

Allylierungen

DOI: 10.1002/ange.200600509

**Hoch stereoselektive Palladium-katalysierte
Allylierung von Peptiden****

Uli Kazmaier, Jan Deska und Anja Watzke*

Professor Barry M. Trost zum 65. Geburtstag gewidmet

Anders als Eukaryoten, die benötigte Peptide und Zellproteine ribosomal aufbauen, nutzen Prokaryoten einen Mechanismus, der eher mit der Polyketid-Synthese zu vergleichen ist.^[1] Die nichtribosomale Peptid-Synthese ermöglicht diesen „niederen Organismen“ die Erzeugung vielfältiger

[*] Prof. Dr. U. Kazmaier, Dipl.-Chem. J. Deska, Dr. A. Watzke
Universität des Saarlandes
Institut für Organische Chemie
Im Stadtwald, Geb. 23.2, 66123 Saarbrücken (Deutschland)
Fax: (+ 49) 681-302-2409
E-Mail: u.kazmaier@mx.uni-saarland.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Ka880/6) und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

Peptidstrukturen. So enthalten viele dieser Metabolite zum Teil sehr exotische Aminosäuren, darunter D-Aminosäuren und N-methylierte Aminosäuren, und häufig auch cyclische Peptidstrukturen.^[2] Ein typischer Vertreter ist das Immunsuppressivum Cyclosporin C, das bei Transplantationen Verwendung findet (Abbildung 1).^[3]

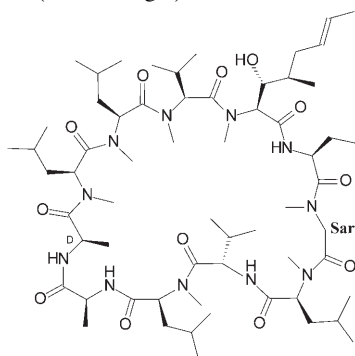
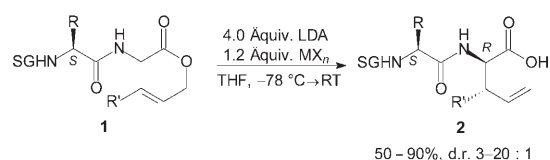


Abbildung 1. Cyclosporin C; Sar = Sarkosin-Untereinheit.

Wegen der oft interessanten biologischen Eigenschaften dieser Sekundärmetabolite aus Mikroorganismen sind effiziente Synthesekonzepte für Struktur-Wirkungs-Untersuchungen von enormer Bedeutung. Außer der klassischen Peptidsynthese ist hierbei vor allem die Peptidmodifizierung von Interesse. Während die Modifizierung funktionalisierter Seitenketten kein sonderliches Problem bereitet,^[4] ist die Gerüstmodifizierung – also die direkte Einführung einer Seitenkette in ein vorgegebenes Peptid – nicht trivial, vor allem hinsichtlich des stereochemischen Verlaufs. Prinzipiell können Peptid-integrierte Glycin-Kationen,^[5] -Radikale^[6] oder -Enolate^[7] als reaktive Intermediate eingesetzt werden. Besonders das letzte Konzept wurde von Seebach et al. intensiv untersucht, und das sicherlich spektakulärste Anwendungsbeispiel war die regio- und stereoselektive Alkylierung der Sarkosin-Untereinheit (Sar) des Cyclosporins.^[8] In diesem Fall wird eine Seite des Enolats durch den deprotonierten Cyclopeptid-Ring abgeschirmt, sodass der Angriff am Elektrophil nur noch an der gegenüberliegenden Seite erfolgen kann. Bei offenkettigen Peptiden ist eine Steuerung des Angriffs dagegen in der Regel nicht möglich, und man erhält Diastereomergemische.

Wir beschäftigen uns ebenfalls seit einiger Zeit mit der stereoselektiven Modifizierung von Peptiden, wobei wir anstreben, die chirale Information einer linearen Peptidkette über Metall-Peptid-Komplexe auf das sich neu bildende Chiralitätszentrum zu übertragen.^[9] Im Falle der Peptidenolat-Claisen-Umlagerung konnte bei geeigneter Wahl der Schutzgruppe (SG) von **1** und des Metallsalzes (MX_n) das Umlagerungsprodukt **2** in hoher Ausbeute erhalten werden, wobei das *S,R*-Diastereomer bevorzugt gebildet wurde (Schema 1).^[10] Die zum Teil sehr hohen Diastereoselektivitäten sind erklärbar durch einen hochgeordneten Übergangszustand der Claisen-Umlagerung und eine voraussichtlich mehrfache Koordination der Peptid-Kette an das Metall,^[11] verbunden mit einer einseitigen Abschirmung des Peptidenolats.

