

# **Übergangsmetall-katalysierte Allylsubstitution fluorierter Olefine und Synthese von geschützten Dipeptidmimetika**

**Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades

der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

dem

Fachbereich Chemie

der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

M. Sc.

**Christoph Mittel**

aus Olpe

Marburg/Lahn, 2022

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 2018 bis März 2022 unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Ulrich Koert am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg angefertigt.

Vom Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg (Hochschul Kennziffer 1180)

als Dissertation angenommen am: 25.08.2022

Erstgutachter: Prof. Dr. Ulrich Koert

Zweitgutachter: Prof. Dr. Paultheo von Zezschwitz

Eingereicht am: 24.06.2022

Tag der mündlichen Prüfung: 14.09.2022

## Publikationen

C. Middel, L. Zygalski, J. Meinecke, U. Koert: „Rhodium-Catalyzed Regioselective 3-Fluoroallylic Cyanation”, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 1028–1032.

T. Ikenoue, F. A. Aprile, P. Sormanni, F. S. Ruggeri, M. Perni, G. T. Heller, C. P. Haas, C. Middel, R. Limbocker, B. Mannini, T. C. T. Michaels, T. P. J. Knowles, C. M. Dobson, M. Vendruscolo: „A rationally designed bicyclic peptide remodels A $\beta$ 42 aggregation in vitro and reduces its toxicity in a worm model of Alzheimer’s disease”, *Sci. Rep.* **2020**, 10, 15280.

L. Zygalski, C. Middel, K. Harms, U. Koert: „Enolizable  $\beta$ -Fluoroenones: Synthesis and Asymmetric 1,2-Reduction”, *Org. Lett.* **2018**, 20, 5071–5074.

# **Danksagung**



# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Fluor in organischen Molekülen .....	1
1.2	Übergangsmetall-katalysierte Allylsubstitution .....	6
2	Zielsetzung .....	21
3	Ergebnisse & Diskussion .....	22
3.1	Allylcyanierung .....	22
3.2	Peptidmimetika .....	33
3.3	Substitution mit weichem Nukleophil .....	52
4	Zusammenfassung & Ausblick .....	68
5	Summary .....	70
6	Experimenteller Teil .....	72
6.1	Allgemeine Information .....	72
6.2	General Procedures (GP) .....	75
6.3	Synthesen .....	80
7	Literaturverzeichnis .....	226

## Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius	DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
Å	Ångström	dppe	Bis(diphenylphosphino)ethan
Ac	Acetyl	<i>d.r.</i>	<i>diastereomeric ratio</i> (Diastereomerenverhältnis)
AcOH	Essigsäure	EDC·HCl	1-Ethyl-3-(3-dimethyla- minopropyl)carbodiimid Hy- drochlorid
ADD	1,1'-(Azodicarbonyl)-dipiperi- din	<i>ee</i>	<i>enantiomeric excess</i> (Enantiomerenüberschuss)
Aliph	aliphatisch	EI	<i>electron ionization</i> (Elektronenstoßionisation)
Anhydr.	<i>anhydrous</i>	eq.	<i>equivalents</i> (Äquivalente)
APCI	<i>atmospheric pressure chemi- cal ionization</i> (Chemische Ionisation bei Atmosphärendruck)	<i>e.r.</i>	<i>enantiomeric ratio</i> (Enantiomerenverhältnis)
Ar	Aryl	ESI	<i>electrospray ionization</i> (Elektronensprayionisation)
Arom	aromatisch	Et	Ethyl
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol	<i>et al.</i>	<i>et alii, et aliae</i> (lat. und an- dere)
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl	EtOAc	Ethylacetat
Boc <sub>2</sub> O	Di- <i>tert</i> -butyldicarbonat	FCKW	Fluorchlorkohlenwasserstoffe
Bu	Butyl	Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
calc.	<i>calculated</i> (berechnet)	FT-IR	FOURIER- <i>transform infrared</i> <i>spectroscopy</i> (FOURIER- Transformations-Infrarot- spektroskopie)
CAN	Cer(IV)-ammoniumnitrat	g	Gramm
Cbz	Benzyloxycarbonyl	h	<i>hour/s</i> (Stunde/n)
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazol	HBpin	Pinacolboran
COD	1,5-Cyclooctadien	HPLC	<i>high performance liquid chro- matography</i> (Hochleistungs- flüssigkeitschromatography)
Cy	Cyclohexyl		
d	<i>day/s</i> (Tag/e), Duplett (NMR)		
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan		
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4- benzochinon		
DIBAH	<i>Diisobutylaluminiumhydrid</i>		
DIPA	<i>Diisopropylamin</i>		
DIPEA	<i>Diisopropylethylamin</i>		
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin		

