 11.6 Hz, 1 H, 12-H), 2.87 (s, 3 H, 22-H), 1.40 und 1.39 (Rotamere, s, s, 9 H, 25-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3): 188.1 und 188.0 (Rotamere, s, C-20), 169.7 und 169.20 (Rotamere, s, C-10), 164.4 und 164.1 (Rotamere, s, C-17), 163.2 und 163.1 (Rotamere, s, C-14), 156.2 und 155.0 (Rotamere, s, C-23), 148.3 (d, C-1), 138.4 (s, C-9), 136.2 (d, C-3), 134.2 (s, C-8), 130.8 (d, C-21), 127.9 (s, C-4), 127.2 (d, C-6), 121.6 und 121.5 (Rotamere, d, C-5), 119.2 und 119.0 (Rotamere, s, C-13), 116.2 (d, C-7), 94.1 (d, C-16), 80.6 und 80.1 (Rotamere, s, C-24), 60.5 und 58.8 (Rotamere, d, C-11), 55.8 (q, C-15), 55.8 (q, C-18), 31.1 (q, C-22), 28.4 und 28.1 (Rotamere, t, C-12), 28.1 (q, C-24).

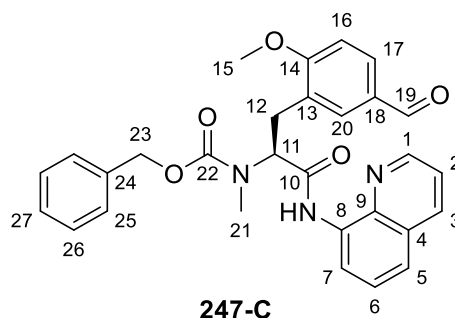
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -49.7$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_6[\text{M}+\text{H}]^+$	494.2286	494.2291

Benzyl (S)-(3-(5-formyl-2-methoxyphenyl)-1-oxo-1-(chinolin-8-ylamino)propan-2-yl)(methyl)carbamat (247-C)

Gemäß **AAV7** wurden 300 mg (825 μ mol, 1.0 Äq.) **169**, 433 mg (1.65 mmol, 2.0 Äq.) 3-Iod-4-methoxybenzaldehyd^[204,220] (**246-A**), 276 mg (1.65 mmol, 2.0 Äq.) AgOAc, 45.9 mg (165 μ mol, 0.2 Äq.) (BnO)₂PO₂H und 18.5 mg (83 μ mol, 0.1 Äq.) Pd(OAc)₂ bei 50 °C für 4 Tage umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, PE/EtOAc 7:3) gereinigt, wodurch das Produkt **247-C** (248 mg, 499 μ mol, 61% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (**247-C**) = 0.31 (PE/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 10.34 (s, 1 H, N-H), 9.82 (s, 1 H, 19-H), 8.69–8.78 (m, 2 H, 1-H, 7-H), 8.16 (dd, *J* = 7.7, 3.1 Hz, 1 H, 3-H), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, C-17), 7.71 (d, *J* = 12.2 Hz, 1 H, 20-H), 7.50–7.57 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 7.41–7.47 (m, 1 H, 2-H), 7.21–7.29 (m, 5 H, 25-H, 26-H, 27-H), 6.95 und 6.85 (Rotamere, d, *J* = 8.3 Hz, d, *J* = 8.6 Hz, 1 H, 16-H), 5.54 und 5.34 (Rotamere, dd, *J* = 10.0, 5.0 Hz, dd, *J* = 10.0, 4.6 Hz, 1 H, 11-H), 4.98–5.15 (m, 2 H, 23-H), 3.96 und 3.71 (Rotamere, s, s, 3 H, 15-H), 3.58 (ddd, *J* = 20.3, 14.5, 5.2 Hz, 1 H, 12-H'), 3.16 (ddd, *J* = 14.2, 9.3, 9.3 Hz, 1 H, 12-H), 3.00 (s, 3 H, 21-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 190.8 und 190.7 (Rotamere, s, C-19), 168.9 und 168.4 (Rotamere, s, C-10), 162.9 und 162.6 (Rotamere, s, C-14), 156.9 und 155.9 (Rotamere, s, C-22), 148.4 (d, C-1), 138.4 und 138.4 (Rotamere, s, C-9), 136.5 (s, C-24), 136.2 und 136.1 (Rotamere, d, C-3), 134.1 und 133.9 (Rotamere, s, C-8), 132.3 und 132.1 (Rotamere, d, C-20), 131.2 und 131.0 (Rotamere, d, C-17), 129.6 und 129.4 (Rotamere, s, C-18), 128.3 (d, C-26), 127.9 (s, C-4), 127.8 (d, C-25), 127.5 (d, C-27), 127.1 (d, C-6), 126.8 (s, C-13), 121.8 und 121.7 (Rotamere, d, C-5), 121.6 und 121.5 (Rotamere, d, C-2), 116.4 und 116.3 (Rotamere, d, C-7), 110.3 und 110.2 (Rotamere, d, C-16), 67.6 und 67.3 (Rotamere, t, C-23), 60.0 und 59.5 (Rotamere, d, C-11), 55.8 und 55.5 (Rotamere, q, C-15), 31.5 und 30.9 (Rotamere, q, C-21), 29.4 und 29.3 (Rotamere, t, C-12).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -41.0$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

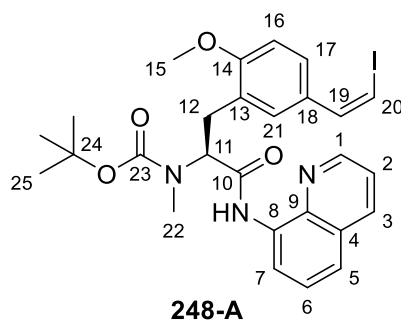
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₉ H ₂₈ N ₃ O ₅ [M+H] ⁺	498.2023	498.2060

tert-Butyl (S,Z)-(3-(5-(2-iodovinyl)-2-methoxyphenyl)-1-oxo-1-(chinolin-8-ylamino)propan-2-yl)(methyl)carbamat (248-A)

Zu einer Suspension von 256 mg (483 μ mol, 1.35 Äq.) (Iodmethyl)triphenylphosphoniumiodid in 2.7 mL abs. THF wurde tropfenweise 466 μ L (466 μ mol, 1.3 Äq., 1.0 M in THF) NaHMDS bei Raumtemperatur zugegeben. Die erhaltene orange Lösung wurde für 20 min bei Raumtemperatur gerührt, dann auf –78 °C gekühlt und mit einer Lösung von 166 mg (358 μ mol, 1.0 Äq.) **247-A** und

312 μL (1.79 mmol, 5.0 Äq.) HMPA in 1.8 mL abs. THF versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 8 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und anschließend über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde ges. NaHCO_3 -Lösung zugegeben, mit Et_2O verdünnt, über Celite filtriert und mehrmals mit Et_2O nachgewaschen. Das zweiphasige Filtrat wurde getrennt und die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO_2 , PE/EtOAc 6:4), wodurch das Produkt **248-A** (191 mg, 326 μmol , 91% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (**248-A**) = 0.52 (PE/EtOAc 1:1)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 10.41 und 10.33 (Rotamere, s, s, 1 H, N-H), 8.74–8.80 (m, 2 H, 1-H, 7-H), 8.12–8.17 (m, 1 H, 3-H), 7.60 und 7.58 (Rotamere, d, $J = 8.4$ Hz, d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 17-H), 7.47–7.56 (m, 3 H, 5-H, 6-H, 21-H), 7.44 (dd, $J = 8.0, 3.9$ Hz, 1 H, 2-H), 7.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, 19-H), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, 16-H), 6.41 und 6.38 (Rotamere, d, $J = 8.5$ Hz, d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, 20-H), 5.48 und 5.19 (Rotamere, dd, $J = 10.1, 5.0$ Hz, dd, $J = 9.8, 3.8$ Hz, 1 H, 11-H), 3.90 (s, 3 H, 15-H), 3.55 (dd, $J = 14.0, 4.6$ Hz, 1 H, 12-H'), 3.10 (dd, $J = 13.9, 10.1$ Hz, 1 H, 12-H), 2.92 und 2.90 (Rotamere, s, s, 3 H, 22-H), 1.40 und 1.36 (Rotamere, s, s, 9 H, 25-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 169.4 (s, C-23), 157.8 (s, C-14), 155.1 (s, C-23), 148.3 (d, C-1), 138.5 (s, C-9), 137.9 und 137.7 (Rotamere, d, C-19), 136.2 und 136.1 (Rotamere, d, C-3), 134.4 (s, C-8), 131.4 und 131.0 (Rotamere, d, C-21), 129.0 (s, C-4), 128.2 und 127.3 (Rotamere, d, C-17), 126.2 (s, C-18), 121.6 (d, C-5), 121.6 (d, C-2), 116.2 (d, C-7), 109.7 und 109.6 (Rotamere, d, C-16), 80.4 und 80.1 (Rotamere, q, C-24), 76.3 (d, C-20), 60.9 (d, C-11), 55.5 und 55.4 (Rotamere, q, C-15), 31.3 8q, C-22), 29.2 und 29.1 (Rotamere, t, C-12), 28.3 und 28.1 (Rotamere, q, C-25).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -13.8$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

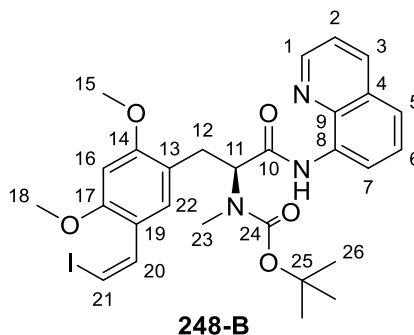
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4[\text{M}+\text{H}]^+$	588.1354	588.1359

tert-Butyl (S,Z)-(3-(5-(2-iodovinyl)-2,4-dimethoxyphenyl)-1-oxo-1-(chinolin-8-ylamino)propan-2-yl)(methyl)carbammat (248-B)

Zu einer Suspension von 156 mg (294 μmol , 1.45 Äq.) (Iodmethyl)triphenylphosphonium iodid in 1.4 mL abs. THF wurde tropfenweise 284 μL (284 μmol , 1.4 Äq., 1.0 M in THF) NaHMDS bei Raumtemperatur zugegeben. Die erhaltene orange Lösung wurde für 20 min bei Raumtemperatur gerührt, dann auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und mit einer Lösung von 100 mg (203 μmol , 1.0 Äq.) **247-B** und 176 μL (1.01 mmol, 5.0 Äq.) HMPA in 0.92 mL abs. THF versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 8 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und anschließend über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde ges.

NaHCO₃-Lösung zugegeben, mit Et₂O verdünnt, über Celite filtriert und mehrmals mit Et₂O nachgewaschen. Das zweiphasige Filtrat wurde getrennt und die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO₂, PE/EtOAc 6:4), wodurch das Produkt **248-B** (116 mg, 188 µmol, 93% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (248-B) = 0.55 (PE/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 10.40 und 10.31 (Rotamere, s, s, 1 H, N-H), 8.74–8.81 (m, 2 H, 1-H, 7-H), 8.12–8.17 (m, 1 H, 3-H), 7.66 (s, 1 H, 22-H), 7.48–7.54 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 7.44 (dd, *J* = 8.0, 3.9 Hz, 1 H, 2-H), 7.28–7.35 (m, 1 H, 20-H), 6.37–6.47 (m, 2 H, 21-H, 16-H), 5.48 und 5.14 (Rotamere, dd, *J* = 9.9, 4.9 Hz, dd, *J* = 9.9, 4.6 Hz, 1 H, 11-H), 3.92 und 3.90 (Rotamere, s, s, 3 H, 18-H), 3.84 und 3.83 (Rotamere, s, s, 3 H, 15-H), 3.54 und 3.48 (Rotamere, dd, *J* = 14.0, 4.6 Hz, dd, *J* = 14.0, 4.9 Hz, 1 H, 12-H'), 3.10 (dd, *J* = 14.3, 10.2 Hz, 1 H, 12-H), 2.95 und 2.92 (Rotamere, s, s, 3 H, 23-H), 1.40 und 1.39 (Rotamere, s, s, 9 H, 26-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 169.6 (s, C-10), 158.8 (d, C-14), 157.1 (d, C-17), 155.1 (s, C-24), 148.2 (d, C-1), 138.5 (s, C-9), 136.2 (d, C-3), 134.4 (s, C-8), 134.0 (d, C-20), 130.8 und 130.4 (Rotamere, d, C-22), 127.9 (s, C-4), 127.3 (d, C-6), 121.6 (d, C-5), 121.5 (d, C-2), 117.9 (s, C-19), 117.3 (s, C-13), 116.2 (d, C-7), 94.7 und 94.5 (Rotamere, d, C-16), 80.4 (s, C-25), 79.1 (d, C-21), 61.1 und 59.1 (Rotamere, d, C-11), 55.8 (q, C-15), 55.5 und 55.4 (Rotamere, q, C-18), 31.2 (q, C-23), 28.6 und 28.3 (t, C-12), 28.2 (q, C-26).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +1.0$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

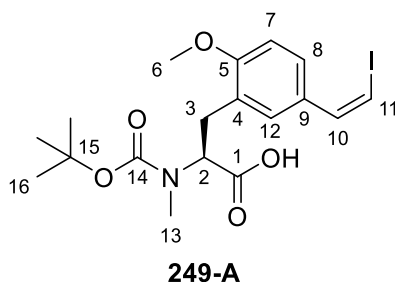
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₈ H ₃₂ I ₂ N ₃ O ₅ [M]	617.1387	617.1387

(*S,Z*)-(2-((*tert*-Butoxycarbonyl)(methyl)amino)-3-(5-(2-iodovinyl)-2-methoxyphenyl)propansäure (249-A)

Zu einer Lösung von 86.0 mg (146 µmol, 1.0 Äq.) **248-A** in 1.5 mL abs. MeCN wurden 3.6 mg (29 µmol, 0.2 Äq.) DMAP sowie 128 mg (586 µmol, 4.0 Äq.) Di-*tert*-butyl dicarbonat (Boc₂O) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde über eine kurze Säule gereinigt (SiO₂, PE/EtOAc 1:1, *R_f* = 0.44) und direkt im nächsten Schritt umgesetzt. Dafür wurde dieser in 1.1 mL THF gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit einer Lösung von 14.0 mg (586 µmol, 4.0 Äq.) LiOH in 0.4 mL H₂O sowie 136 µL (1.46 mmol, 10 Äq., 33 w% in H₂O) H₂O₂ versetzt. Die Reaktionslösung wurde innerhalb von 3 h auf Raumtemperatur erwärmt und durch Zugabe von ges. Na₂SO₃-Lösung gequenchet. Die Lösung wurde mit 1 M HCl auf pH 2 gebracht und mit EtOAc (x3) extrahiert. Die vereinigte org. Phase wurde über

Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO₂, PE/EtOAc 6:4 + 1% AcOH), wodurch die freie Säure **249-A** (65.0 mg, 141 μmol, 96% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (**249-A**) = 0.38 (PE/EtOAc 1:1 + 1% AcOH)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.53–7.61 (m, 1 H, 8-H), 7.40–7.46 (m, 1 H, 12-H), 7.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, 10-H), 6.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, 11-H), 6.42 und 6.40 (Rotamere, d, *J* = 8.2 Hz, d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 7-H), 4.87 und 4.74 (Rotamere, dd, *J* = 10.7, 4.7 Hz, dd, *J* = 10.4, 4.4 Hz, 1 H, 2-H), 3.88 und 3.87 (Rotamere, s, s, 3 H, 6-H), 3.34–3.42 (m, 1 H, 3-H'), 3.10 und 3.03 (Rotamere, dd, *J* = 13.9, 11.0 Hz, dd, *J* = 13.9, 10.7 Hz, 1 H, 3-H), 2.77 und 2.71 (Rotamere, s, s, 3 H, 13-H), 1.37 und 1.34 (Rotamere, s, s, 9 H, 16-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 176.6 und 175.9 (Rotamere, s, C-1), 157.8 und 157.6 (Rotamere, s, C-5), 156.3 und 155.0 (Rotamere, s, C-14), 137.8 und 137.6 (Rotamere, d, C-10), 131.3 und 131.2 (Rotamere, d, C-12), 129.0 und 129.8 (Rotamere, s, C-9), 128.5 und 128.4 (Rotamere, d, C-8), 125.5 und 125.3 (Rotamere, s, C-11), 109.7 und 109.6 (Rotamere, d, C-7), 80.5 und 80.4 (Rotamere, s, C-15), 77.2 (d, C-11), 59.7 und 59.5 (Rotamere, d, C-2), 55.5 und 55.4 (Rotamere, q, C-6), 33.8 und 33.1 (Rotamere, q, C-13), 30.5 und 30.1 (Rotamere, t, C-3), 28.2 und 28.2 (Rotamere, q, C-16).

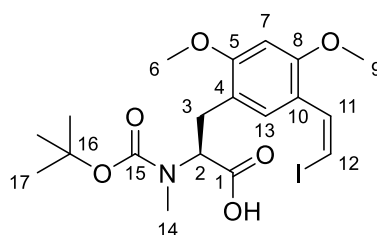
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -36.0$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₈ H ₂₅ INO ₅ [M+H] ⁺	462.0772	462.0780

(*S,Z*)-2-((*tert*-Butoxycarbonyl)(methyl)amino)-3-(5-(2-iodovinyl)-2,4-dimethoxyphenyl)propansäure (**249-B**)

Zu einer Lösung von 109 mg (177 μmol, 1.0 Äq.) **248-B** in 1.7 mL abs. MeCN wurden 4.3 mg (35 μmol, 0.2 Äq.) DMAP sowie 154 mg (706 μmol, 4.0 Äq.) Di-*tert*-butyl dicarbonat (Boc₂O) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde über eine kurze Säule gereinigt (SiO₂, PE/EtOAc 1:1, R_f = 0.34) und direkt im nächsten Schritt umgesetzt. Dafür wurde dieser in 1.1 mL THF gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit einer Lösung von 16.9 mg (706 μmol, 4.0 Äq.) LiOH in 0.6 mL H₂O sowie 164 μL (1.77 mmol, 10 Äq., 33 w% in H₂O) H₂O₂ versetzt. Die Reaktionslösung wurde innerhalb von 3 h auf Raumtemperatur erwärmt und durch Zugabe von ges. Na₂SO₃-Lösung gequencht. Die Lösung wurde mit 1 M HCl auf pH 2 gebracht und mit EtOAc (x3) extrahiert. Die vereinigte org. Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO₂, PE/EtOAc 6:4 + 1% AcOH), wodurch die freie Säure **249-B** (83.1 mg, 169 μmol, 96% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (**249-B**) = 0.35 (PE/EtOAc 1:1 + 1% AcOH)

**249-B**

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.57 (d, *J* = 9.8 Hz, 1 H, 13-H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 11-H), 6.37–6.46 (m, 2 H, 7-H, 12-H), 4.83 und 4.66 (Rotamere, dd, *J* = 10.7, 4.4 Hz, dd, *J* = 10.4, 3.8 Hz, 1 H, 2-H), 3.88 und 3.87 (Rotamere, s, s, 3 H, 9-H), 3.84 (s, 3 H, 6-H), 3.35 und 3.29 (Rotamere, dd, *J* = 14.0, 4.6 Hz, dd, *J* = 14.3, 3.9 Hz, 1 H, 3-H'), 3.03 und 3.01 (Rotamere, d, *J* = 10.7 Hz, d, *J* = 10.7 Hz, 1 H, 3-H), 2.77 und 2.76 (Rotamere, s, s, 3 H, 14-H), 1.37 (s, 9 H, 17-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 176.4 und 175.5 (Rotamere, s, C-1), 158.8 und 158.6 (Rotamere, s, C-8), 157.2 und 156.5 (Rotamere, s, C-5), 133.9 (d, C-11), 130.9 und 130.6 (Rotamere, d, C-13), 117.9 und 117.6 (Rotamere, s, C-10), 116.9 und 116.7 (Rotamere, s, C-4), 94.6 und 94.5 (Rotamere, d, C-7), 80.6 und 80.2 (Rotamere, s, C-16), 79.0 und 79.7 (Rotamere, d, C-12), 60.0 (d, C-2), 55.8 (q, C-6), 55.5 und 55.4 (Rotamere, q, C-9), 33.9 und 33.3 (Rotamere, q, C-14), 30.0 und 29.6 (Rotamere, t, C-3), 28.3 (q, C-17).