Wir waren nun daran interessiert zu sehen, ob sich dieses Konzept auch auf intermolekulare Modifizierungen übertra-



Schema 1. Chelatenolat-Claisen-Umlagerung von Peptiden; R = Alkyl, R' = Alkyl, Aryl. LDA = Lithiumdiisopropylamid, SG = Schutzgruppe.

gen lässt. Aus diesem Grund untersuchten wir die Alkylierung vor allem des Tosyl- und *tert*-Butoxycarbonyl (Boc)-geschützten Leucyl-Dipeptids **3** mit verschiedenen Alkylierungsmitteln (Tabelle 1). Um die Konfiguration eindeutig zuordnen zu können, wurden überwiegend Alkylgruppen eingeführt, die den proteinogenen Aminosäuren entsprechen

Tabelle 1: Stereoselektive Modifizierung von Dipeptiden **3**.

| Nr. | Substrat | SG | RX | Produkt | Ausb. [%] | d.r. ^[a] |
|-----|-----------|-----|------|-----------|-----------|---------------------|
| 1 | 3a | Boc | MeI | 4a | 92 | 50:50 |
| 2 | 3b | Ts | MeI | 4b | 70 | 85:15 |
| 3 | 3a | Boc | BnBr | 5a | 50 | 60:40 |
| 4 | 3b | Ts | BnBr | 5b | 53 | 85:15 |
| 5 | 3a | Boc | | 6a | 73 | 50:50 |
| 6 | 3b | Ts | | 6b | 63 | 90:10 |
| 7 | 3b | Ts | | 7b | 60 | 88:12 |
| 8 | 3a | Boc | | 8a | 61 | 85:15 |
| 9 | 3b | Ts | | 8b | 75 | 76:24 |
| 10 | 3c | TFA | | 8c | 82 | 73:27 |

[a] *S,R/S,S*. [b] 1 Mol-% [{(allyl)PdCl₂}₂] wurde als Katalysator verwendet; E = COOEt, Ts = Tosyl, TFA = Trifluoracetat.

oder sich leicht in diese umwandeln lassen. Dabei zeigte sich, dass beide Arten von Schutzgruppen geeignet sind: Die Boc-Schutzgruppe lieferte in der Regel die höhere Ausbeute, die Tosylgruppe die höhere Diastereoselektivität. Was die chelatisierenden Metallsalze angeht, so eigneten sich prinzipiell alle untersuchten Salze (MgCl₂, CoCl₂, NiCl₂, MnCl₂), ZnCl₂ lieferte allerdings die zuverlässigsten Ergebnisse. Wie bei der Claisen-Umlagerung, so wurde auch hier das *S,R*-Produkt üblicherweise bevorzugt gebildet. Neben Alkyl- und Allylhalogeniden konnten auch Carbonylverbindungen mit vergleichbaren Resultaten umgesetzt werden (Tabelle 1, Nr. 7). Im Falle der Tosyl-geschützten Derivate konnten dabei Diastereomerenverhältnisse (d.r.) von bis zu 9:1 erzielt werden.

Da wir uns seit geraumer Zeit mit Palladium-katalysierten Allylierungen von Glycin-Enolaten befassen,^[12] lag es auf der Hand, diese Reaktion auch mit den Peptiden des Typs **3** zu untersuchen. Dies ist nicht trivial, da Peptide stabile Palla-

dium-Komplexe bilden können,^[11] was zu einer Komplexierung und damit Desaktivierung des Katalysators führen würde. Dieses Problem sollte jedoch bei den postulierten Metall-Peptidenolat-Komplexen nicht auftreten. Daher setzten wir unsere Modellpeptide **3a/b** mit dem Methallylcarbonat **9** und Pd⁰ um, wobei das Boc-Derivat **3a** die höhere Selektivität (Tabelle 1, Nr. 8) und das Tosyl-Derivat **3b** die höhere Ausbeute (Tabelle 1, Nr. 9) ergab.