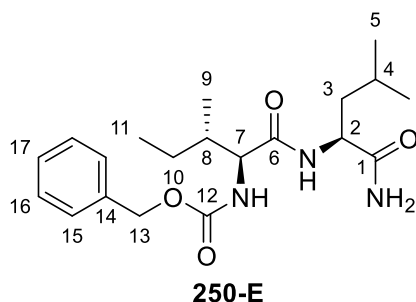
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -55.3$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₉ H ₂₆ INO ₆ [M]	491.0805	491.0791

**Benzyl ((2*S*,3*S*)-1-(((*S*)-1-amino-4-methyl-1-oxopentan-2-yl)amino)-3-methyl-1-oxopentan-2-yl)carbammat (250-E),
(2*S*,3*S*)-2-Amino-*N*-(((*S*)-1-amino-4-methyl-1-oxopentan-2-yl)-3-methylpentanamid-hydrochlorid (250)**

1.90 g (11.4 mmol, 1.0 Äq.) *L*-Leucinamid-Hydrochlorid, 3.33 g (12.5 mmol, 1.1 Äq.) (Benzyloxy)-carbonyl-*L*-Isoleucin und 1.92 g (12.5 mmol, 1.1 Äq.) HOBt wurden in 57 mL abs. DMF gelöst. Die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C gekühlt, mit 2.40 g (12.5 mmol, 1.1 Äq.) EDC sowie 3.13 mL (28.5 mmol, 2.5 Äq.) NMM versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand in 1 M HCl suspendiert. Der ausfallende Feststoff wurde abfiltriert, mit CH₂Cl₂ und Pentan gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt **250-E** (3.79 g, 10.0 mmol, 88% d. Th.) wurde als weißer Feststoff erhalten und im nächsten Schritt weiter umgesetzt.

Dazu wurde ein Teil der Verbindung **250-E** (710 mg, 1.88 mmol, 1.0 Äq.) in 18 mL abs. Methanol suspendiert und bei 0 °C mit 0.97 mL (3.76 mmol, 2.0 Äq., 4 M in 1,4-Dioxan) HCl sowie 71 mg (10 w%) Palladium auf Kohle versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 2 h bei Raumtemperatur unter einer H₂-Atmosphäre gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC) wurde die Reaktionslösung mit MeOH verdünnt und über Celite filtriert. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene Feststoff wurde mit Et₂O gewaschen. Nach Trocknen im Hochvakuum wurde das Produkt **250** (519 mg, 1.86 mmol, 99% d. Th.) als weißer Feststoff erhalten.



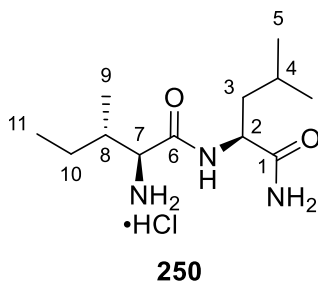
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, N-H), 7.24–7.42 (m, 7 H, N-H₂, 15-H, 16-H, 17-H), 7.0 (s, 1 H, N-H), 4.97–5.07 (m, 2 H, 13-H), 4.21–4.30 (m, 1 H, 2-H), 3.87 (t, *J* = 8.1 Hz, 1 H, 7-H), 1.65–1.77 (m, 1 H, 8-H), 1.52–1.63 (m, 1 H, 4-H), 1.36–1.50 (m, 3 H, 3-H, 3-H', 10-H'), 1.04–1.16 (m, 1 H, 10-H), 0.87 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H, 5-H'), 0.76–0.84 (m, 9 H, 5-H, 9-H, 11-H).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 174.0 (s, C-1), 170.9 (s, C-6), 156.1 (s, C-12), 137.1 (s, C-14), 128.4 (d, C-16), 127.8 (d, C-17), 127.6 (d, C-15), 65.4 (t, C-13), 59.4 (d, C-7), 50.7 (d, C-2), 41.0 (t, C-3), 36.3 (d, C-8), 24.4 (t, C-10), 24.2 (d, C-4), 23.0 (q, C-5'), 21.6 (q, C-5), 15.4 (q, C-9), 10.9 (q, C-11).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -19.9$ [DMSO, **250-E**, *c* = 1.00]

Schmelzpunkt: 216–217 °C (**250-E**)

HRMS (CI) (250-E):	Berechnet	Gefunden
C ₂₀ H ₃₂ N ₃ O ₄ [M+H] ⁺	378.2387	378.2389



¹H-NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄): 4.47 (dd, *J* = 9.5, 5.6 Hz, 1 H, 2-H), 3.78 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H, 7-H), 1.91–2.02 (m, 1 H, 8-H), 1.53–1.78 (m, 4 H, 4-H, 3-H, 10-H'), 1.16–1.29 (m, 1 H, 10-H), 1.05 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H, 9-H), 0.90–1.01 (m, 9 H, 5-H, 5-H', 11-H).

¹³C-NMR (100 MHz, MeOH-*d*₄): 176.8 (s, C-1), 169.6 (s, C-6), 59.0 (d, C-2), 53.1 (d, C-7), 42.3 (t, C-3), 38.3 (d, C-8), 26.0 (t, C-10), 25.4 (d, C-4), 23.5 (q, C-5'), 22.2 (q, C-5), 15.3 (q, C-9), 11.8 (q, C-11).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -26.6$ [MeOH, **250**, *c* = 1.00]

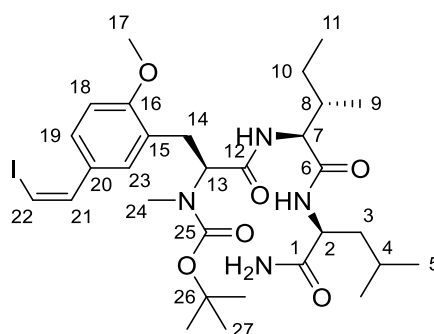
Schmelzpunkt: 140–142 °C (**250**)

HRMS (CI) (250):	Berechnet	Gefunden
C ₁₂ H ₂₆ N ₃ O ₂ [M+H] ⁺	244.2020	244.2025

***tert*-Butyl ((*S*)-1-(((2*S*,3*S*)-1-(((*S*)-1-amino-4-methyl-1-oxopentan-2-yl)amino)-3-methyl-1-oxopentan-2-yl)amino)-3-(5-((*Z*)-2-iodvinyl)-2-methoxyphenyl)-1-oxopropan-2-yl)(methyl)carbamat (**251-A**)**

Zu einer Lösung von 110 mg (238 μmol , 1.0 Äq.) **249-A** in 1.6 mL abs. DMF wurden bei 0 °C 46.0 μL (262 μmol , 1.1 Äq.) Diisopropylethylamin und 111 mg (250 μmol , 1.05 Äq.) (Benzotriazol-1-yloxy)-tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphat (BOP) zugegeben. Nach Rühren bei 0 °C für 30 min wurden 80.0 mg (286 μmol , 1.2 Äq.) **250** sowie weitere 46.0 μL (262 μmol , 1.1 Äq.) Diisopropylethylamin zugegeben. Die Reaktionslösung wurde unter Erwärmung auf Raumtemperatur über Nacht gerührt und mit 10%-iger wässriger Zitronensäure-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (x2) extrahiert, die vereinigte organische Phase wurde mit ges. NaHCO₃- und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO₂, EtOAc/30% wässrige. NH₃-Lösung 99:1), wodurch das Produkt **251-A** (144 mg, 210 μmol , 88% d. Th.) als weißer Feststoff erhalten wurde.

R_f (251-A) = 0.38 (EtOAc/30% wässrige. NH₃-Lösung 99:1)



251-A

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.06 und 7.58 (Rotamere, bs, dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 1 H, 19-H), 7.36–7.49 (m, 1 H, 23-H), 7.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H, 21-H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 6.51–6.79 (m, 2 H, N-H, N-H), 6.42 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H, 22-H), 5.70 und 5.46 (Rotamere, bs, bs, 1 H, N-H), 4.91 und 4.72 (Rotamere, bs, dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 1 H, 13-H), 4.48 (bs, 1 H, 2-H), 4.31 und 4.21 (Rotamere, bs, dd, *J* = 6.0, 5.4 Hz, 1 H, 7-H), 3.87 (s, 3 H, 17-H), 3.33 (dd, *J* = 13.6, 6.5 Hz, 1 H, 14-H'), 3.07 (dd, *J* = 13.4, 8.9 Hz, 1 H, 14-H), 2.69–2.83 (m, 3 H, 24-H), 2.05 und 1.89 (Rotamere, bs, bs, 1 H, 8-H), 1.70–1.83 (m, 1 H, 3-H'), 1.52–1.68 (m, 2 H, 3-H, 10-H'), 1.21–1.44 (m, 10 H, 4-H, 27-H), 1.04–1.16 (m, 1 H, 10-H), 0.85–0.98 (m, 12 H, 5-H, 5-H', 9-H, 11-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 174.5 (s, C-1), 172.3 (s, C-6), 170.9 (s, C-12), 157.7 (s, C-16), 156.2 (s, C-25), 137.5 (d, C-21), 130.9 (d, C-23), 129.1 (s, C-20), 128.7 (d, C-19), 125.0 (s, C-15), 110.0 (d, C-18), 80.6 (s, C-26), 77.2 (d, C-22), 59.6 (d, C-13), 59.0 (d, C-7), 55.5 (q, C-17), 51.4 (d, C-2), 39.9 (t, C-3), 36.0 (d, C-8), 33.6 (q, C-24), 29.2 (q, C-27), 25.0 (d, C-4), 24.6 (t, C-10), 23.1 (q, C-5'), 21.4 (q, C-5), 15.8 (q, C-9), 11.5 (q, C-11).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -65.0$ [CHCl₃, *c* = 1.00]

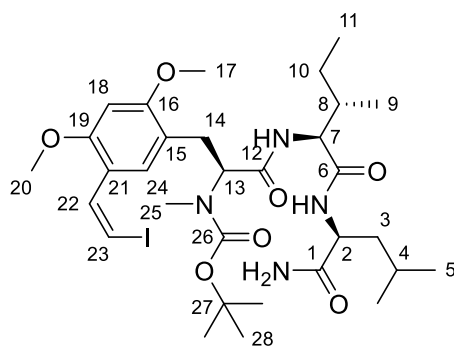
Schmelzpunkt: 99–100 °C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₀ H ₄₈ I _N ₄ O ₆ [M+H] ⁺	687.2613	687.2620

tert-Butyl ((S)-1-(((2S,3S)-1-(((S)-1-amino-4-methyl-1-oxopentan-2-yl)amino)-3-methyl-1-oxopentan-2-yl)amino)-3-(5-((Z)-2-iodovinyl)-2,4-dimethoxyphenyl)-1-oxopropan-2-yl)(methyl)carbamat (251-B)

Zu einer Lösung von 68 mg (138 μmol , 1.0 Äq.) **249-B** in 1.6 mL abs. DMF wurden bei 0 °C 26.6 μL (152 μmol , 1.1 Äq.) Diisopropylethylamin und 64.4 mg (145 μmol , 1.05 Äq.) (Benzotriazol-1-yloxy)-tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphat (BOP) zugegeben. Nach Rühren bei 0 °C für 30 min wurden 46.5 mg (166 μmol , 1.2 Äq.) **250** sowie weitere 26.6 μL (152 μmol , 1.1 Äq.) Diisopropylethylamin zugegeben. Die Reaktionslösung wurde unter Erwärmung auf Raumtemperatur über Nacht gerührt und mit 10%-iger wässriger Zitronensäure-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (x2) extrahiert, die vereinigte organische Phase wurde mit ges. NaHCO_3 - und ges. NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO_2 , EtOAc/30% wässrige. NH_3 -Lösung 99:1), wodurch das Produkt **251-B** (92.5 mg, 129 μmol , 93% d. Th.) als weißer Feststoff erhalten wurde.

R_f (**251-B**) = 0.32 (EtOAc/30% wässrige. NH_3 -Lösung 99:1)



251-B

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 7.63 (s, 1 H, 24-H), 7.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, 22-H), 6.55–6.64 (m, 2 H, N-H, N-H), 6.37–6.46 (m, 2 H, 18-H, 23-H), 5.42 und 5.24 (Rotamere, bs, bs, 1 H, N-H), 4.89 und 4.67 (Rotamere, bs, t, $J = 6.9$ Hz, 1 H, 13-H), 4.46 (ddd, $J = 10.3, 8.4, 4.6$ Hz, 1 H, 2-H), 4.18 (t, $J = 5.7$ Hz, 1 H, 7-H), 3.88 (s, 3 H, 20-H), 3.84 (s, 3 H, 17-H), 3.33 (dd, $J = 13.9, 6.6$ Hz, 1 H, 14-H'), 2.97 (dd, $J = 13.4, 8.7$ Hz, 1 H, 14-H), 2.80 (s, 3 H, 25-H), 2.07 (bs, 1 H, 7-H), 1.72–1.83 (m, 1 H, 3-H'), 1.57–1.63 (m, 1 H, 4-H), 1.46–1.54 (m, 1 H, 3-H), 1.33–1.43 (m, 10 H, 10-H', 28-H), 1.05–1.16 (m, 1 H, 10-H), 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H, 5-H'), 0.88–0.92 (m, 9 H, 5-H, 9-H, 11-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 174.5 (s, C-1), 172.6 (s, C-6), 170.8 (s, C-12), 158.7 (s, C-16), 157.3 (s, C-19), 156.3 (s, C-26), 133.8 (d, C-22), 130.3 (d, C-24), 117.9 (s, C-15), 116.1 (s, C-21), 94.7 (d, C-18), 80.7 (s, C-27), 79.0 (d, C-23), 59.9 (d, C-13), 59.3 (d, C-7)), 55.7 (q, C-17), 55.6 (q, C-20), 51.4 (d, C-2), 39.6 (t, C-3), 35.8 (d, C-8), 33.7 (q, C-25), 28.4 (q, C-28), 28.3 (t, C-14), 25.0 (d, C-4), 24.6 (t, C-10), 23.2 (q, C-5'), 21.2 (q, C-5), 15.9 (q, C-9), 11.6 (q, C-11).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -64.5$ [CHCl_3 , $c = 1.00$]

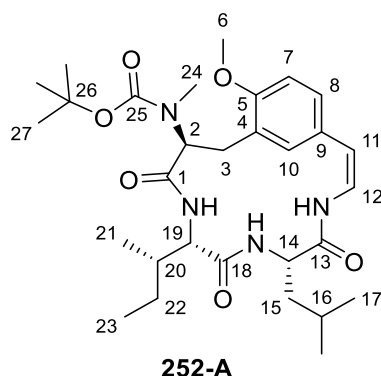
Schmelzpunkt: 187–188 °C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_7[\text{M}+\text{H}]^+$	717.2719	717.2727

tert-Butoxycarbonyl Abyssenin A (252-A)

In einem 50 mL-Kolben wurden 87 mg (127 μmol , 1.0 Äq.) **251-A**, 4.8 mg (25 μmol , 0.2 Äq.) CuI und 61.9 mg (190 μmol , 1.5 Äq.) Cs_2CO_3 unter Argon-Atmosphäre vorgelegt, mit 15.8 mL frisch destilliertem abs. THF versetzt und die Lösung mit Argon entgast. Nach Zugabe von 5.5 μL (51 μmol , 0.4 Äq.) *N,N*-Dimethylethan-1,2-diamin (DMEDA) wurde der Kolben mit einem Glasstopfen verschlossen und die leicht blaue Lösung wurde für 2 Minuten mit Ultraschall behandelt. Im Anschluss wurde die Reaktionslösung für 4 Tage bei 63 °C gerührt. Nach Abkühlen wurde die Lösung über Celite filtriert, mit EtOAc nachgewaschen und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO_2 , PE/EtOAc 65:35), wodurch das zyklisierte Produkt **252-A** (58.5 mg, 105 μmol , 83% d. Th.) als weißer Feststoff erhalten wurde.

R_f (**252-A**) = 0.18 (PE/EtOAc 65:35)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.13 (d, $J = 10.8$ Hz, 1 H, N-H), 7.07 (s, 1 H, 10-H), 6.93–7.03 (m, 2 H, 8-H, N-H), 6.66–6.91 (m, 3 H, 7-H, 12-H, N-H), 5.74 (d, $J = 9.5$ Hz, 1 H, 11-H), 4.62 (d, $J = 10.1$ Hz, 1 H, 2-H), 4.29 (bs, 1 H, 14-H), 3.95 (t, $J = 7.0$ Hz, 1 H, 19-H), 3.85 (s, 3 H, 6-H), 3.30 (t, $J = 12.4$ Hz, 1 H, 3-H'), 2.97 (d, $J = 12.7$ Hz, 1 H, 3-H), 2.93 (s, 3 H, 24-H), 1.90 (bs, 1 H, 20-H), 1.62–1.78 (m, 2 H, 15-H), 1.41–1.59 (m, 11 H, 16-H, 22-H', 27-H), 1.05–1.16 (m, 1 H, 22-H), 0.83–0.94 (m, 12 H, 17-H, 17-H', 21-H, 23-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 171.8 (s, C-1), 170.2 (s, C-13), 170.1 (s, C-18), 156.7 (s, C-5), 156.2 (s, C-25), 128.9 (d, C-10), 128.7 (d, C-8), 127.6 (s, C-9), 126.0 (s, C-4), 121.6 (d, C-12), 111.2 (d, C-11), 111.0 (d, C-7), 80.9 (s, C-26), 60.4 (d, C-19), 58.3 (d, C-2), 55.5 (q, C-6), 53.9 (d, C-14), 40.3 (t, C-15), 35.2 (d, C-20), 31.0 (q, C-24), 28.4 (t, C-3), 28.4 (q, C-27), 24.9 (d, C-16), 24.9 (t, C-22), 23.0 (q, C-17'), 21.1 (q, C-17), 15.6 (q, C-21), 10.6 (q, C-23).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -160$ [CHCl_3 , $c = 0.30$]

Schmelzpunkt: 98–99 °C

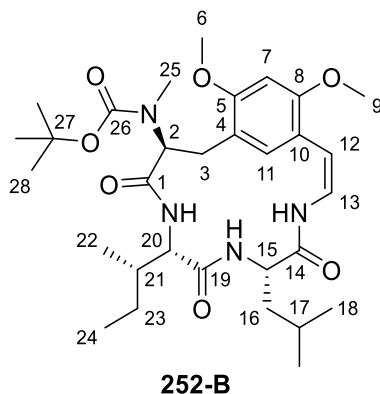
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_6\text{N}_4[\text{M}]$	558.3417	558.3415

tert-Butoxycarbonyl Mucronin E (252-B)

In einem 50 mL-Kolben wurden 74 mg (103 μmol , 1.0 Äq.) **251-B**, 3.9 mg (21 μmol , 0.2 Äq.) CuI und 50.5 mg (155 μmol , 1.5 Äq.) Cs_2CO_3 unter Argon-Atmosphäre vorgelegt, mit 12.7 mL frisch destilliertem abs. THF versetzt und die Lösung mit Argon entgast. Nach Zugabe von 4.5 μL (41 μmol , 0.4 Äq.) *N,N*-Dimethylethan-1,2-diamin (DMEDA) wurde der Kolben mit einem Glasstopfen

verschlossen und die leicht blaue Lösung wurde für 2 Minuten mit Ultraschall behandelt. Im Anschluss wurde die Reaktionslösung für 4 Tage bei 63 °C gerührt. Nach Abkühlen wurde die Lösung über Celite filtriert, mit EtOAc nachgewaschen und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 96:4), wodurch das zyklisierte Produkt **252-B** (55.0 mg, 93 μmol, 90% d. Th.) als weißer Feststoff erhalten wurde.

R_f (**252-B**) = 0.43 (CH₂Cl₂/MeOH 95:5)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 373 K): 8.32 (d, $J = 10.3$ Hz, 1 H, N-H), 8.00 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, N-H), 7.08 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, N-H), 6.94 (s, 1 H, 11-H), 6.69–6.75 (m, 2 H, 7-H, 13-H), 5.67 (d, $J = 9.7$ Hz, 1 H, 12-H), 4.64 (d, $J = 10.3$ Hz, 1 H, 2-H), 4.28–4.35 (m, 1 H, 15-H), 4.00 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H, 20-H), 3.87 (s, 3 H, C-9), 3.82 (s, 3 H, C-6), 3.17 (dd, $J = 13.3, 10.9$ Hz, 1 H, 3-H'), 2.80 (s, 3 H, 25-H), 2.77 (dd, $J = 13.4, 1.5$ Hz, 1 H, 3-H), 1.72–1.80 (m, 1 H, 21-H), 1.51–1.63 (m, 3 H, 16-H, 17-H), 1.41–1.50 (m, 10 H, 23-H', 28-H), 1.11–1.19 (m, 1 H, 23-H), 0.89 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H, 18-H'), 0.86 (m, 6 H, 18-H, 22-H), 0.83 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H, 24-H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, 373 K): 170.8 (s, C-1), 169.8 (s, C-14), 169.8 (s, C-19), 156.8 (s, C-5), 156.0 (s, C-26), 156.0 (s, C-8), 128.8 (d, C-11), 120.3 (d, C-13), 118.6 (s, C-4), 115.6 (s, C-10), 105.5 (d, C-12), 96.9 (d, C-7), 79.2 (s, C-27), 58.7 (d, C-20), 57.2 (d, C-2), 55.6 (q, C-9), 55.4 (q, C-6), 52.0 (d, C-15), 40.2 (t, C-16), 35.2 (d, C-21), 29.5 (q, C-25), 27.6 (q, C-28), 25.7 (t, C-23), 24.2 (t, C-3), 23.9 (d, C-17), 22.1 (q, C-18'), 20.5 (q, C-18), 14.9 (q, C-22), 9.8 (q, C-24).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -202.5$ [CHCl₃, $c = 1.00$]

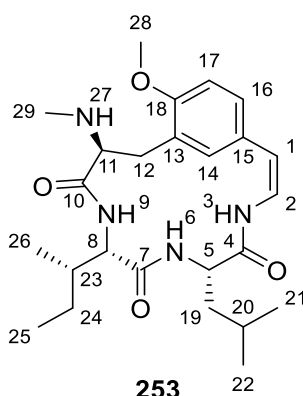
Schmelzpunkt: 132–134 °C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₁ H ₄₈ N ₄ O ₇	588.3523	588.3518

Abyssenin A (253)

10.0 mg (18 μmol , 1.0 Äq.) **252-A** wurden in 0.8 mL abs. CH_2Cl_2 gelöst und auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt, woraufhin 2.1 μL (18 μmol , 1.0 Äq.) 2,6-Lutidin und 51.1 μL (72 μmol , 4.0 Äq., 1.4 M in CH_2Cl_2) Trimethylsilyl-Trifluoromethansulfonat (TMSOTf) zugegeben wurde. Die Reaktionslösung wurde unter Erwärmung auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ über 2 h gerührt, im Anschluss durch Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lösung gequenchet und mit CH_2Cl_2 verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit ges. NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/30\%$ wässrige. NH_3 -Lösung 94:5:1), wodurch das synthetische Abyssenin A **253** (7.6 mg, 17 μmol , 93% d. Th.) als weißer Feststoff erhalten wurde.

R_f (**253**) = 0.35 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/30\%$ wässrige. NH_3 -Lösung 94:5:1)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 9.43 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, 6-N-H), 8.46 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H, 3-N-H), 8.17 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H, 9-N-H), 7.14 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H, 14-H), 7.02 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1 H, 16-H), 6.89 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, 17-H), 6.84 (dd, $J = 11.2, 9.4$ Hz, 1 H, 2-H), 5.61 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H, 1-H), 4.49 (ddd, $J = 11.3, 7.8, 3.8$ Hz, 1 H, 5-H), 3.86 (s, 3 H, 28-H), 3.47 (dd, $J = 13.7, 5.9$ Hz, 1 H, 12-H), 3.24–3.30 (m, 2 H, 8-H, 11-H), 3.05 (dd, $J = 13.7, 2.4$ Hz, 1 H, 12-H'), 2.51–2.59 (m, 1 H, 23-H), 2.48 (s, 3 H, 29-H), 1.92–2.01 (m, 1 H, 19-H), 1.72–1.83 (m, 2 H, 19-H', 20-H), 1.50–1.55 (m, 1 H, 24-H), 1.09–1.19 (m, 1 H, 24-H'), 1.02 (d, $J = 6.5$ Hz, 1 H, 21-H), 0.96 (d, $J = 6.5$ Hz, 1 H, 22-H), 0.85–0.91 (m, 6 H, 25-H, 26-H).

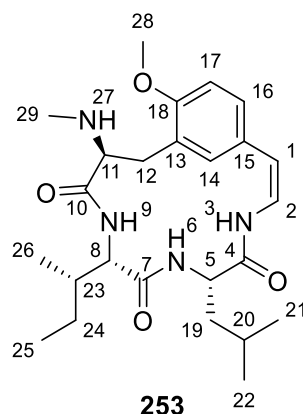
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 176.1 (s, C-10), 172.2 (s, C-7), 169.9 (s, C-4), 156.1 (s, C-18), 129.8 (d, C-16), 129.0 (s, C-15), 128.9 (d, C-14), 125.1 (s, C-13), 120.4 (d, C-2), 111.5 (d, C-17), 109.6 (d, C-1), 66.2 (d, C-11), 65.8 (d, C-8), 55.7 (q, C-28), 52.4 (d, C-5), 41.1 (t, C-19), 36.5 (q, C-29), 33.2 (d, C-23), 31.2 (t, C-12), 25.8 (t, C-24), 25.1 (d, C-20), 23.4 (q, C-21), 21.0 (q, C-22), 15.3 (q, C-26), 9.6 (q, C-25).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -85.5$ [MeOH, $c = 0.40$]

Schmelzpunkt: 187–189 $^\circ\text{C}$

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4[\text{M}]$	458.2893	458.2898

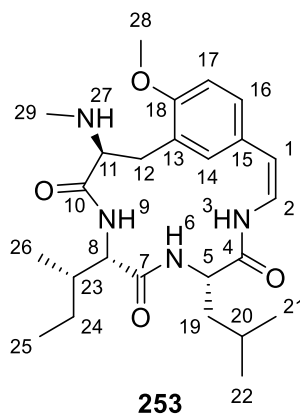
Abysseinen A (253): Vergleich spektroskopischer Daten mit der Literatur

¹H-NMR (synthetisch bei 400 MHz, isolierter Naturstoff^[207,209] bei 90 und 300 MHz)

Position	Synthetisch (400 MHz)			Naturstoff ^[207] (Tscheche, 90 MHz)			Naturstoff ^[209] (Bodo ^d , 300 MHz)		
	δ	Multiplizität	$\Delta\delta$	δ	Multiplizität	$\Delta\delta$	δ	Multiplizität	$\Delta\delta$
1 (1 H)	5.61	d, $J = 9.3$ Hz	0.01	5.60	d, $J = 10$ Hz	0.01	5.58	d, $J = 9.6$ Hz	-0.02
2 (1 H)	6.84	dd, $J = 11.2, 9.4$ Hz	0.12	6.72	d, $J = 10$ Hz	0.12	6.81	dd, $J = 11.3, 9.6$ Hz	0.03
3 (1 H)	8.46	d, $J = 11.5$ Hz	-0.04	8.50	d, $J = 12$ Hz	-0.04	8.45	d, $J = 11.3$ Hz	0.01
5 (1 H)	4.49	ddd, $J = 11.3, 7.8, 3.8$ Hz	n.v. ^c	n.b. ^b	n.b. ^b	n.v. ^c	4.45	m, $J = 7.6, 3.5$ Hz	0.04
6 (1 H)	9.43	d, $J = 7.5$ Hz	-0.02	9.45	d, $J = 8$ Hz	-0.02	9.37	bs	0.06
8 (1 H)	3.24-3.30	m	n.v. ^c	n.b. ^b	n.b. ^b	n.v. ^c	3.30	m	-0.03
9 (1 H)	8.17	d, $J = 7.3$ Hz	0.02	8.15	d, $J = 7$ Hz	0.02	8.16	bs	0.01
11 (1 H)	3.24-3.30	m	n.v. ^c	n.b. ^b	n.b. ^b	n.v. ^c	3.30	m	-0.03
12 (1 H)	3.47	dd, $J = 13.7, 5.9$ Hz	n.v. ^c	n.b. ^b	n.b. ^b	n.v. ^c	3.43	dd, $J = 13.5, 6.0$ Hz	0.04
12' (1 H)	3.05	dd, $J = 13.7, 2.4$ Hz	n.v. ^c	n.b. ^b	n.b. ^b	n.v. ^c	3.03	dd, $J = 13.5, 3.0$ Hz	0.02
14 (1 H)	7.14	d, $J = 2.1$ Hz	n.v. ^c	6.70-7.30	m	n.v. ^c	7.12	d, $J = 2.1$ Hz	0.02
16 (1 H)	7.02	dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz	n.v. ^c	6.70-7.30	m	n.v. ^c	6.99	dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz	0.03
17 (1 H)	6.89	d, $J = 8.3$ Hz	n.v. ^c	6.70-7.30	m	n.v. ^c	6.86	d, $J = 8.5$ Hz	0.03
19 (1 H)	1.92-2.01	m	n.v. ^c	n.b. ^b	n.b. ^b	n.v. ^c	1.95	m	0.02
19' (1 H)	1.72-1.83	m	n.v. ^c	n.b. ^b	n.b. ^b	n.v. ^c	1.75	m	0.03
20 (1 H)	1.72-1.83	m	n.v. ^c	n.b. ^b	n.b. ^b	n.v. ^c	1.75	m	0.03
21 (3 H)	1.02 ^a	d, $J = 6.5$ Hz	n.v. ^c	0.70-1.10	m	n.v. ^c	0.99 ^a	d, $J = 6.3$ Hz	0.03
22 (3 H)	0.96 ^a	d, $J = 6.5$ Hz	n.v. ^c	0.70-1.10	m	n.v. ^c	0.93 ^a	d, $J = 6.3$ Hz	0.03
23 (3 H)	2.51-2.59	m	n.v. ^c	n.b. ^b	n.b. ^b	n.v. ^c	2.50	m	0.05
24 (1 H)	1.50-1.55	m	n.v. ^c	n.b. ^b	n.b. ^b	n.v. ^c	1.50	m	0.03
24' (1 H)	1.09-1.19	m	n.v. ^c	n.b. ^b	n.b. ^b	n.v. ^c	1.20	m	-0.06
25 (3 H)	0.85-0.91	m	n.v. ^c	0.70-1.10	m	n.v. ^c	0.84	t, $J = 7.4$ Hz	0.04
26 (3 H)	0.85-0.91	m	n.v. ^c	0.70-1.10	m	n.v. ^c	0.88	d, $J = 6.8$ Hz	0.00
27 (1 H)	n.b. ^b	n.b. ^b	n.v. ^c	n.b. ^b	n.b. ^b	n.v. ^c	n.b. ^b	n.b. ^b	n.v. ^c
28 (3 H)	3.86	s	0.01	3.85	s	0.01	3.84	s	0.02
29 (3 H)	2.48	s	-0.02	2.50	s	-0.02	2.46	s	0.02

^a beide Zuordnungen können ausgetauscht werden ^b n.b. = nicht beschrieben ^c n.v. = nicht verfügbar^d Auvin, C.; Lezenven, F.; Blond, A.; Augeven-Bour, I.; Bousset, J.-L.; Bodo, B. *unveröffentlichte Ergebnisse*, übernommen aus Evano *et al.*^[209]

$^{13}\text{C-NMR}$ (synthetisch bei 125 MHz, isolierter Naturstoff^[209] bei 75 MHz)



Position	Synthetisch (125 MHz)	Naturstoff ^[209] (Bodo ^e , 75 MHz)		Naturstoff ^[207] (Tscheche)
	δ	δ	$\Delta\delta$	
1	109.6	109.7	-0.1	<i>nicht berichtet</i>
2	120.4	120.4	0.0	
4	169.9	170.0	-0.1	
5	52.4	52.5	-0.1	
7	172.2 ^a	172.3	-0.1	
8	65.8 ^b	n.b. ^c	n.v. ^d	
10	176.1 ^a	n.b. ^c	n.v. ^d	
11	66.2 ^b	66.0	0.2	
12	31.2	31.3	-0.1	
13	125.1	124.9	0.2	
14	128.9	128.9	0.0	
15	129.0	128.9	0.1	
16	129.8	129.8	0.0	
17	111.5	111.5	0.0	
18	156.1	156.1	0.0	
19	41.1	41.0	0.1	
20	25.1	25.1	0.0	
21	23.4	23.4	0.0	
22	21.0	21.0	0.0	
23	33.2	33.5	-0.3	
24	25.8	25.7	0.1	
25	9.6	9.7	-0.1	
26	15.3	15.7	0.0	
28	55.7	55.7	0.0	
29	36.5	36.2	0.3	

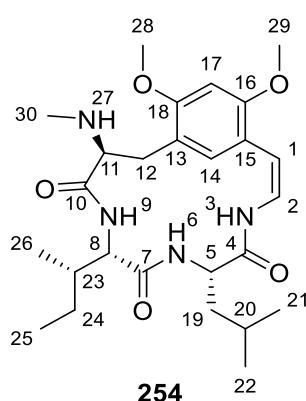
^{a, b} beide Zuordnungen können ausgetauscht werden ^c n.b. = nicht berichtet ^d n.v. = nicht verfügbar

^e Auvin, C.; Lezenven, F.; Blond, A.; Augeven-Bour, I.; Bousset, J.-L.; Bodo, B. *unveröffentlichte Ergebnisse*, übernommen aus Evano *et al.*^[209]

Mucronin E (254)

27.0 mg (46 μmol , 1.0 Äq.) **252-B** wurden in 2.1 mL abs. CH_2Cl_2 gelöst und auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt, woraufhin 5.3 μL (46 μmol , 1.0 Äq.) 2,6-Lutidin und 131 μL (183 μmol , 4.0 Äq., 1.4 M in CH_2Cl_2) Trimethylsilyl-Trifluoromethansulfonat (TMSOTf) zugegeben wurde. Die erhaltene hell-gelbe Lösung wurde unter Erwärmung auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ über 2 h gerührt, im Anschluss durch Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lösung gequench und mit CH_2Cl_2 verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit ges. NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/30\%$ wässrige. NH_3 -Lösung 94:5:1), wodurch das synthetische Mucronin E **254** (19.4 mg, 40 μmol , 87% d. Th.) als weißer Feststoff erhalten wurde.

R_f (**254**) = 0.25 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/30\%$ wässrige. NH_3 -Lösung 94:5:1)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 9.40 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H, 6-N-H), 8.42 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H, 3-N-H), 8.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H, 9-N-H), 7.04 (s, 1 H, 14-H), 6.88 (dd, $J = 11.2, 9.8$ Hz, 1 H, 2-H), 6.48 (s, 1 H, 17-H), 5.79 (d, $J = 9.5$ Hz, 1 H, 1-H), 4.50 (ddd, $J = 11.1, 8.1, 3.8$ Hz, 1 H, 5-H), 3.89 (s, 3 H, 29-H), 3.84 (s, 3 H, 28-H), 3.36 (dd, $J = 13.8, 5.9$ Hz, 1 H, 12-H), 3.22–3.30 (m, 2 H, 8-H, 11-H), 2.99 (dd, $J = 13.8, 2.1$ Hz, 1 H, 12-H'), 2.49–2.58 (m, 1 H, 23-H), 2.48 (s, 3 H, 30-H), 1.93–2.04 (m, 1 H, 19-H), 1.69–1.81 (m, 2 H, 19-H', 20-H), 1.49–1.56 (m, 1 H, 24-H), 1.13 (dq, $J = 14.1, 7.3, 7.3$ Hz, 1 H, 24-H'), 1.01 (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H, 21-H), 0.95 (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H, 22-H), 0.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, 26-H), 0.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H, 25-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 176.1 (s, C-10), 172.2 (s, C-7), 169.8 (s, C-4), 157.3 (s, C-18), 157.0 (s, C-16), 130.0 (d, C-14), 120.1 (d, C-2), 117.5 (s, C-15), 116.4 (s, C-13), 104.6 (d, C-1), 95.9 (d, C-17), 66.4 (d, C-11), 65.7 (d, C-8), 55.8 (q, C-29), 55.2 (q, C-28), 52.2 (d, C-5), 41.1 (t, C-19), 36.1 (q, C-30), 33.3 (d, C-23), 30.9 (t, C-12), 25.8 (t, C-24), 25.0 (d, C-20), 23.4 (q, C-21), 21.0 (q, C-22), 15.3 (q, C-26), 9.6 (q, C-25).