Nach den guten Erfahrungen mit *N*-trifluoracetylierten Aminosäureestern^[12] wurde diese Schutzgruppe nun auch an unserem Modellpeptid getestet. In der Tat wurde mit ihr die beste Ausbeute erzielt (**3c** in Tabelle 1, Nr. 10). Die Ausbeuten der Reaktion mit **9** waren prinzipiell ähnlich denen der Umsetzung mit Allylbromid (Tabelle 1, Nr. 5 und 6), allerdings wurde in der Palladium-katalysierten Reaktion der entsprechende Ethylester (durch Umesterung mit dem aus dem Carbonat freigesetzten EtOH) als Nebenprodukt erhalten.

Um diese Nebenreaktion zu unterdrücken und die Ausbeute weiter zu steigern, wurden die folgenden Optimierungsversuche mit dem stabileren *N*-trifluoracetylierten Dipeptid-*tert*-Butylester **10a** durchgeführt (Tabelle 2). Zunächst wurde mit einem Überschuss an **9** gearbeitet, um so einen vollständigen Umsatz des Peptids zu erzielen. Zur Bildung des Peptidenolats werden zumindest drei Äquivalente Base benötigt (zwei für die aciden NH-Gruppen, eines für das Enolat). Die Variation der Basenmenge führte zu dem Ergebnis, dass mit einem leichten Basenüberschuss die Ausbeute erhöht werden kann, ein größerer Überschuss die Ausbeute dagegen verringert. Daher wurde in der Folge mit 3.5 Äquiv. Base gearbeitet. Interessanterweise war mit dem *tert*-Butylester **10a** die Selektivität deutlich höher als mit dem Methylester **3c** (Tabelle 2, Nr. 1). Mit dem Phenylalanin-Dipeptid **10b** konnte erstmals ein Diastereomerenverhältnis von 9:1 erhalten werden, und dies in sehr hoher Ausbeute

(Tabelle 2, Nr. 2). Wegen der hohen Reaktivität der Peptidenolate setzte die Reaktion bereits bei –78 °C ein und war bei Erwärmen auf –50 °C nahezu beendet. Die Selektivität sollte mit zunehmendem sterischem Anspruch der induzierenden Aminosäure zunehmen, weshalb auch das *tert*-Leucin-Derivat **10c** getestet wurde. In der Tat wurden hierbei die höchsten Selektivitäten erhalten, die Ausbeute fiel in diesem Beispiel allerdings niedriger aus (Tabelle 2, Nr. 3).

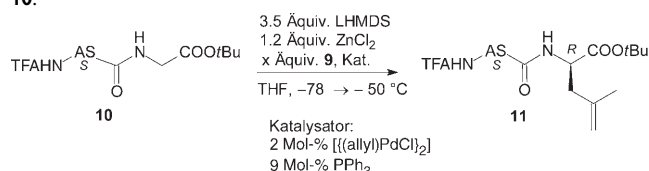
Als letzter Optimierungsparameter wurde das Verhältnis von Peptidenolat zu Allylcarbonat **9** variiert. Setzt man das Peptidenolat im Überschuss ein, dann steigt nicht nur die Ausbeute, sondern auch die Selektivität deutlich an (vgl. Tabelle 2, Nr. 1 und 4–6), wobei ein optimales Peptid/Carbonat-Verhältnis von ca. 1.5:1 bestimmt wurde. Ein höherer Peptidüberschuss bringt keine signifikante Verbesserung mehr. Unter diesen optimierten Bedingungen liegen sowohl die Ausbeute wie die Diastereoselektivität bei etwa 90% (Tabelle 2, Nr. 5). Um die generelle Anwendbarkeit dieser Reaktion zu demonstrieren, wurde eine Reihe weiterer Dipeptide allyliert. In der Tat ließen sich die Ausbeuten und Selektivitäten nochmals steigern. So lieferte das Phenylalanin-Derivat **10b** eine exzellente Ausbeute und Selektivität (Tabelle 2, Nr. 7), und selbst das *tert*-Leucin-Derivat **11c** wurde in guten Ausbeuten erhalten (Tabelle 2, Nr. 8). Die Resultate mit dem geschützten Tyrosin-Derivat **10d** waren analog zu denen für **10b** (Tabelle 2, Nr. 9). Da die Diastereoselektivität offensichtlich stark vom sterischen Anspruch der induzierenden Aminosäure abhängt, war es interessant zu sehen, wie stark die Selektivität abnimmt, wenn man zu „kleinen“ Aminosäuren übergeht. Selbst mit dem Alanin-Derivat **10e** lag die *S,R/S,S*-Selektivität allerdings noch bei 83:17 (Tabelle 2, Nr. 10). Andere Aminosäuren mit linearen Seitenketten, wie etwa Methionin (Tabelle 2, Nr. 11), reagierten deutlich selektiver. Die bislang schlechteste Selektivität erbrachte das Serin-Derivat **10g** (Tabelle 2, Nr. 12); Ausbeute und Selektivität ließen sich hier aber durch Einführung einer sterisch anspruchsvolleren Schutzgruppe (**10h**) einfach steigern (Tabelle 2, Nr. 13).