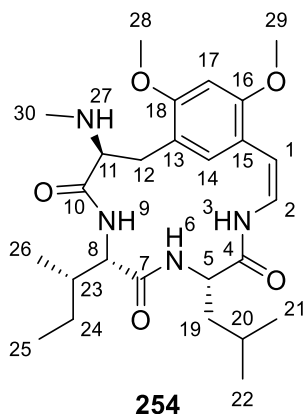
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -93.2$ [MeOH, $c = 0.40$]

Schmelzpunkt: 230–232 $^\circ\text{C}$

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_5[\text{M}]$	488.2999	488.2990

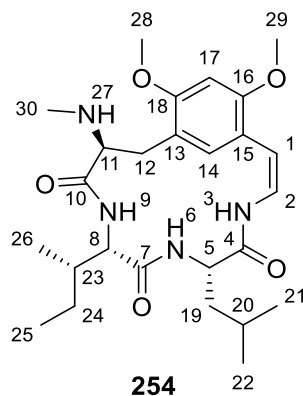
Mucronin E (254): Vergleich spektroskopischer Daten mit der Literatur

¹H-NMR (synthetisch bei 400 MHz, isolierter Naturstoff^[207] bei 90 und synthetisch^[210] (Evano) bei 300 MHz)



Position	Synthetisch (400 MHz)			Naturstoff ^[207] (Tscheche, 90 MHz)			Synthetisch ^[210] (Evano, 300 MHz)		
	δ	Multiplizität	$\Delta\delta$	δ	Multiplizität	$\Delta\delta$	δ	Multiplizität	$\Delta\delta$
1 (1 H)	5.79	d, $J = 9.5$ Hz	0.07	5.72	d, $J = 10$ Hz	0.07	5.78	d, $J = 9.7$ Hz	0.01
2 (1 H)	6.88	dd, $J = 11.2, 9.8$ Hz	-0.02	6.70	d, $J = 10$ Hz	-0.02	6.86	dd, $J = 11.4, 9.7$ Hz	0.02
3 (1 H)	8.42	d, $J = 11.4$ Hz	0.02	8.40	d, $J = 11$ Hz	0.02	8.42	d, $J = 11.4$ Hz	0.00
5 (1 H)	4.50	ddd, $J = 11.1, 8.1, 3.8$ Hz	n.v. ^c	n.b. ^b	n.b. ^b	n.v. ^c	4.48	ddd, $J = 11.2, 8.0, 3.7$ Hz	0.02
6 (1 H)	9.40	d, $J = 7.6$ Hz	0.08	9.32	d, $J = 8$ Hz	0.08	9.39	d, $J = 7.2$ Hz	0.01
8 (1 H)	3.22-3.30	m	n.v. ^c	n.b. ^b	n.b. ^b	n.v. ^c	3.22-3.30	m	0.00
9 (1 H)	8.14	d, $J = 6.8$ Hz	0.09	8.05	d, $J = 7$ Hz	0.09	8.14	d, $J = 6.4$ Hz	0.00
11 (1 H)	3.22-3.30	m	n.v. ^c	n.b. ^b	n.b. ^b	n.v. ^c	3.22-3.30	m	0.00
12 (1 H)	3.36	dd, $J = 13.8, 5.9$ Hz	n.v. ^c	n.b. ^b	n.b. ^b	n.v. ^c	3.35	dd, $J = 13.7, 5.8$ Hz	0.01
12' (1 H)	2.99	dd, $J = 13.8, 2.1$ Hz	n.v. ^c	n.b. ^b	n.b. ^b	n.v. ^c	2.98	dd, $J = 13.7, 2.2$ Hz	0.01
14 (1 H)	7.04	s	0.15	6.89	s	0.15	7.03	s	0.01
17 (1 H)	6.48	s	0.06	6.42	s	0.06	6.47	s	0.01
19 (1 H)	1.93-2.04	m	n.v. ^c	n.b. ^b	n.b. ^b	n.v. ^c	1.92-2.04	m	0.00
19' (1 H)	1.69-1.81	m	n.v. ^c	n.b. ^b	n.b. ^b	n.v. ^c	1.69-1.80	m	0.00
20 (1 H)	1.69-1.81	m	n.v. ^c	n.b. ^b	n.b. ^b	n.v. ^c	1.69-1.80	m	0.00
21 (3 H)	1.01 ^a	d, $J = 6.2$ Hz	n.v. ^c	0.80-1.10	m	n.v. ^c	1.00 ^a	d, $J = 6.3$ Hz	0.01
22 (3 H)	0.95 ^a	d, $J = 6.2$ Hz	n.v. ^c	0.80-1.10	m	n.v. ^c	0.94 ^a	d, $J = 6.3$ Hz	0.01
23 (3 H)	2.49-2.58	m	n.v. ^c	n.b. ^b	n.b. ^b	n.v. ^c	2.45-2.56	m	0.03
24 (1 H)	1.49-1.56	m	n.v. ^c	n.b. ^b	n.b. ^b	n.v. ^c	1.51	dqd, $J = 13.5, 7.5, 3.3$ Hz	0.02
24' (1 H)	1.13	dqd, $J = 14.1, 7.3, 7.3$ Hz	n.v. ^c	n.b. ^b	n.b. ^b	n.v. ^c	1.13	dqd, $J = 13.5, 7.5, 7.5$ Hz	0.00
25 (3 H)	0.86	t, $J = 7.3$ Hz	n.v. ^c	0.80-1.10	m	n.v. ^c	0.84	t, $J = 7.4$ Hz	0.02
26 (3 H)	0.90	d, $J = 6.8$ Hz	n.v. ^c	0.80-1.10	m	n.v. ^c	0.87	d, $J = 6.8$ Hz	0.03
27 (1 H)	n.r.	n.r.	n.v. ^c	2.37	s	n.v. ^c	2.21	bs	n.a.
28 (3 H)	3.84	s	0.06	3.79	s	0.06	3.83	s	0.01
29 (3 H)	3.89	s	0.04	3.85	s	0.04	3.88	s	0.01
30 (3 H)	2.48	s	0.02	2.46	s	0.02	2.47	s	0.01

^a beide Zuordnungen können ausgetauscht werden ^b n.b. = nicht berichtet ^c n.v. = nicht verfügbar

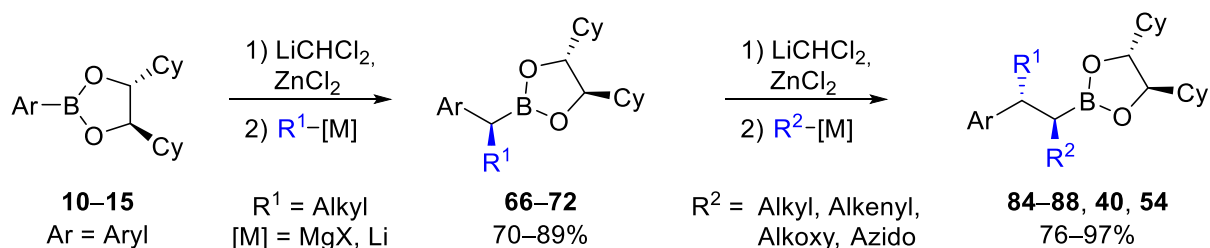
¹³C-NMR (synthetisch bei 100 MHz, synthetisch^[210] (Evano) bei 75 MHz)

Position	Synthetisch (100 MHz)	Synthetisch ^[210] (Evano, 75 MHz)		Naturstoff ^[207] (Tscheche)
	δ	δ	$\Delta\delta$	
1	104.6	104.7	-0.1	<i>nicht berichtet</i>
2	120.1	120.2	-0.1	
4	169.8	169.9	-0.1	
5	52.2	52.4	-0.2	
7	172.2 ^a	172.3 ^a	-0.1	
8	65.7 ^b	65.7 ^b	0.0	
10	176.1 ^a	n.b. ^f	n.v. ^g	
11	66.4 ^b	66.5 ^b	-0.1	
12	30.9	31.1	-0.2	
13	116.4 ^c	116.5 ^c	-0.1	
14	130.0	130.1	-0.1	
15	117.5 ^c	117.6 ^c	-0.1	
16	157.0 ^d	157.2 ^d	-0.2	
17	95.9	95.9	0.0	
18	157.3 ^d	157.4 ^d	-0.1	
19	41.1	41.2	-0.1	
20	25.0	25.1	-0.1	
21	23.4	23.5	-0.1	
22	21.0	21.1	-0.1	
23	33.3	33.5	-0.2	
24	25.8	25.9	-0.1	
25	9.6	9.7	-0.1	
26	15.3	15.4	-0.1	
28	52.2 ^e	52.4 ^e	-0.2	
29	55.8 ^e	55.9 ^e	-0.1	
30	36.1	36.5	-0.4	

^{a, b, c, d, e} beide Zuordnungen können ausgetauscht werden ^f n.b. = nicht berichtet^g n.v. = nicht verfügbar

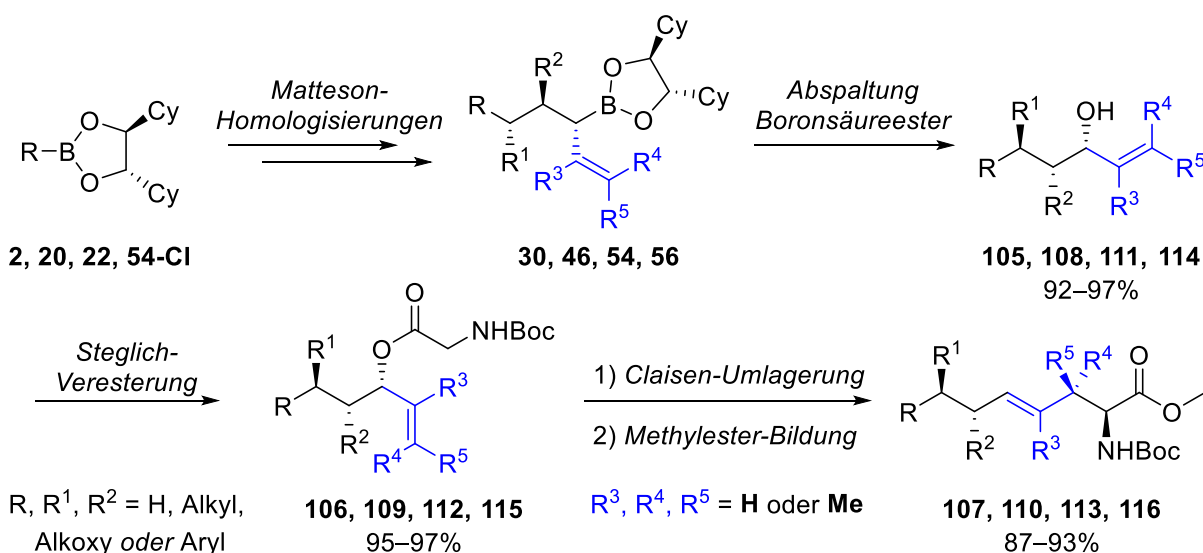
Weiterhin untersucht wurde die Homologisierung der erhaltenen Allylboronsäureester. Dabei wurde festgestellt, dass es insbesondere mit endständigen Doppelbindungen zu einer Allylinversion kommt, wodurch sich die entsprechenden Boronsäureester zwar homologisieren lassen, jedoch nicht die gewünschten Produkte liefern. Mit internen Doppelbindungen konnte in manchen Fällen eine erneute Homologisierung durchgeführt werden, jedoch kam es insbesondere bei längeren Alkylketten R zu unerwünschten Nebenreaktionen oder ausbleibendem Umsatz. Eine allgemeine Aussage über die Homologisierbarkeit von Allylboronsäureestern ist somit nicht möglich und erfordert die Betrachtung der Substrate im Einzelfall.

Neben der Arbeit mit den Vinyl-Reagenzien als C_{sp^2} -Nukleophile wurden Arylboronsäureester als C_{sp^2} -Boronsäureester untersucht (Schema 97). Die bekannte Problematik^[83] einer erhöhten Epimerisierungsrate der durch Homologisierung erhaltenen benzylichen α -Chlorboronsäureester konnte dabei bestätigt werden. Durch Optimierung der Reaktionsbedingungen konnte die Homologisierung dennoch mit guten Ausbeuten und Diastereoselektivitäten zum Erhalt der Boronsäureester **66–73** durchgeführt werden. Als wichtige Parameter wurden dabei die Umsetzung mit $LiCHCl_2$ bei $-100\text{ }^\circ\text{C}$, Erwärmung bis maximal $0\text{ }^\circ\text{C}$ und Umsetzung des α -Chlorboronsäureesters ohne vorherige Isolation identifiziert. Alkoxy-Reste konnten dabei zwar eingeführt werden, jedoch erwiesen sich die benzylichen α -Alkoxyboronsäureester als zu instabil für eine weitere Homologisierung. Mit $R^1 = \text{Alkyl}$ hingegen gelangen die weiteren Matteson-Homologisierungen problemlos, so dass verschiedene Boronsäureester (**84–88**, **40**, **54**) aufgebaut werden konnten. Neben Alkyl-, Alkoxy- und Azido-Resten konnten hier erneut Vinyl-Nukleophile zur Einführung von Alkenyl-Resten erfolgreich eingesetzt werden.



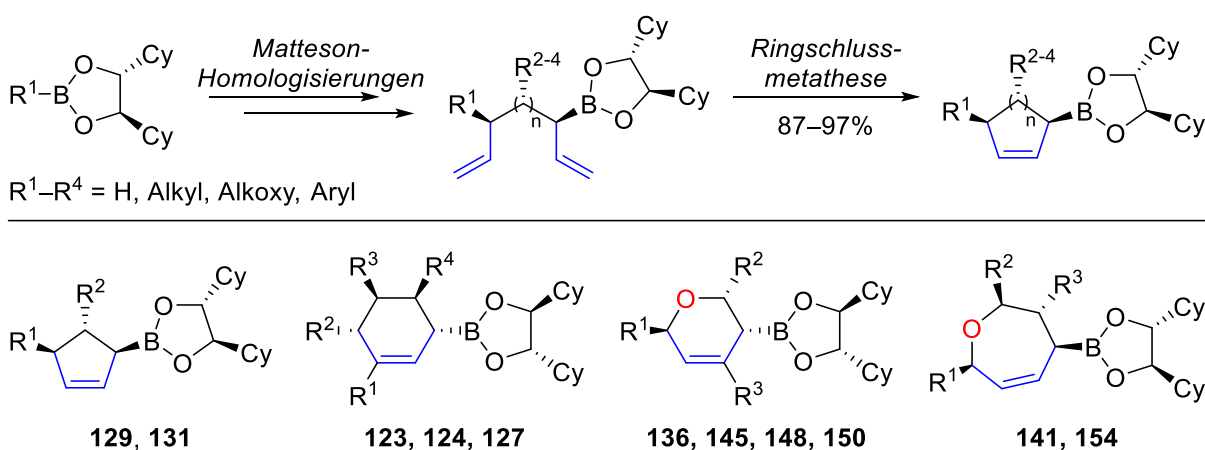
Schema 97: Matteson-Homologisierung von Arylboronsäureestern.

Als Anwendung der Matteson-Homologisierung mit Vinyl-Nukleophilen wurden verschiedene Allylboronsäureester aufgebaut, die in wenigen Stufen zur Synthese komplexer Aminosäuren genutzt werden konnten (Schema 98). Dazu wurden die Allylboronsäureester zunächst durch oxidative Spaltung in die entsprechenden Allylalkohole überführt, die im Anschluss unter Steglich-Bedingungen mit Boc-Glycin verestert wurden. Diese Allylester konnten dann in einer Zink-chelatisierten Ester-Enolat Claisen-Umlagerung mit anschließender Methylester-Bildung in die unnatürlichen Aminosäurederivate **107**, **110**, **113** und **116** überführt werden. Durch die Verwendung verschiedener Nukleophile in den Matteson-Homologisierung und insbesondere der Verwendung verschiedener Vinyl-Nukleophile konnten so die Reste $R^1 - R^5$ in der Seitenkette der Aminosäuren einfach variiert werden.



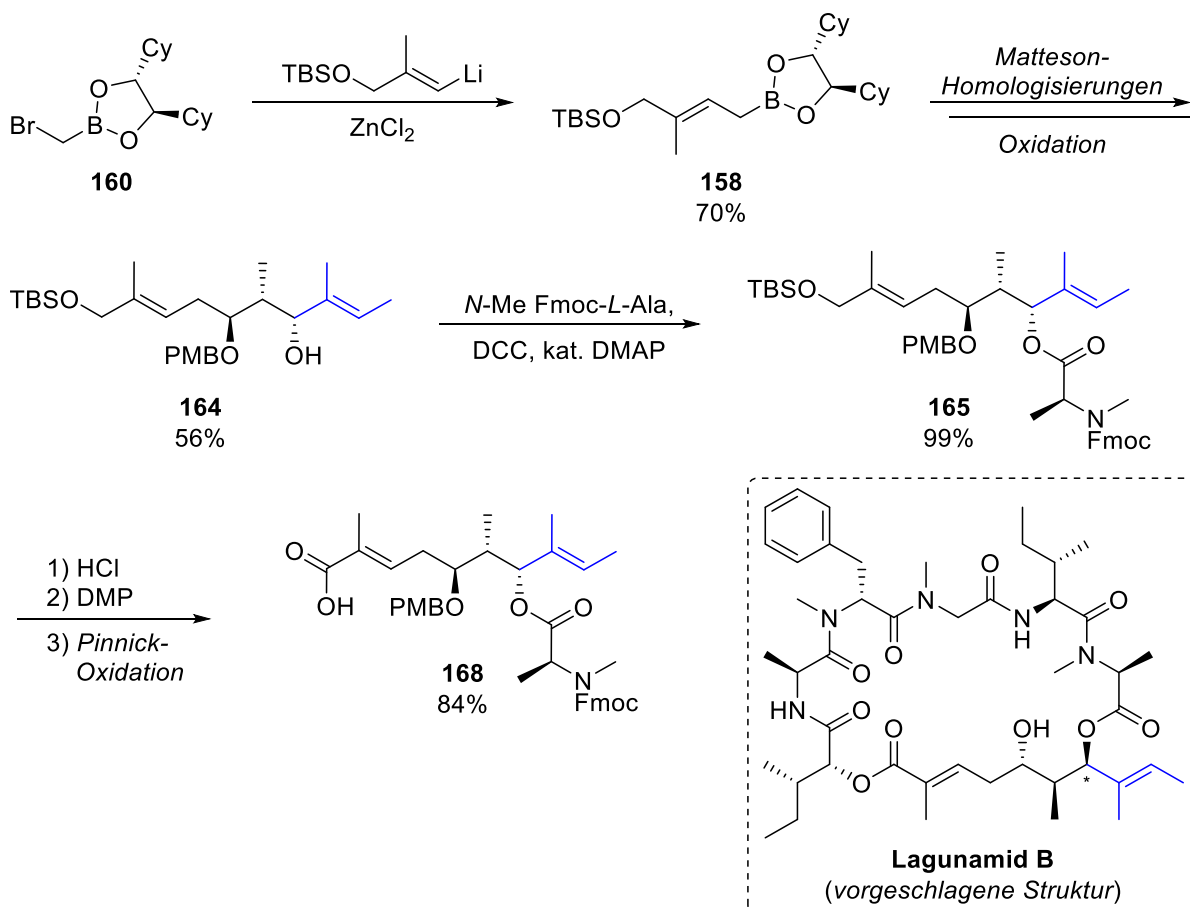
Scheme 98: Synthese der unnatürlichen Aminosäure-Derivate **107**, **110**, **113** und **116**.

Ein weiteres Anwendungsgebiet lag in dem Aufbau zyklischer Boronsäureester durch die Kombination der Matteson-Homologisierung mit der Ringschlussmetathese-Reaktion (*ring closing metathesis*, RCM) nach Grubbs (Schema 99). Durch die Einführung ungesättigter Fragmente zu Beginn und Ende der Alkylkette von Boronsäureestern wurden Substrate erhalten, die unter Verwendung des Grubbs-II-Katalysators erfolgreich cyclisiert werden konnten. Da bereits festgestellt wurde, dass es bei der Homologisierung von Allylboronsäureestern zu Problemen wie der Allylinversion kommen kann, mussten zur Einführung und Homologisierung des ersten ungesättigten Fragments geeignete Strategien entwickelt werden. Insgesamt gelang so der Aufbau zyklischer Boronsäureester mit fünf-, sechs- und siebengliedrigen Ringsystemen mit einer hohen Dichte an Stereozentren. Durch die Verwendung von Allylalkoholen gelang dabei ebenfalls der Aufbau von heterozyklischen Systemen. Wie an zwei Beispielen exemplarisch untersucht wurde, lassen sich die erhaltenen zyklischen Allylboronsäureester prinzipiell erneut homologisieren.



Scheme 99: Aufbau zyklischer Boronsäureester durch Matteson-Homologisierung und Ringschlussmetathese.

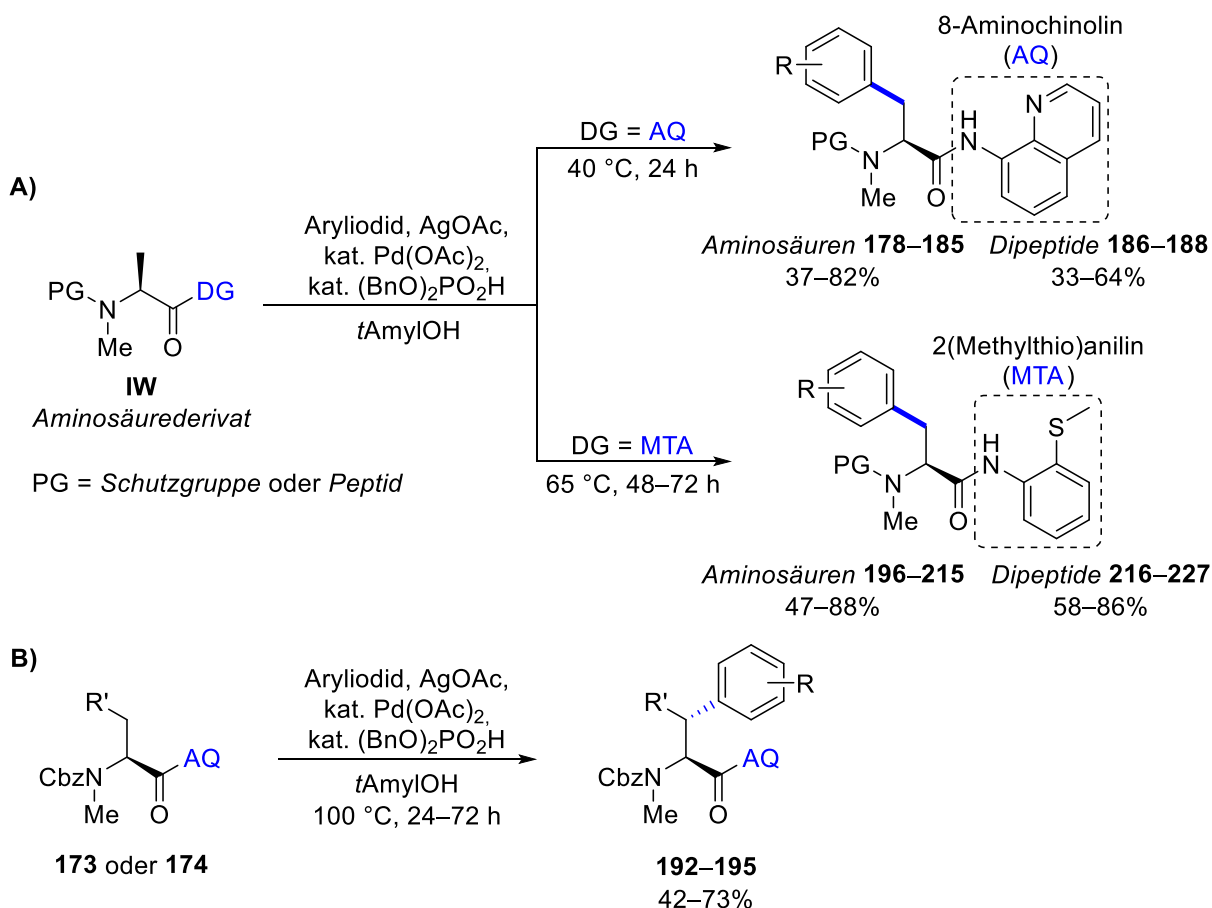
Dass die Matteson-Homologisierung mit Vinyl-Nucleophilen ebenfalls zum Aufbau komplexer Polyketide geeignet ist, konnte mit der Synthese des komplexen Substrates **168** als Teilstruktur des Naturstoffs Lagunamid B gezeigt werden (Schema 100). Hierbei wurde durch mehrfache Matteson-Homologisierung unter Verwendung komplexer Vinyl-Nucleophile und anschließende oxidative Spaltung des Boronsäureesters der Alkohol **164** aufgebaut. Nachdem der freie Allylalkohol verestert wurde, konnte der TBS-geschützte Allylalkohol selektiv entschützt und durch Oxidation in die entsprechende α,β -ungesättigte Carbonsäure **168** überführt werden.



Schema 100: Synthese des Polyketid-Fragments **168** als Teilstruktur des Naturstoffs Lagunamid B.

Neben der Matteson-Homologisierung wurde als zweites Themengebiet die Funktionalisierung *N*-methylierter Aminosäuren und Peptide mittels C-H Aktivierung untersucht. Dabei bestand das Interesse insbesondere darin, die Palladium-katalysierte C-H Aktivierung gesteuert durch geeignete dirigierende Gruppen (DG) zur Funktionalisierung von β -C-H Bindungen von Aminosäuren zu untersuchen. Statt der in der Literatur oftmals verwendeten *N*-Phthaloyl-Schutzgruppe sollten *N*-methylierte Aminosäuren und Peptide untersucht werden. Wie in Schema 101 (A) gezeigt konnte die β -Arylierung von Alanin-Derivaten (**IW**) unter Verwendung der dirigierenden Gruppen 8-Aminochinolin (AQ) und 2-(Methylthio)anilin (MTA) erfolgreich durchgeführt werden.

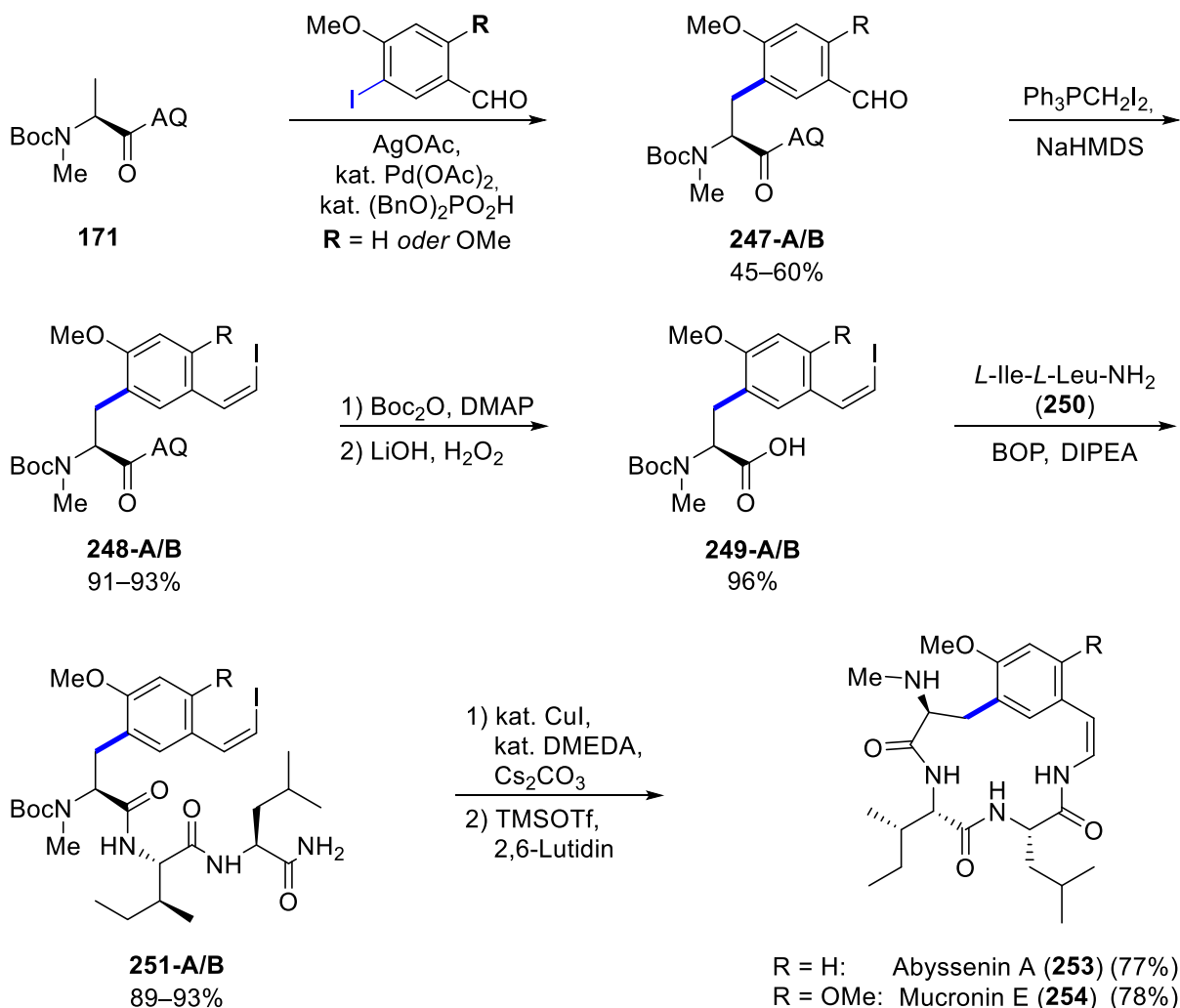
Bei der Verwendung von 8-Aminochinolin kam es dabei zunächst zu signifikanter Doppelfunktionalisierung. Insbesondere durch die Optimierung des Lösemittels konnte die erforderliche Reaktionstemperatur jedoch derart herabgesetzt werden, dass die Bildung des Biaryl-Nebenproduktes auf etwa 10% gesenkt wurde und die Substrate **178–185** in guter Ausbeute zugänglich wurden. Als Alternative dazu wurden MTA-vermittelte C-H Arylierungen untersucht, die durch selektive Monofunktionalisierung den Aufbau der Substrate **196–215** ermöglichten. Sowohl mit AQ als auch MTA als dirigierende Gruppen konnte die Methode ebenfalls erfolgreich zur β -CH Arylierung von Dipeptiden eingesetzt werden (Verbindungen **186–188** und **216–227**).



Schema 101: **A)** β -Arylierung primärer C-H Bindungen mit den dirigierenden Gruppen MTA und AQ sowie **B)** AQ-vermittelte β -Arylierung sekundärer C-H Bindungen.

Zur β -Funktionalisierung sekundärer C-H Bindungen (**173** und **174**) konnte 8-Aminochinolin als dirigierende Gruppe ebenfalls erfolgreich eingesetzt werden (Schema 101, B). Aufgrund der bereits vorhandenen Seitenkette R' wurde dabei keine Doppelfunktionalisierung beobachtet, so dass die Substrate **192–195** selektiv erhalten wurden. Die C-H Funktionalisierung erfolgte dabei mit hoher Diastereoselektivität zu den gezeigten *trans*-Produkten, was durch Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden konnte.

Neben der Funktionalisierung mit Aryl- und Heteroaryl-Resten konnte im Fall der AQ-Derivate auch die β -Alkylierung und Alkenylierung realisiert werden. Die Einführung der aromatischen Reste zeigte eine hohe Toleranz bezüglich verschiedener Substituenten und ermöglichte so den Aufbau komplexer Aminosäuren in wenigen Stufen. Die synthetische Anwendbarkeit der Methode wurde exemplarisch an der Totalsynthese der Naturstoffe Abyssenin A und Mucronin E gezeigt (Schema 102). Durch die Verwendung der AQ-Gruppe konnte die Funktionalisierung des Alaninderivates **171** mit mehrfach substituierten Benzol-Derivaten zu den unnatürlichen Aminosäurederivaten **247** durchgeführt werden. Nach Wittig-Reaktion, Abspaltung der dirigierenden Gruppe und Peptidknüpfung wurden so die offenkettigen Vorstufen **251** erhalten. Kupfer-katalysierte Zyklisierung und Boc-Entschützung lieferten schließlich die Naturstoffe Abyssenin A (**253**) und Mucronin E (**254**).



Schema 102: Synthese der Naturstoffe Abyssenin A (**253**) und Mucronin E (**254**).

7. Literaturverzeichnis

- [1] E. J. Corey, X.-M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., **1989**.
- [2] C. I. Lin, R. M. McCarty, H. W. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3446–3489.
- [3] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 770–803.
- [4] K. Rogers, *The Components of Life - From Nucleic Acids to Carbohydrates*, Britannica Educational Publishing, **2011**.
- [5] L. Du, C. Sánchez, B. Shen, *Metab. Eng.* **2001**, *3*, 78–95.
- [6] B. Shen, L. Du, C. Sanchez, D. J. Edwards, M. Chen, J. M. Murrell, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2001**, *27*, 378–385.
- [7] National Cancer Institute, “Bleomycin Sulfate,” can be found under <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/bleomycin>, **2009**.
- [8] D. G. Brown, J. Boström, *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 4443–4458.
- [9] N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866–867.
- [10] N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki, *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513–519.
- [11] A. S. Guram, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7901–7902.
- [12] F. Paul, J. Patt, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5969–5970.
- [13] S. D. Roughley, A. M. Jordan, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3451–3479.
- [14] J. Boström, D. G. Brown, R. J. Young, G. M. Keserü, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2018**, *17*, 709–727.
- [15] R. D. Larsen, A. O. King, C. Y. Chen, E. G. Corley, B. S. Foster, F. E. Roberts, C. Yang, D. R. Lieberman, R. A. Reamer, D. M. Tschaen, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, S. Lo Young, L. T. Rossano, S. Brookes, D. Meloni, J. R. Moore, J. F. Arnett, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6391–6394.
- [16] J. O. Link, J. G. Taylor, L. Xu, M. Mitchell, H. Guo, H. Liu, D. Kato, T. Kirschberg, J. Sun, N. Squires, J. Parrish, T. Keller, Z. Y. Yang, C. Yang, M. Matles, Y. Wang, K. Wang, G. Cheng, Y. Tian, E. Mogalian, E. Mondou, M. Cornpropst, J. Perry, M. C. Desai, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 2033–2046.
- [17] D. S. Matteson, D. Majumdar, *Organometallics* **1983**, *2*, 1529–1535.
- [18] D. S. Matteson, R. Ray, R. R. Rocks, D. J. Tsai, *Organometallics* **1983**, *2*, 1536–1543.
- [19] D. S. Matteson, R. W. H. Mah, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2599–2603.
- [20] D. S. Matteson, D. Majumdar, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *82*, 7588–7590.
- [21] D. S. Matteson, D. Majumdar, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7590–7591.
- [22] D. S. Matteson, K. M. Sadhu, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2077–2078.
- [23] P. B. Tripathy, D. S. Matteson, *Synthesis (Stuttg.)* **1990**, *1990*, 200–206.
- [24] D. S. Matteson, H. W. Man, O. C. Ho, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4560–4566.
- [25] D. S. Matteson, K. M. Sadhu, M. L. Peterson, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 810–819.

- [26] D. S. Matteson, E. C. Beedle, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4499–4502.
- [27] D. S. Matteson, P. K. Jesthi, K. M. Sadhu, *Organometallics* **1984**, *3*, 1284–1288.
- [28] D. S. Matteson, T. J. Michnick, *Organometallics* **1990**, *9*, 3171–3177.
- [29] D. S. Matteson, A. A. Kandil, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3831–3834.
- [30] D. S. Matteson, E. C. Beedle, A. A. Kandil, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5034–5036.
- [31] D. J. S. Tsai, P. K. Jesthi, D. S. Matteson, *Organometallics* **1983**, *2*, 1543–1545.
- [32] D. S. Matteson, H. Man, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6047–6051.
- [33] K. Ditrich, T. Bube, R. Stürmer, R. W. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 1028–1030.
- [34] R. W. Hoffmann, K. Ditrich, G. Köster, R. Stürmer, *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 1783–1789.
- [35] Z. Wang, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8302–8303.
- [36] W. C. Hiscox, D. S. Matteson, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8315–8316.
- [37] D. S. Matteson, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10009–10023.
- [38] E. J. Corey, D. Barnes-Seeman, T. W. Lee, *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 3711–3713.
- [39] M. Mark Midland, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 914–915.
- [40] D. S. Matteson, B. S. L. Collins, V. K. Aggarwal, E. Ciganek, *Org. React.* **2021**, *105*, 427–860.
- [41] O. Andler, U. Kazmaier, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 8439–8444.
- [42] R. Soundararajan, G. Li, H. C. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8961–8964.
- [43] W. C. Hiscox, D. S. Matteson, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *614–615*, 314–317.
- [44] D. S. Matteson, P. B. Tripathy, A. Sarkar, K. M. Sadhu, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4399–4402.
- [45] O. Andler, U. Kazmaier, *Chem. - A Eur. J.* **2021**, *27*, 949–953.
- [46] D. S. Matteson, H. W. Man, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5734–5741.
- [47] D. S. Matteson, J. J. Yang, *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 3855–3861.
- [48] D. S. Matteson, A. A. Kandil, R. Soundararajan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3964–3969.
- [49] M. Tost, O. Andler, U. Kazmaier, *European J. Org. Chem.* **2021**, 6459–6471.
- [50] D. S. Matteson, R. Soundararajan, O. C. Ho, W. Gatzweiler, *Organometallics* **1996**, *15*, 152–163.
- [51] K. M. Sadhu, D. S. Matteson, *Organometallics* **1985**, *4*, 1687–1689.
- [52] T. J. Michnick, D. S. Matteson, *Synlett* **1991**, *9*, 631–632.
- [53] J. Adams, M. Behnke, S. Chen, A. A. Cruickshank, L. R. Dick, G. L., J. M. Klunder, Y.-T. Ma, L. Plamondon, R. L. Stein, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 333–338.
- [54] D. S. Matteson, *Med. Res. Rev.* **2008**, *28*, 233–246.
- [55] S. Matteson, D. Majumdar, *J. Organomet. Chem.* **1979**, *170*, 259–264.
- [56] R. P. Singh, D. S. Matteson, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6650–6653.