Bei den Derivaten **10f** und **10g** mit einer funktionalisierten Seitenkette sollte prinzipiell die Möglichkeit einer Koordination des Katalysators an die Seitenkette möglich sein, was dann bevorzugt das *S,S*-Diastereomer liefern sollte, was jedoch nicht beobachtet wurde. In allen untersuchten Fällen wurde überwiegend das *S,R*-Dipeptid gebildet, was sich leicht durch katalytische Hydrierung der gebildeten Dehydro-Leucin-Derivate **11** und HPLC-analytischen Vergleich mit Referenzproben belegen ließ.^[13]

Um die Eignung dieses Konzepts für die Einführung beliebiger Seitenketten zu demonstrieren, haben wir eine Reihe weiterer Allylcarbonate umgesetzt, wobei die Ausbeuten und Selektivitäten durchweg sehr gut bis exzellent waren (Schema 2). Mit dem Cinnamylcarbonat **12** erhält man ausschließlich die linearen Substitutionsprodukte **13**, während mit alkylsubstituierten Allylsubstraten wie etwa **14** prinzipiell mit der Generierung regioisomerer Produkte **15a** und **15b** gerechnet werden muss; das verzweigte Produkt **15b** wurde dabei jedoch in sehr geringen Mengen gebildet.

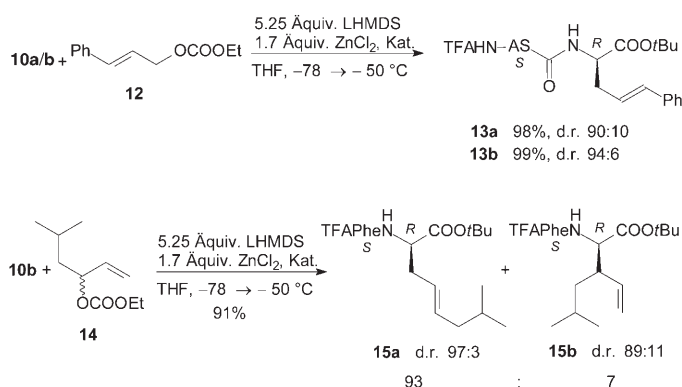
Die Palladium-katalysierte allylische Alkylierung eignet sich hervorragend zur stereoselektiven Modifizierung von

Tabelle 2: Palladium-katalysierte allylische Alkylierungen von Dipeptiden **10**.



| Nr. | Substrat | AS | Äquiv. 9 | Produkt | Ausb. [%] ^[a] | d.r. ^[b] |
|-----|------------|---------------------------|-----------------|------------|--------------------------|---------------------|
| 1 | 10a | Leu | 2 | 11a | 76 | 84:16 |
| 2 | 10b | Phe | 2 | 11b | 82 | 90:10 |
| 3 | 10c | Tle ^[c] | 2 | 11c | 59 | 92:8 |
| 4 | 10a | Leu | 0.85 | 11a | 77 | 90:10 |
| 5 | 10a | Leu | 0.7 | 11a | 89 | 90:10 |
| 6 | 10a | Leu | 0.5 | 11a | 91 | 90:10 |
| 7 | 10b | Phe | 0.7 | 11b | 92 | 93:7 |
| 8 | 10c | Tle | 0.7 | 11c | 73 | 93:7 |
| 9 | 10d | Tyr-OMe | 0.7 | 11d | 93 | 92:8 |
| 10 | 10e | Ala | 0.7 | 11e | 85 | 83:17 |
| 11 | 10f | Met | 0.7 | 11f | 60 | 90:10 |
| 12 | 10g | Ser-OBOM ^[c] | 0.7 | 11g | 71 | 81:19 |
| 13 | 10h | Ser-OTBDPS ^[c] | 0.7 | 11h | 98 | 92:8 |

[a] Ausbeute bezogen auf die Unterschusskomponente. [b] *S,R/S,S*. [c] Tle = *tert*-Leucin, BOM = Benzyloxymethyl, TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl.



Schema 2. Stereoselektive Allylierung von Peptiden. LHMDS = Lithiumhexamethyldisilazid

Peptiden, wobei durchweg Selektivitäten von 80 bis 90 % erhalten werden. Dies erweitert die präparative Anwendungsbreite dieser wichtigen Reaktion deutlich. Untersuchungen zu Allylierungen mit chiralen π -Allyl-Komplexen oder in Gegenwart chiraler Liganden sind ebenso im Gange wie Anwendungen dieser Methode in der Naturstoffsynthese.

Experimentelles

Synthese von **11b** (Tabelle 2, Nr. 7): In einem Schlenk-Kolben wurde unter Argonatmosphäre Hexamethyldisilazan (HMDs) (233 mg, 1.44 mmol) in abs. THF (2.0 mL) gelöst. Nach Abkühlen der Lösung auf -78°C wurde langsam eine 1.6 M *n*-Butyllithiumlösung (0.82 mL, 1.31 mmol) tropfenweise zugegeben. Dann wurde noch 10 min bei dieser Temperatur und weitere 10 min ohne Kühlung gerührt. In einem zweiten Schlenk-Kolben wurde ZnCl_2 (57 mg, 0.42 mmol) mit einer Heizpistole im Vakuum getrocknet, nach Abkühlen auf RT mit (*S*)-TFA-PheGlyOrBu (140 mg, 0.375 mmol) versetzt und schließlich in abs. THF (2.0 mL) gelöst. Die frisch bereitete LHMDS-Lösung wurde erneut auf -78°C gekühlt, und anschließend wurde tropfenweise langsam mit der Peptid/ ZnCl_2 -Lösung versetzt. Zur Herstellung der Katalysator/Carbonat-Lösung wurden unter Argonatmosphäre $[(\text{allyl})\text{PdCl}_2]$ (1.8 mg, 5.0 μmol) und Triphenylphosphan (5.9 mg, 22.5 μmol) in abs. THF (0.5 mL) gelöst und 15 min zusammen mit β -Methallylethylcarbonat (36 mg, 0.25 mmol) gerührt. Die Katalysatorlösung wurde dann bei -78°C zum Zink-Enolat gegeben und das Trockeneis aus dem Kältebad entfernt. Man ließ die Reaktionslösung 2 h weiterrühren, wobei sie sich auf -50°C erwärmte. Zur Hydrolyse wurde mit Diethylether verdünnt, und anschließend wurde mit 1 M wässriger Salzsäure versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige noch zweimal mit Diethylether extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/EtOAc 92:8). Ausb. 99 mg (0.231 mmol, 92 %) **11b** als weißer, kristalliner Feststoff; Schmp. (Hexan/Et₂O): 113–114 $^{\circ}\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.35 (s, 9H) 1.63 (s, 3H), 2.20 (dd, J = 7.9, 6.3 Hz, 2H), 2.27 (dd, J = 7.6, 6.3 Hz, 2H), 3.03 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 4.41 (dt, J = 7.9, 6.3 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.64 (dt, J = 7.6, 6.7 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 6.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22–7.11 (m, 5H), 7.56 ppm (d, J = 7.6 Hz, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 21.71, 27.88, 38.56, 40.61, 51.13, 54.69, 82.62, 114.63, 116.33 (q, 106 Hz), 127.42, 128.77, 129.25, 135.30, 140.29, 156.62 (q, 37.2 Hz), 168.78, 170.46 ppm. HRMS (CI): ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{F}_3\text{O}_4$ $[M+H]^+$: 429.1992; gef.: 429.2041; HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm , Hexan/*i*PrOH 99.5:0.5, 1.5 mL min $^{-1}$, λ = 209 nm): $t_{(S,S)}$ = 16.65 min, $t_{(S,R)}$ = 22.07 min; d.r. 93:7.