- [57] D. S. Matteson, K. M. Sadhu, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5241–5245.
- [58] D. S. Matteson, M. L. Peterson, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5116–5121.
- [59] H. C. Brown, M. V. Rangaishenvi, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7115–7118.
- [60] D. G. Hall, *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 913–927.
- [61] H. Lachance, D. G. Hall, *Org. React.* **2009**, *73*, 1–574.
- [62] Y. Li, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1236–1240.
- [63] R. W. Hoffmann, H.-J. Zeiss, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 306–307.
- [64] W. R. Roush, M. A. Adam, D. J. Harris, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2000–2003.
- [65] R. W. Hoffmann, *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 123–130.
- [66] H. C. Brown, M. V. Rangaishenvi, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *49*, 7113–7114.
- [67] R. W. Hoffmann, W. Ladner, K. Ditrich, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 883–889.
- [68] M. W. Andersen, B. Hildebrandt, G. Dahmann, R. W. Hoffmann, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 2127–2139.
- [69] R. Stürmer, K. Ritter, R. W. Hoffmann, *Angew. Chemie* **1993**, *105*, 112–114.
- [70] R. Stürmer, K. Ritter, R. W. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 101–103.
- [71] R. Stürmer, R. W. Hoffmann, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 2519–2526.
- [72] R. W. Hoffmann, R. Stürmer, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 2511–2518.
- [73] R. W. Hoffmann, U. Rolle, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4751–4754.
- [74] R. W. Hoffmann, U. Rolle, R. Göttlich, *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 1717–1724.
- [75] S. Breitfelder, A. Schlapbach, R. W. Hoffmann, *Synthesis (Stuttg.)* **1998**, 468–478.
- [76] R. W. Hoffmann, A. Schlapbach, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *48*, 1959–1968.
- [77] M. Wohlfahrt, K. Harms, U. Koert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8404–8406.
- [78] D. S. Matteson, R. P. Singh, B. Schafman, J. Yang, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4466–4469.
- [79] P. Davoli, R. Fava, S. Morandi, A. Spaggiari, F. Prati, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4427–4436.
- [80] M. Chen, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2706–2709.
- [81] F. R. Struth, C. Hirschhäuser, *European J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 958–964.
- [82] K. Bojaryn, C. Hoffmann, F. R. Struth, C. Hirschhäuser, *Synlett* **2018**, *29*, 1092–1094.
- [83] D. S. Matteson, E. Erdik, *Organometallics* **1983**, *2*, 1083–1088.
- [84] H. C. Brown, A. K. Gupta, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *341*, 73–81.
- [85] G. Li, G. W. Kabalka, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *581*, 66–69.
- [86] H. A. Sharma, J. Z. Essman, E. N. Jacobsen, *Science* **2021**, *374*, 752–757.

- [87] J. L. Stymiest, G. Dutheil, A. Mahmood, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7491–7494.
- [88] D. Leonori, V. K. Aggarwal, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 3174–3183.
- [89] H. Lange, R. Huenerbein, R. Fröhlich, S. Grimme, D. Hoppe, *Chem. - An Asian J.* **2008**, *3*, 78–87.
- [90] D. S. Matteson, G. D. Hurst, *Heteroat. Chem.* **1990**, *1*, 65–74.
- [91] V. Bagutski, R. M. French, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5142–5145.
- [92] C. J. Fletcher, D. J. Blair, K. M. P. Wheelhouse, V. K. Aggarwal, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7598–7604.
- [93] A. P. Pulis, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11298.
- [94] L. Chausset-Boissarie, K. Ghozati, E. Labine, J. L. Y. Chen, V. K. Aggarwal, C. M. Crudden, *Chem. - A Eur. J.* **2013**, *19*, 17698–17701.
- [95] M. Quet, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1858**, *46*, 903–905.
- [96] A. Vogel Jr., *Chem. - Tech. Mitth.* **1858**, 23–33.
- [97] C. Glaser, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, *2*, 422–424.
- [98] O. Dimroth, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1902**, *35*, 2853–2873.
- [99] M. S. Kharasch, H. S. Isbell, *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 3053–3059.
- [100] S. I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 658–668.
- [101] S. Murahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 6403–6404.
- [102] J. P. Kleiman, M. Dubeck, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1544–1545.
- [103] A. C. Cope, R. W. Siekman, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3272–3273.
- [104] N. F. Gol'dshleger, M. B. Tyabin, A. E. Shilov, A. A. Shteinman, *Russ. J. Phys. Chem.* **1969**, *43*, 1222–1223.
- [105] A. H. Janowicz, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 352–354.
- [106] J. K. Hoyano, W. A. G. Graham, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3723–3725.
- [107] J. Yamaguchi, A. D. Yamaguchi, K. Itami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8960–9009.
- [108] F. M. Noisier, M. A. Brimble, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8775–8806.
- [109] J. He, M. Wasa, K. S. L. Chan, Q. Shao, J. Yu, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8754–8786.
- [110] G. Cera, T. Haven, L. Ackermann, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 3577–3582.
- [111] Z. Ruan, N. Sauermann, E. Manoni, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3172–3176.
- [112] Y. Zhu, M. Bauer, J. Ploog, L. Ackermann, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 13099–13102.
- [113] F. Roudesly, J. Oble, G. Poli, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2017**, *426*, 275–296.
- [114] L. M. Xu, B. J. Li, Z. Yang, Z. J. Shi, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 712–733.
- [115] S. J. Tremont, H. U. Rahman, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5759–5760.

- [116] P. K. Byers, A. J. Canty, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 3, 1722–1724.
- [117] O. Daugulis, V. G. Zaitsev, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4046–4048.
- [118] V. G. Zaitsev, D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13154–13155.
- [119] H. Li, B. J. Li, Z. J. Shi, *Catal. Sci. Technol.* **2011**, 1, 191–206.
- [120] C. Sambigioglio, D. Schönbauer, R. Blicke, T. Dao-Huy, G. Pototschnig, P. Schaaf, T. Wiesinger, M. F. Zia, J. Wencel-Delord, T. Besset, B. U. W. Maes, M. Schnürch, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 6603–6743.
- [121] B. V. S. Reddy, L. R. Reddy, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3391–3394.
- [122] D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3965–3972.
- [123] A. J. Hickman, M. S. Sanford, *Nature* **2012**, 484, 177–185.
- [124] E. T. Nadres, G. I. F. Santos, D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 9689–9714.
- [125] R. M. Beesley, C. K. Ingold, J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc., Trans.* **1915**, 107, 1080–1106.
- [126] K. K. Pasunooti, B. Banerjee, T. Yap, Y. Jiang, C. F. Liu, *Org. Lett.* **2015**, 17, 6094–6097.
- [127] P. X. Ling, S. L. Fang, X. S. Yin, K. Chen, B. Z. Sun, B. F. Shi, *Chem. - A Eur. J.* **2015**, 21, 17503–17507.
- [128] M. Wasa, J.-Q. Yu, *Tetrahedron* **2010**, 66, 4811–4815.
- [129] M. Wasa, K. S. L. Chan, X.-G. Zhang, J. He, M. Miura, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 18570–18572.
- [130] K. Chen, F. Hu, S. Q. Zhang, B. F. Shi, *Chem. Sci.* **2013**, 4, 3906–3911.
- [131] S. Y. Zhang, G. He, W. A. Nack, Y. Zhao, Q. Li, G. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 2124–2127.
- [132] B. Wang, G. He, G. Chen, *Sci. China Chem.* **2015**, 58, 1345–1348.
- [133] G. Shan, G. Huang, Y. Rao, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 697–701.
- [134] Y. Ano, M. Tobisu, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 12984–12986.
- [135] T. Liu, J. X. Qiao, M. A. Poss, J. Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 10924–10927.
- [136] Q. Gou, G. Liu, Z. N. Liu, J. Qin, *Chem. - A Eur. J.* **2015**, 21, 15491–15495.
- [137] B. V. S. Reddy, L. R. Reddy, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3391–3394.
- [138] G. Liao, X.-S. Yin, K. Chen, Q. Zhang, S.-Q. Zhang, B.-F. Shi, *Nat. Commun.* **2016**, 7, 12901.
- [139] L. M. Chapman, J. C. Beck, L. Wu, S. E. Reisman, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 9803–9806.
- [140] G. He, S.-Y. Zhang, W. A. Nack, R. Pearson, J. Rabb-Lynch, G. Chen, *Org. Lett.* **2014**, 16, 6488–6491.
- [141] A. R. Dick, K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 2300–2301.
- [142] R. Giri, J. Liang, J. G. Lei, J. J. Li, D. H. Wang, X. Chen, I. C. Naggar, C. Guo, B. M. Foxman, J. Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7420–7424.

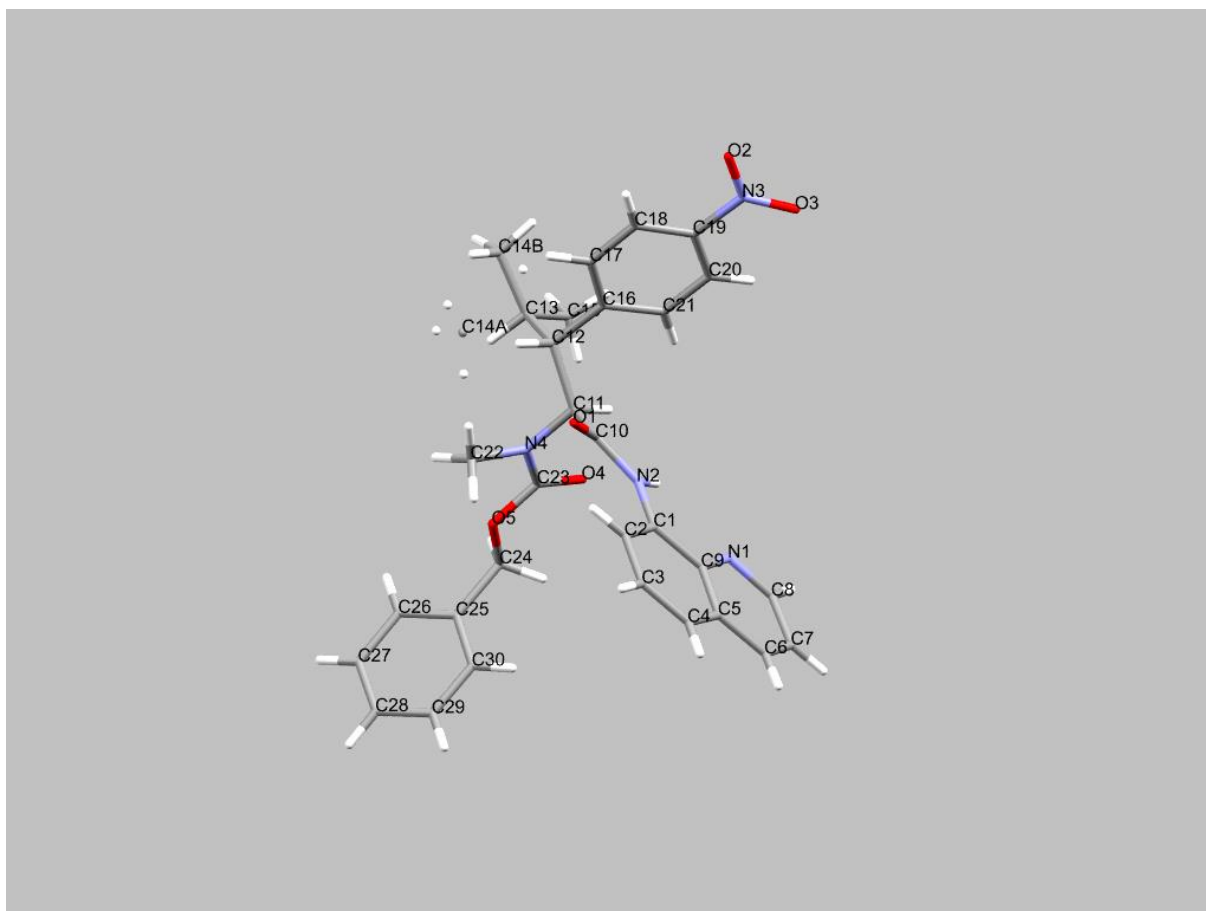
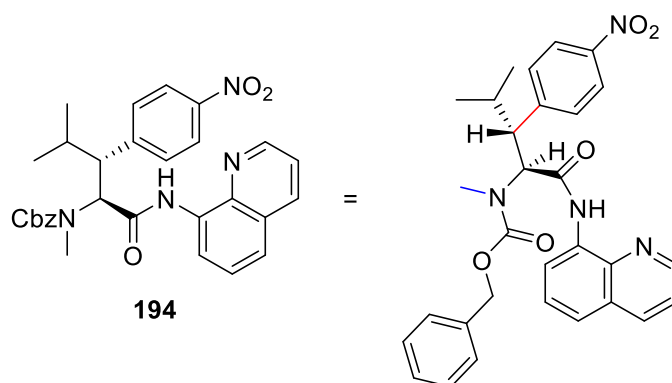
- [143] K. Chen, S. Q. Zhang, H. Z. Jiang, J. W. Xu, B. F. Shi, *Chem. - A Eur. J.* **2015**, *21*, 3264–3270.
- [144] L. D. Tran, O. Daugulis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5188–5191.
- [145] B. Wang, W. A. Nack, G. He, S. Y. Zhang, G. Chen, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 3952–3957.
- [146] B. Wang, C. Lu, S. Y. Zhang, G. He, W. A. Nack, G. Chen, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6260–6263.
- [147] B. Wang, X. Wu, R. Jiao, S. Y. Zhang, W. A. Nack, G. He, G. Chen, *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 1318–1321.
- [148] S. Y. Zhang, Q. Li, G. He, W. A. Nack, G. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12135–12141.
- [149] J. K. Stille, K. S. Y. Lau, *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 434–442.
- [150] G. L. Hamilton, T. Kanai, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14984–14986.
- [151] Q. Gou, G. Liu, L. Zhou, S. Chen, J. Qin, *European J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 6314–6318.
- [152] S. Aspin, A.-S. Goutierre, P. Larini, R. Jazzar, O. Baudoin, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10966–10969.
- [153] S. Aspin, A. S. Goutierre, P. Larini, R. Jazzar, O. Baudoin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10808–10811.
- [154] D. P. Affron, O. A. Davis, J. A. Bull, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4956–4959.
- [155] R. Feng, B. Wang, Y. Liu, Z. Liu, Y. Zhang, *European J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 142–151.
- [156] D. P. Affron, J. A. Bull, *European J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 139–149.
- [157] B. Mondal, B. Roy, U. Kazmaier, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11646–11655.
- [158] M. Bauer, W. Wang, M. M. Lorion, C. Dong, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 203–207.
- [159] A. Schischko, N. Kaplaneris, T. Rogge, G. Sirvinskaite, J. Son, L. Ackermann, *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 1–9.
- [160] Y. Feng, G. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 958–961.
- [161] D. E. Cane, C. T. Walsh, *Chem. Biol.* **1999**, *6*, 319–325.
- [162] C. T. Walsh, *Science*, **2004**, *303*, 1805–1810.
- [163] M. Tost, O. Andler, U. Kazmaier, *European J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 6459–6471.
- [164] Z. M. Wang, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8302–8303.
- [165] O. C. Ho, R. Soundararajan, J. Lu, D. S. Matteson, Z. Wang, X. Chen, M. Wei, R. D. Willett, *Organometallics* **1995**, *14*, 2855–2860.
- [166] G. A. Molander, S. R. Wiesniewski, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16856–16868.
- [167] J. N. Gorges, Totalsynthese von Lagunamid A und Chloromyxamid A, Universität des Saarlandes, Dissertation, **2017**, doi:10.22028/D291-27132.
- [168] D. O. Cowan, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 1–5.
- [169] T. Holm, *Acta Chem. Scand.* **1966**, *20*, 2821–2828.

- [170] T. D. Blümke, F. M. Piller, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4082–4084.
- [171] K. B. Bahnck, S. D. Rychnovsky, *Chem. Commun.* **2006**, 2388–2390.
- [172] M. Gravel, H. Lachance, X. Lu, D. G. Hall, *Synthesis (Stuttg.)* **2004**, *15*, 1290–1302.
- [173] P. Wipf, S. Lim, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1068–1071.
- [174] M. Davoust, F. Cantagrel, P. Metzner, J. F. Brière, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1981–1993.
- [175] K. M. Sadhu, D. S. Matteson, G. D. Hurst, J. M. Kurosky, *Organometallics* **1984**, *3*, 804–806.
- [176] N. Schneider, D. M. Lowe, R. A. Sayle, M. A. Tarselli, G. A. Landrum, *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 4385–4402.
- [177] A. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6723–6737.
- [178] A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 412–443.
- [179] D. S. Matteson, J. Lu, *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, *9*, 2423–2436.
- [180] A. Lumbroso, M. L. Cooke, B. Breit, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1890–1932.
- [181] U. Kazmaier, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 998–999.
- [182] U. Kazmaier, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6667–6670.
- [183] G. C. Fu, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5426–5427.
- [184] M. Schuster, S. Blechert, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2036–2056.
- [185] A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012–3043.
- [186] J. Stambasky, A. V. Malkov, P. Kocovsky, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9148–9150.
- [187] T. Kinsinger, Modifizierung von Aminosäuren Und Peptiden via C-H-Funktionalisierung, Universität des Saarlandes, Masterarbeit, **2017**.
- [188] J. Gorges, U. Kazmaier, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2033–2036.
- [189] O. Andler, U. Kazmaier, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 4866–4870.
- [190] A. Tripathi, J. Puddick, M. R. Prinsep, M. Rottmann, L. T. Tan, *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1810–1814.
- [191] L. Dai, B. Chen, H. Lei, Z. Wang, Y. Liu, Z. Xu, T. Ye, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8697–8699.
- [192] K. Sueyoshi, M. Kaneda, S. Sumimoto, S. Oishi, N. Fujii, K. Suenaga, T. Teruya, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 5472–5478.
- [193] Y. Takada, M. Umehara, Y. Nakao, J. Kimura, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1163–1165.
- [194] K. Suenaga, T. Mutou, T. Shibata, T. Itoh, H. Kigoshi, K. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6771–6774.
- [195] K. Suenaga, T. Mutou, T. Shibata, T. Itoh, T. Fujita, N. Takada, K. Hayamizu, M. Takagi, T. Irifune, H. Kigoshi, K. Yamada, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8509–8527.
- [196] S. Pal, T. K. Chakraborty, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3469–3472.
- [197] S. Werle, T. Fey, J. M. Neudörfel, H.-G. Schmalz, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3555–3558.

- [198] R. Stürmer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 59–60.
- [199] Q. Huang, J. Michalland, S. Z. Zard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 16936–16942.
- [200] B. S. Bal, W. E. Childers, H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091–2096.
- [201] B. B. Zhan, Y. Li, J.-W. Xu, X.-L. Nie, J. Fan, L. Jin, B.-F. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5858–5862.
- [202] M. Luisa, D. Gioia, A. Leggio, F. Malagrino, E. Romio, C. Siciliano, A. Liguori, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2016**, *16*, 683–690.
- [203] L. D. Pettit, M. Bezer, *Coord. Chem. Rev.* **1985**, *61*, 97–114.
- [204] T. Kinsinger, U. Kazmaier, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7726–7730.
- [205] D. Mu, F. Gao, G. Chen, G. He, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 1880–1885.
- [206] Y. Feng, G. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 958–961.
- [207] R. Tschesche, S. T. David, R. Zerbes, M. von Radloff, E. U. Kaußmann, G. Eckhardt, *Liebigs Ann. Chem.* **1974**, *1974*, 1915–1928.
- [208] J. Wang, L. Schaeffler, G. He, D. Ma, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6717–6721.
- [209] M. Toumi, F. Couty, G. Evano, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9003–9009.
- [210] M. Toumi, F. Couty, G. Evano, *Synlett* **2008**, 29–32.
- [211] M. W. Rathke, E. Chao, G. Wu, *J. Organomet. Chem.* **1976**, *122*, 145–149.
- [212] L. Kadari, P. Radha Krishna, Y. Lakshmi Prapurna, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3863–3868.
- [213] Y. C. Liu, Y. Liu, Z. L. Wu, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2146–2152.
- [214] L. F. Tietze, F. Behrendt, F. Major, B. Krewer, J. M. von Hof, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *10162*, 6909–6921.
- [215] S. N. Georgiades, J. Clardy, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4251–4254.
- [216] P. Koukal, J. Ulč, D. Nečas, M. Kotora, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 2110–2114.
- [217] T. Kinsinger, U. Kazmaier, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 5595–5600.
- [218] O. Pitayatanakul, T. Higashino, T. Kadoya, M. Tanaka, H. Kojima, M. Ashizawa, T. Kawamoto, H. Matsumoto, K. Ishikawa, T. Mori, *J. Mater. Chem. C* **2014**, *2*, 9311–9317.
- [219] K. J. Edgar, S. N. Falling, *J. Org. Chem.* **1990**, 5287–5291.
- [220] E. Fujita, K. Fuji, K. Tanaka, *J. Chem. Soc. C* **1971**, 205–207.
- [221] B. A. Hathaway, K. L. White, M. E. McGill, *Synth. Commun.* **2007**, 3855–3860.

8. Anhang

Kristallographische Daten der Verbindung 194



Tab. 8: Kristallographische Daten und Strukturverfeinerung für sh4037 (**194**).

Identifikationscode	sh4037	
Verhältnisformel	C ₃₀ H ₃₀ N ₄ O ₅	
Molekulargewicht	526.58	
Temperatur	142(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Orthorhombisch	
Raumgruppe	C222 ₁	
Dimensionen Einheitszelle	a = 12.2347(8) Å	α = 90°.
	b = 22.5664(16) Å	β = 90°.
	c = 19.6205(12) Å	γ = 90°.
Volumen	5417.1(6) Å ³	
Z	8	
Dichte (berechnet)	1.291 Mg/m ³	
Absorptionskoeffizient	0.089 mm ⁻¹	
F(000)	2224	
Kristallgröße	0.298 x 0.276 x 0.102 mm ³	
Theta	1.805 to 26.477°.	
Index-Bereich	-15<=h<=14, -28<=k<=27, -24<=l<=24	
gesammelte Reflektionen	34335	
unabhängige Reflektionen	5566 [R(int) = 0.0931]	
Vollständigkeit zu Theta = 25.242°	99.9%	
Absorptionskorrektur	semi-empirisch von Äquivalenten	
Max. und min. Transmission	0.7454 and 0.6342	
Methode d. Verfeinerung	kleinste Quadrate d. vollen Matrix von F ²	
Daten / Beschränkungen / Parameter	5566 / 3 / 368	
Güte der Anpassung von F ²	1.006	
Finale R Indizes [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0554, wR2 = 0.1070	
R Indizes (alle Daten)	R1 = 0.1128, wR2 = 0.1294	
Absoluter Struktur-Parameter	-0.6(9)	
Extinktionskoeffizient	n/a	
Größter Unterschied Peak/Loch	0.206 and -0.276 e.Å ⁻³	

Tab. 9: Atomkoordinaten (x 104) und äquivalente isotropische Verschiebungsparameter (Å²x 103) für sh4037 (**194**). U(eq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten Uij Tensors.

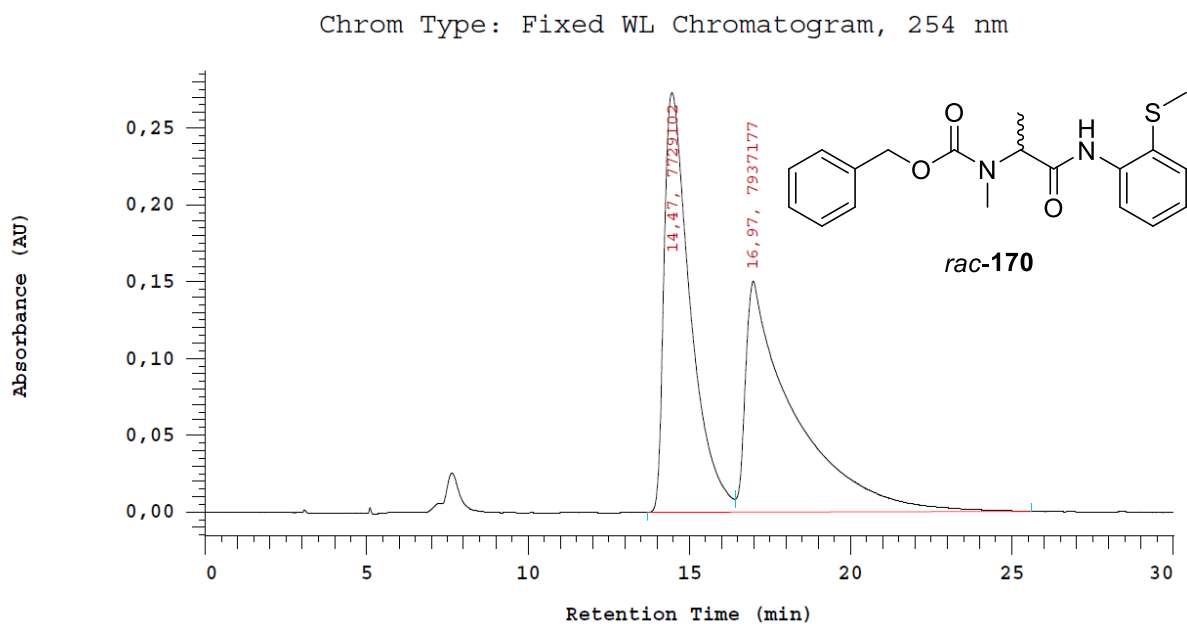
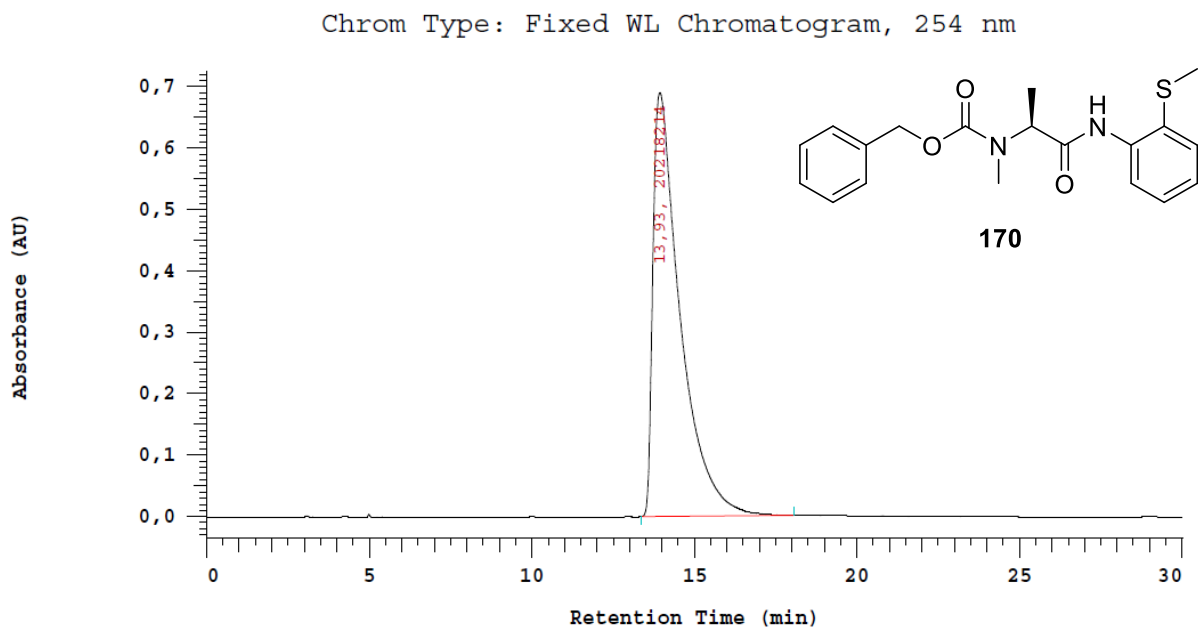
	x	y	z	U(eq)
N(1)	6210(3)	3538(1)	2253(2)	33(1)
N(2)	6027(3)	2944(1)	3440(2)	30(1)
N(3)	10243(3)	1015(2)	3898(2)	48(1)
N(4)	4128(3)	2166(1)	3908(2)	32(1)

Tab. 9 (Fortsetzung): Atomkoordinaten (x 104) und äquivalente isotropische Verschiebungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für sh4037 (**194**). $U(\text{eq})$ ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U_{ij} Tensors.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
O(1)	6294(3)	2653(1)	4537(2)	44(1)
O(2)	10750(3)	834(2)	4394(2)	69(1)
O(3)	10646(3)	1114(2)	3342(2)	61(1)
O(4)	3726(2)	2078(1)	2778(1)	32(1)
O(5)	2500(2)	2452(1)	3528(1)	36(1)
C(1)	6307(3)	3546(2)	3472(2)	32(1)
C(2)	6443(4)	3852(2)	4067(2)	37(1)
C(3)	6672(4)	4463(2)	4055(2)	44(1)
C(4)	6760(4)	4766(2)	3455(3)	45(1)
C(5)	6610(4)	4466(2)	2833(2)	38(1)
C(6)	6655(4)	4744(2)	2195(3)	50(1)
C(7)	6477(4)	4430(2)	1615(3)	49(1)
C(8)	6258(4)	3825(2)	1671(2)	38(1)
C(9)	6379(3)	3849(2)	2837(2)	32(1)
C(10)	5950(3)	2559(2)	3966(2)	31(1)
C(11)	5271(3)	2004(2)	3803(2)	31(1)
C(12)	5641(3)	1472(2)	4243(2)	35(1)
C(13)	4939(4)	907(2)	4128(2)	43(1)
C(14A)	3820(7)	895(4)	4455(5)	55(3)
C(14B)	5230(10)	422(4)	4623(5)	59(4)
C(15)	4870(4)	710(2)	3396(2)	50(1)
C(16)	6850(4)	1350(2)	4141(2)	35(1)
C(17)	7497(4)	1189(2)	4691(2)	46(1)
C(18)	8596(4)	1068(2)	4616(2)	48(1)
C(19)	9048(4)	1117(2)	3987(2)	38(1)
C(20)	8453(4)	1273(2)	3423(2)	39(1)
C(21)	7344(4)	1389(2)	3508(2)	38(1)
C(22)	3766(4)	2359(2)	4582(2)	47(1)
C(23)	3482(3)	2218(2)	3355(2)	30(1)
C(24)	1733(3)	2529(2)	2972(2)	37(1)
C(25)	863(4)	2944(2)	3221(2)	36(1)
C(26)	-93(4)	2728(2)	3512(2)	42(1)
C(27)	-907(4)	3115(2)	3733(2)	50(1)
C(28)	-753(5)	3712(3)	3674(3)	65(2)
C(29)	198(5)	3926(2)	3400(4)	74(2)
C(30)	991(4)	3544(2)	3167(3)	53(1)

HPLC-Analyse

Zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses der Verbindung **170** wurde die racemische Verbindung *rac*-**170** ausgehend von *D/L*-Alanin hergestellt. Die HPLC-Chromatogramme sind in Abb. 8 dargestellt.

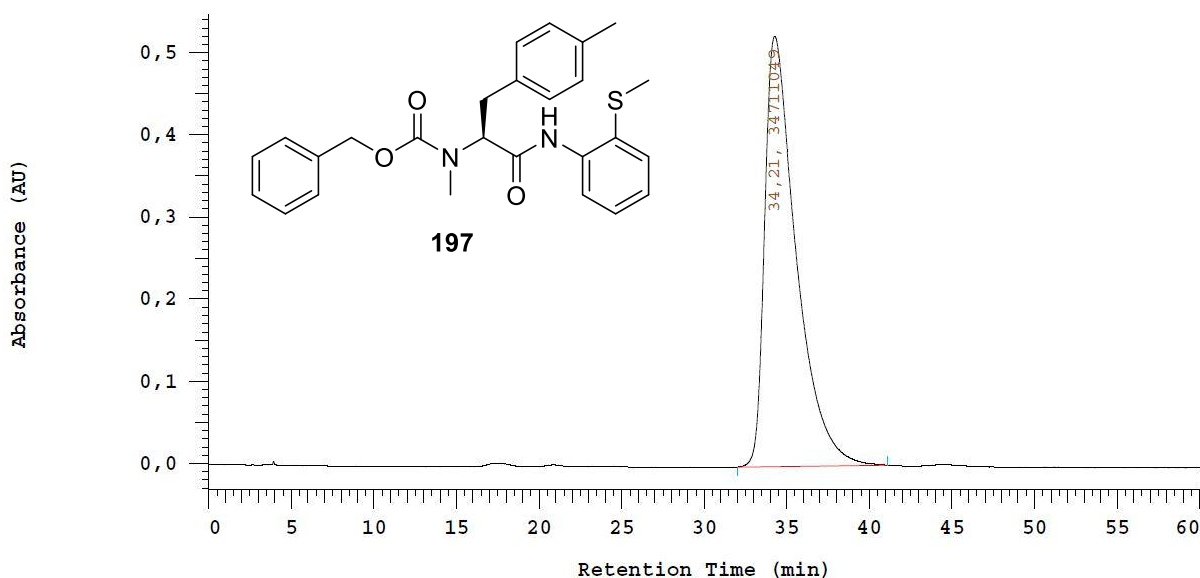


No.	RT	Area	Area %
1	14,47	7729102	49,336
2	16,97	7937177	50,664
		15666279	100,000

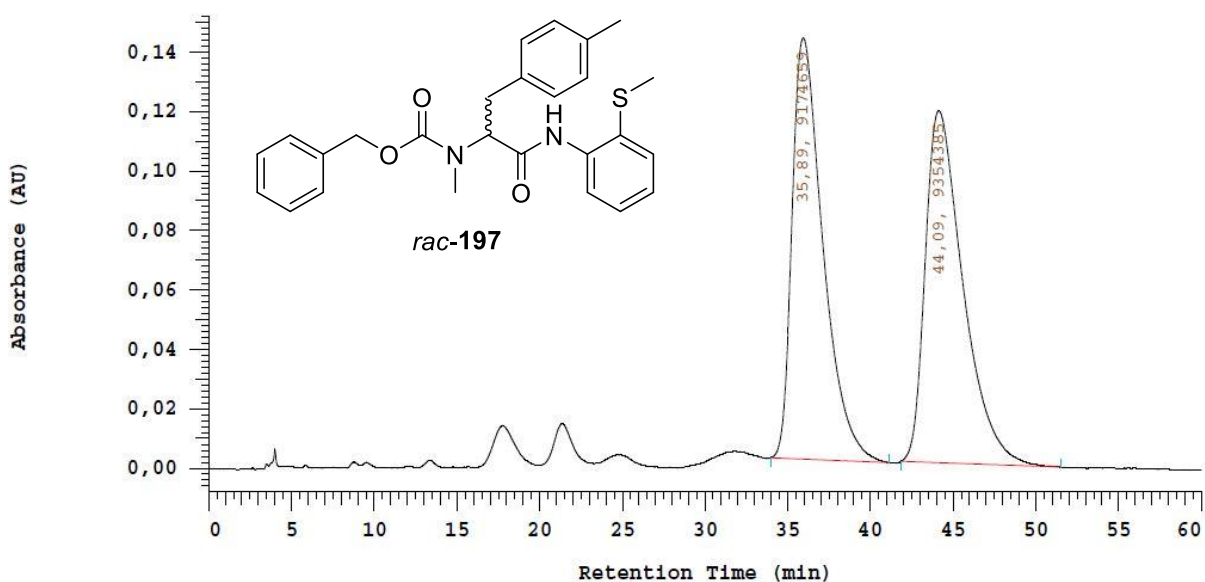
Abb. 8: HPLC-Analyse der Verbindungen **170** und *rac*-**170**. Parameter: OD-H, *n*-Hexan/*i*-PrOH 9:1, 1 mL/min, 20 °C, t_R (**170**) = 13.9 min.

Exemplarisch für die C-H Aktivierungen wurde das racemische Äquivalent (*rac*-**197**) der Verbindung **197** hergestellt und ebenfalls mittels HPLC-Analyse untersucht (Abb. 9).

Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 254 nm



Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 254 nm

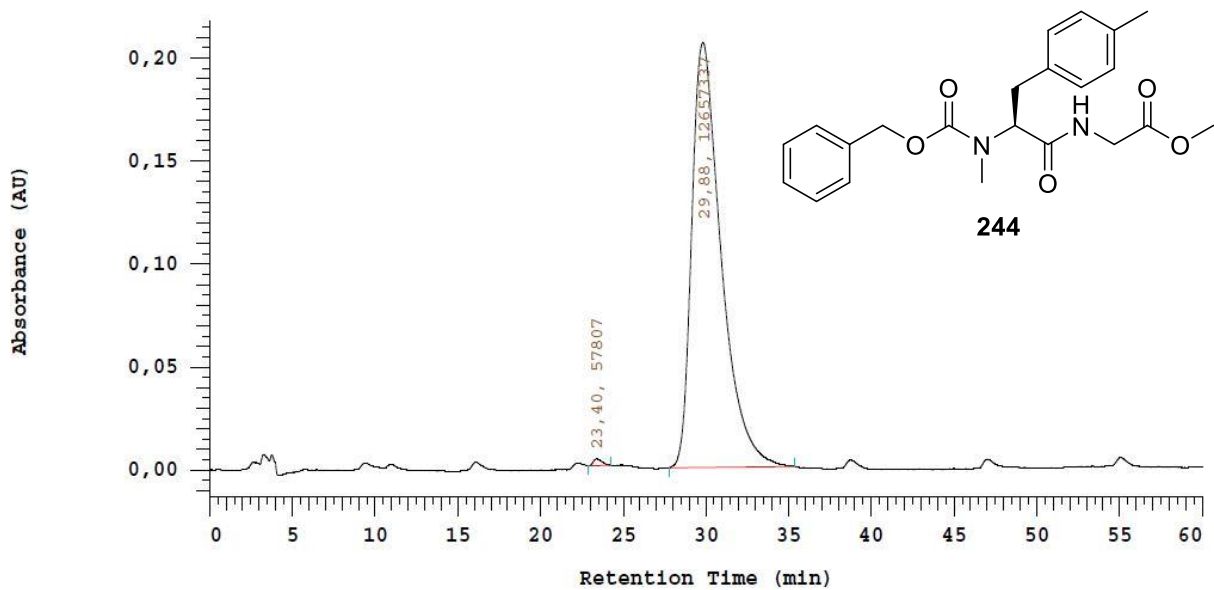


No.	RT	Area	Area %
1	35,89	9174659	49,515
2	44,09	9354385	50,485
		18529044	100,000

Abb. 9: HPLC-Analyse der Verbindungen **197** und *rac*-**197**. Parameter: Reprisil, *n*-Hexan/*i*-PrOH 6:4, 1 mL/min, 20 °C, t_R (**197**) = 34.2 min.