Eingegangen am 7. Februar 2006

Stichwörter: Allylierungen · Asymmetrische Synthesen · Chelate · Palladium · Peptide · Peptidmodifizierung

- [1] Übersichten: a) M. A. Marahiel, T. Stachelhaus, H. D. Moetz, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2651–2673; b) H. von Döhren, U. Keller, J. Vater, R. Zocher, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2675–2705.
- [2] Übersichten: a) D. R. W. Hogson, J. M. Sanderson, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 422–430; b) N. Fusetani, S. Matsunaga, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1793–1806.
- [3] a) A. D. Hess, A. Esa, P. M. Colombani, *Transplant. Proc.* **1988**, 20, 29–40; b) H. Fliri, in *Antibiotics and Antiviral Compounds* (Hrsg.: K. Krohn, H. A. Kirst, H. Maag), VCH, Weinheim, **1993**, S. 229–240.
- [4] a) J.-C. Gfeller, A. K. Beck, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1980**, 63, 728–732; b) M. J. Dunn, S. Gomez, R. F. W. Jackson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 1639–1640; c) J. Barluenga, M. A. García-Martín, J. M. González, P. Clapés, G. Valencia, *Chem. Commun.* **1996**, 1505–1506.
- [5] a) C. J. Easton, I. M. Scharfkillig, E. W. Tan, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1565–1568; b) G. Apitz, W. Steglich, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3163–3166; c) W. Steglich, M. Jäger, S. Jaroch, P. Zistler, *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 2167–2170.
- [6] a) M. Ricci, P. Blakskjaer, T. Skrydstrup, *J. Am. Chem. Soc.* **200**, 122, 12413–12421; b) M. Ricci, L. Madariaga, T. Skrydstrup, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 248–252; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2242–2246; c) C. J. Easton, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 53–82.
- [7] Übersichten: a) D. Seebach, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1685–1715; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1624–1654; b) D. Seebach, *Aldrichimica Acta* **1992**, 25, 59–66; c) D. Seebach, A. K. Beck, A. Studer in *Modern Synthetic Methods, Vol. 7* (Hrsg.: B. Ernst, C. Leumann), Helvetica Chimica Acta/VCH, Basel/Weinheim, **1995**, S. 1–178.
- [8] a) D. Seebach, A. K. Beck, H. G. Bossler, C. Gerber, S. Y. Ko, C. W. Murtiashaw, R. Naef, S.-I. Shoda, A. Thaler, M. Krieger, R. Wenger, *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 1564–1590; b) S. A. Miller, S. L. Griffiths, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 563–595.
- [9] a) U. Kazmaier, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6667–6670; b) U. Kazmaier, S. Maier, *Chem. Commun.* **1998**, 2535–2536; c) U. Kazmaier, S. Maier, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1763–1766; d) U. Kazmaier, S. Maier, F. L. Zumpe, *Synlett* **2000**, 1523–1535; e) S. Maier, U. Kazmaier, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1241–1251.
- [10] U. Kazmaier, S. Maier, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4574–4575.
- [11] Übersicht über Metall-Peptid-Komplexe: K. Severin, R. Bergs, W. Beck, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1722–1743; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1634–1654.
- [12] a) U. Kazmaier, F. L. Zumpe, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1572–1574; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1468–1470; b) U. Kazmaier, F. L. Zumpe, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 805–807; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 802–804; c) T. D. Weiß, G. Helmchen, U. Kazmaier, *Chem. Commun.* **2002**, 1270–1271; d) U. Kazmaier, *Curr. Org. Chem.* **2003**, 317–328; e) U. Kazmaier, M. Pohlman, *Synlett* **2004**, 623–626; f) U. Kazmaier, T. Lindner, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 3368–3371; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3303–3306.
- [13] Konfigurationsbestimmung am Beispiel des Dipeptids **11b**: Eine analytische Probe des allylierten Dipeptids **11b** wurde in MeOH gelöst und unter Normaldruck (10 % Pd/C) hydriert. Das erhaltene Dipeptid TFA-Phe-Leu-OrBu konnte mit einer *S,S*-Referenz HPLC-analytisch verglichen werden (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm , Hexan/*i*PrOH 99.5:0.5, 1.5 mL min $^{-1}$, λ = 209 nm): *S,S*-Referenz: t_R = 13.94 min; **H₂-11b**: t_{Haupt} = 13.97 min, t_{Neben} = 19.62 min.