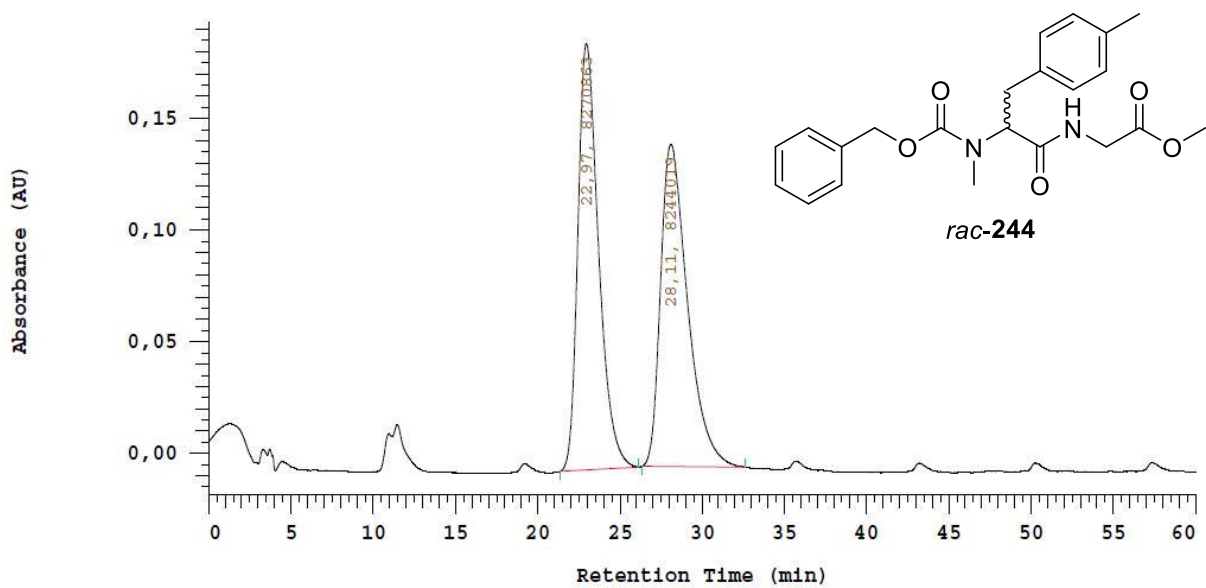
Exemplarisch für die Peptidknüpfungen wurde das racemische Äquivalent (*rac*-**244**) der Verbindung **244** hergestellt und mittels HPLC-Analyse untersucht (Abb. 10). Zusätzlich wurde die Verbindung **245** untersucht (Abb. 11).

Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 210 nm



No.	RT	Area	Area %
1	23,40	57807	0,455
2	29,88	12657337	99,545
		12715144	100,000

Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 210 nm



No.	RT	Area	Area %
1	22,97	8270863	50,081
2	28,11	8244019	49,919
		16514882	100,000

Abb. 10: HPLC-Analyse der Verbindungen **244** und *rac*-**244**. Parameter: Reprisil, *n*-Hexan/*i*-PrOH 6:4, 1 mL/min, 20 °C, t_R (**244**) = 29.9 min.

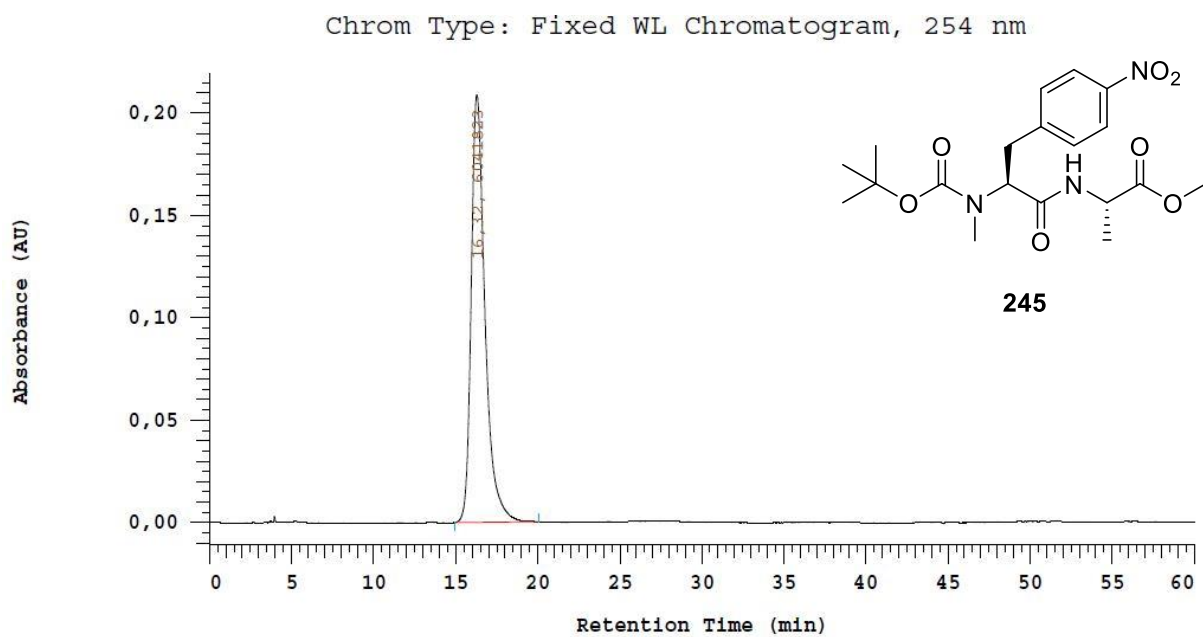
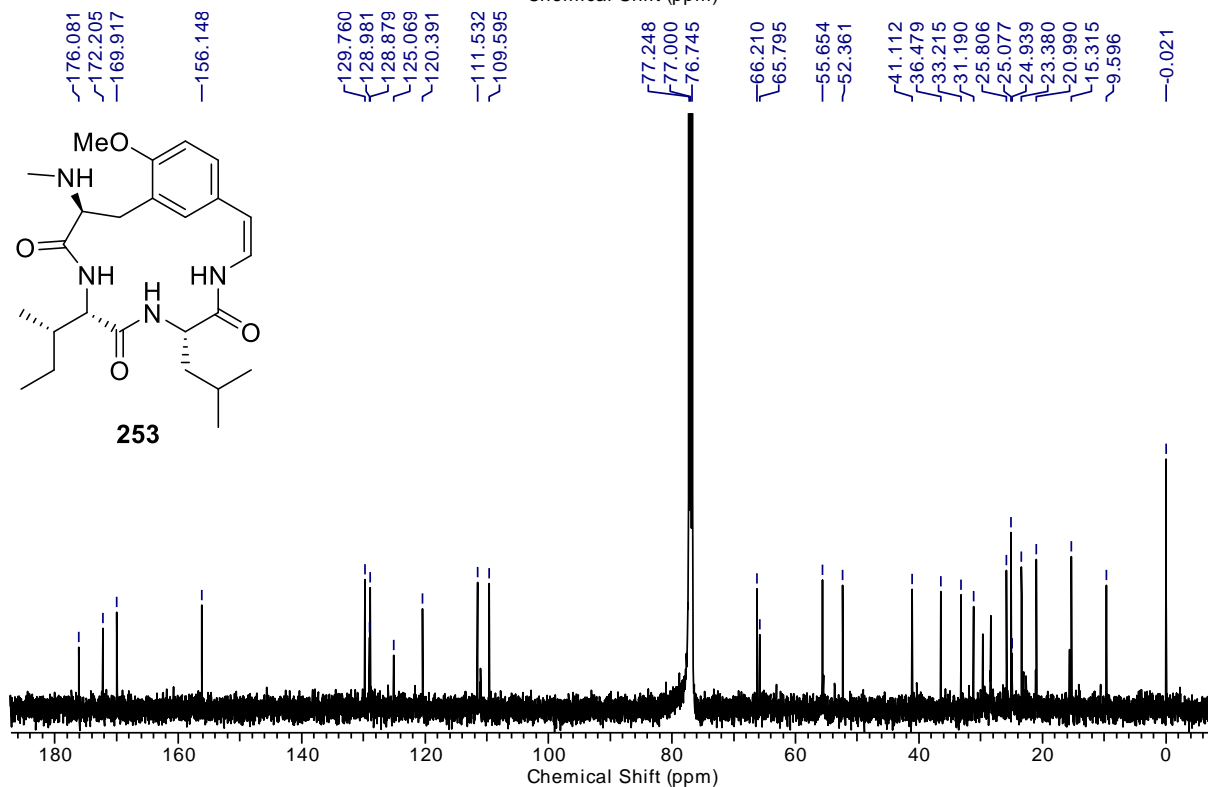
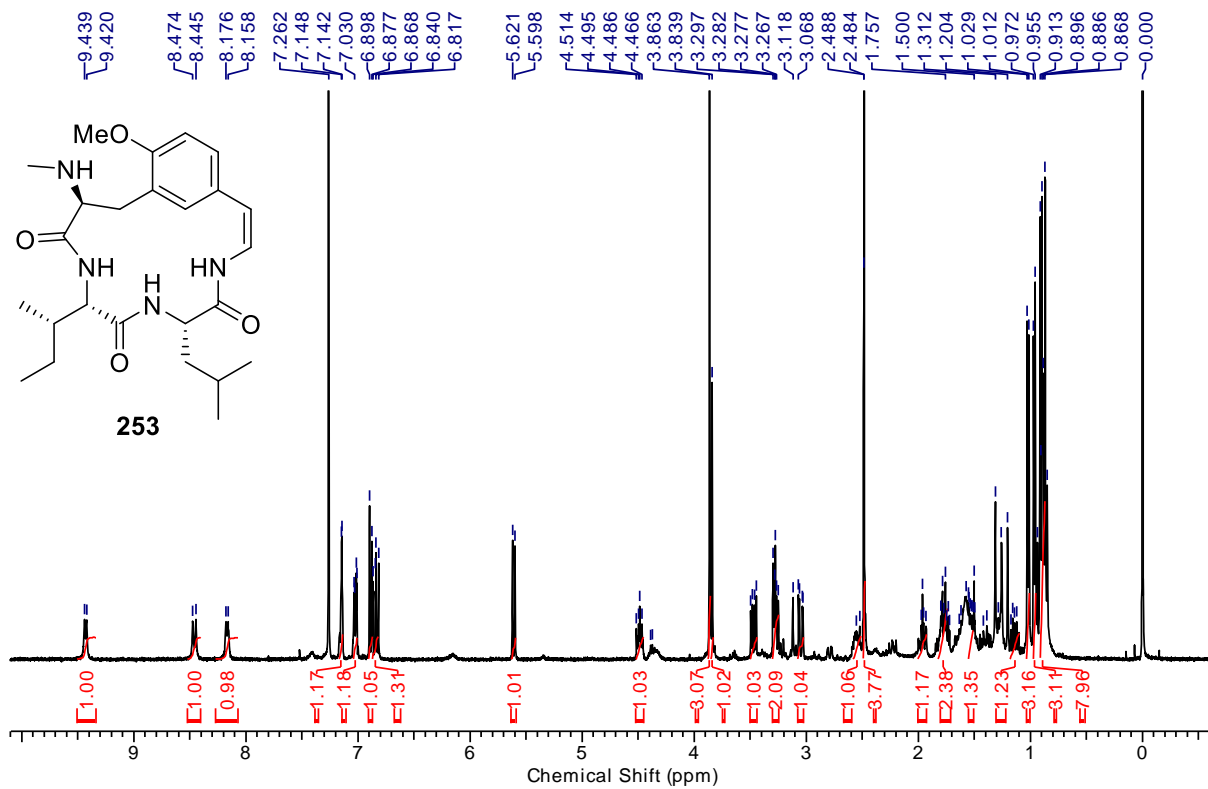


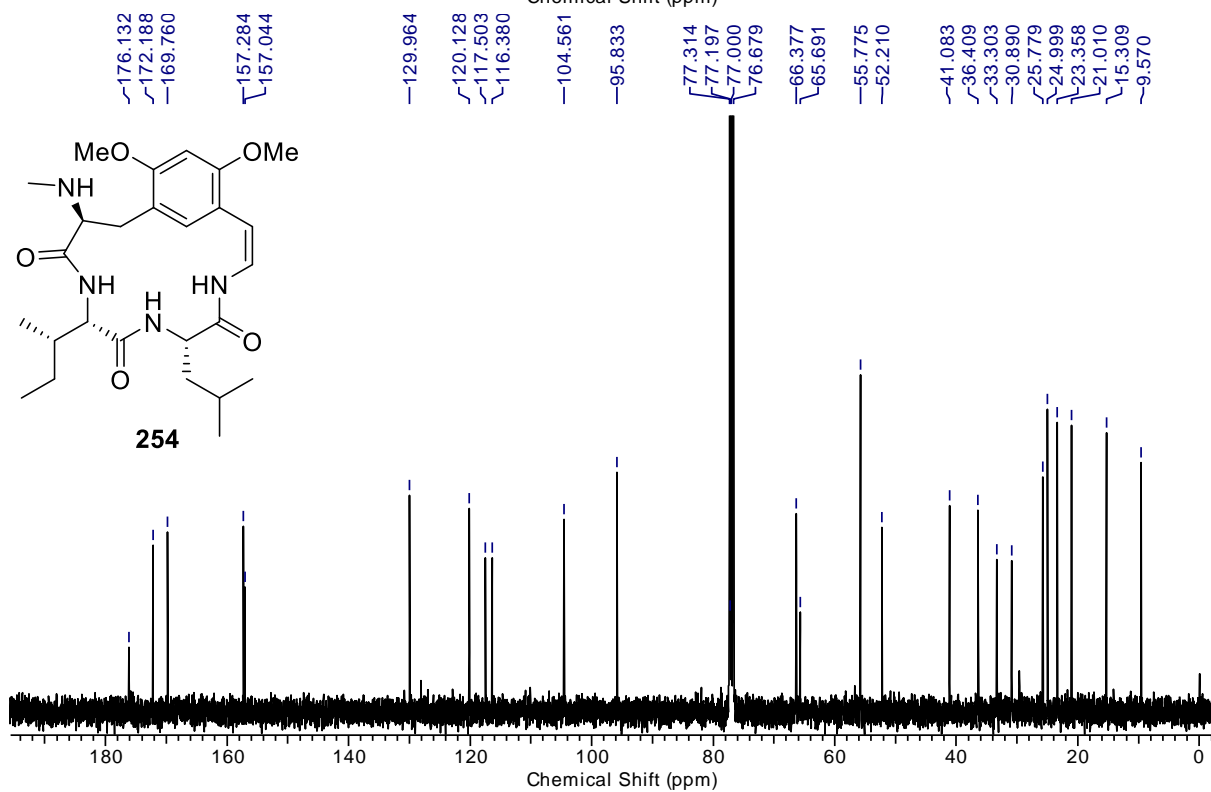
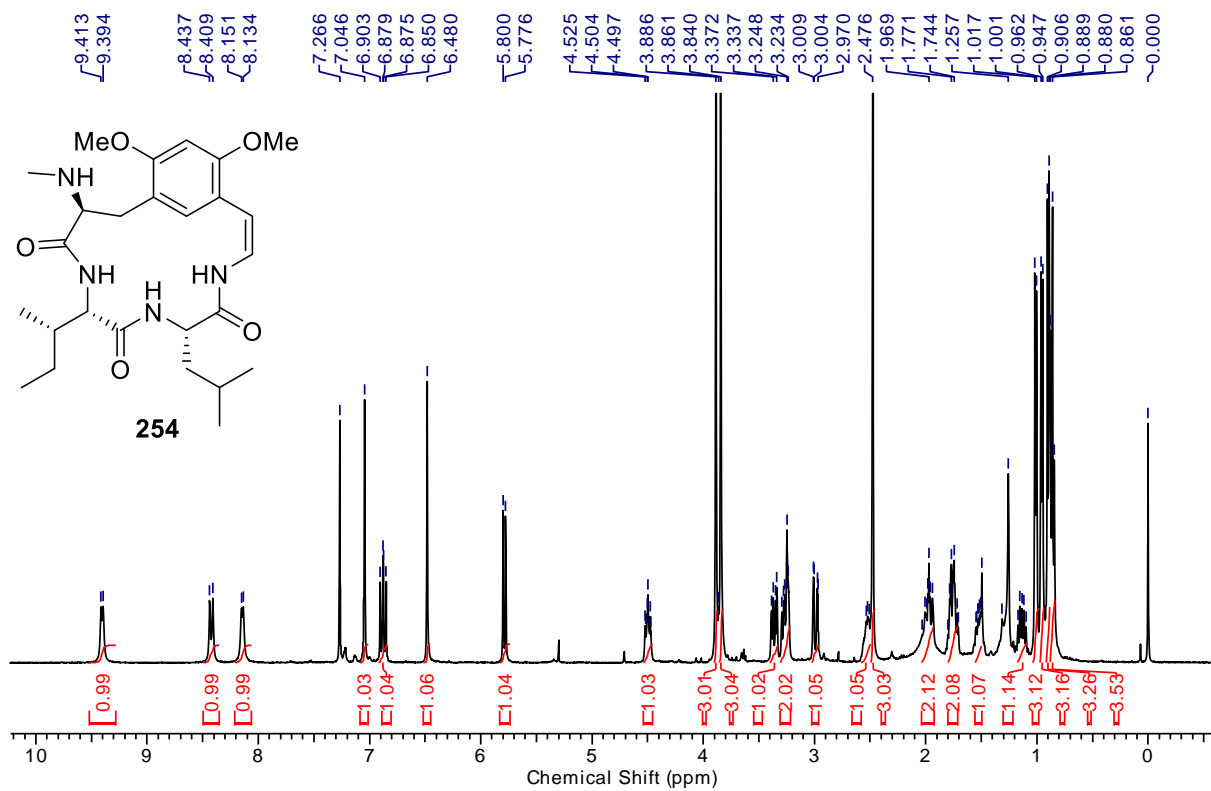
Abb. 11: HPLC-Analyse der Verbindung **245**. Parameter: Reprosil, *n*-Hexan/*i*-PrOH 6:4, 1 mL/min, 20 °C, t_R (**245**) = 26.32 min.

NMR-Spektren ausgewählter Verbindungen

Abyssein A (253)



Mucronin E (254)



Danksagung

In erster Linie möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. Uli Kazmaier für die hervorragende Betreuung bei dieser interessanten Themenstellung bedanken. Ebenso bedanke ich mich für die guten Ideen bei unerwarteten Problemen aber auch dem insgesamt großen Freiraum bei der Bearbeitung der Themenstellung mit der Möglichkeit der Umsetzung eigener Ideen.

Ebenfalls möchte ich mich gerne bei Herrn Prof. Dr. Andreas Speicher für die Erstellung des Zweitgutachtens bedanken.

Weiterhin gilt mein Dank allen ehemaligen und aktuellen Mitgliedern des Arbeitskreises, mit denen ich im Laufe der Jahre zusammenarbeiten durfte. Eine stets freundliche Arbeitsatmosphäre verbunden mit ständiger Hilfsbereitschaft bei Fragen meinerseits trugen dazu bei, dass auch Misserfolge gut überwunden werden konnten. Ein besonderer Dank geht an meinen langjährigen Laborkollegen Alexander für die interessante Zusammenarbeit mit anregenden Ideen und Diskussionen.

Einen besonderen Dank möchte ich auch den Bachelor-, Vertiefungs- und Masterstudenten Markus, Stavi, Lena und Ronja aussprechen, die unter meiner Betreuung und/oder in guter Zusammenarbeit an Themen der C-H Aktivierung oder Matteson-Homologisierung gearbeitet haben. Neben der stets guten Arbeitsatmosphäre konnte ich durch ihre Beiträge selbst einiges dazulernen.

Für die konstruktive Kritik an meiner Arbeit danke ich Alexander und Oliver vielmals.

Zuletzt möchte ich meiner Familie für die Unterstützung während des gesamten Studiums und der Promotion besonders danken.