HRMS	<i>high resolution mass spectrometry</i>	THF	Tetrahydrofuran
IBCF	<i>isobutyl chloroformate</i> (Chlorameisensäureisobutylester)	m.p.	<i>melting point</i> (Schmelzpunkt)
IBX	2-Iodoxybenzoesäure	MS	Molsieb
IC <sub>50</sub>	<i>half maximal inhibitory concentration</i> (mittlere inhibitorische Konzentration)	<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
Inv	Inversion	NHC	<i>N</i> -Heterocyclisches Carben
<i>i</i> -PrOH	<i>iso</i> -Propanol	NMR	<i>Nuclear magnetic resonance</i> (Kernresonanzspektroskopie)
IR	Infrarotspektroskopie	Nu	Nukleophil
<i>J</i>	Kopplungskonstante	<i>o</i>	<i>ortho</i>
KTp	Kaliumtris(3,5-dimethyl-1-pyrazolyl)borat	<i>p</i>	<i>para</i>
L	Liter	<i>p</i> -ABSA	<i>para</i> -Acetamidobenzolsulfonylazid
LAH	Lithiumaluminiumhydrid	PFC	<i>perfluorocarbons</i> (perfluorierte Kohlenwasserstoffe)
LDA	Lithiumdiisopropylamid	PG	<i>protecting group</i> (Schutzgruppe)
LiHMDS	Lithium-bis(trimethylsilyl)amid	Ph	Phenyl
LG	<i>leaving group</i> (Abgangsgruppe)	PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
LM	Lösungsmittel	ppm	<i>parts per million</i>
m	milli, Multiplett (NMR), <i>medium</i> (IR)	q	quartett (NMR)
M	Molar (Mol/L)	quant.	quantitativ
M	Metall	R	Rest/Substituent
m/z	Masse/Ladung	rac.	racemisch
Me	Methyl	Ret	Retention
MeCN	Acetonitril	R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
MeOH	Methanol	rt, RT	<i>room temperature</i> , Raumtemperatur
min	Minute	sat.	<i>saturated</i> (gesättigt)
TFA	Trifluoressigsäure	s	Singulett (NMR), <i>strong</i> (IR)
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid	s.r.	<i>specific rotation</i> (spezifischer Drehwinkel)
		t	<i>time</i> (Zeit), Triplett (NMR)
		T	Temperatur
		TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid

TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBSCl	<i>tert</i> -Butyldimethylsilylchlorid
TLC	<i>thin layer chromatography</i> (Dünnschichtchromatographie)
Tol	Tolyl
T <sub>R</sub>	Retentionszeit
UV	Ultraviolett
w	<i>weak</i>
X	Abgangsgruppe, Halogen
z. B.	Zum Beispiel
<i>g</i>	Temperatur
μ	mikro
ρ	Dichte (g/cm <sup>3</sup> )
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl

# 1 Einleitung

## 1.1 Fluor in organischen Molekülen

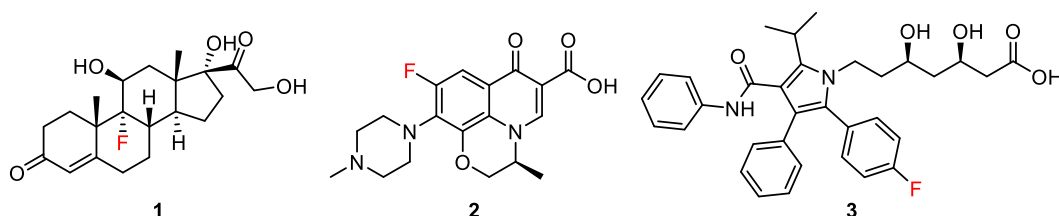
Die breite Verwendung von Fluor in organischen Molekülen war bis Anfang des 20. Jahrhunderts undenkbar, da die Handhabung des hochreaktiven, elementaren Fluors sehr gefährlich war und die wenigen bekannten Verbindungen eine hohe Toxizität aufwiesen.<sup>[1-3]</sup> Erst durch die Einführung der Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKW) als Kühlmittel startete die industrielle Verwendung von fluorierten, organischen Verbindungen. Der Bedarf an speziellen Materialien im Rahmen des Manhattan-Projekts beschleunigte die Entwicklung von Organofluorverbindungen, welche anschließend im Rahmen verschiedener Verteidigungsprogramme während des kalten Krieges weitergeführt wurden. Seit den 1950er und 1960er Jahren gewann allerdings auch die zivile Nutzung von Organofluorverbindungen immer mehr an Bedeutung, sodass diese Stoffklasse heutzutage eine breite Anwendung im Bereich der Lebens- und Materialwissenschaften findet.<sup>[3,4]</sup>

### 1.1.1 Eigenschaften von Organofluor-Verbindungen

Organofluorverbindungen weisen einige besondere, sogar fast schon extreme physikalische und chemische Eigenschaften auf, die auf die C,F-Bindung, der stärksten Bindung in der organischen Chemie ( $105.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ ),<sup>[5]</sup> zurückzuführen sind.<sup>[3]</sup> Diese Stärke liegt zum einen in der nahezu perfekten Überlappung der 2s- und 2p-Orbitale des Fluors mit den entsprechenden Kohlenstofforbitalen, zum anderen in der hohen Elektronegativität des Fluors ( $\chi = 3.98$ )<sup>[6]</sup> begründet, die zu einer starken Polarisierung dieser Bindung führt, sodass diese eher einen elektrostatischen als kovalenten Charakter besitzt.<sup>[3,4]</sup> Auch wenn aufgrund der hohen Elektronegativität bzw. Polarisierung der Bindung die Elektronendichte beim Fluor höher ist als beim Kohlenstoff und die Bindung somit einen starken Dipol von nahezu 1.4 D besitzt,<sup>[6]</sup> so ist Fluor an sich nur schlecht polarisierbar.<sup>[3,4,7]</sup> Daher scheint es aufgrund des hohen Dipolcharakters der C,F-Bindung auf den ersten Blick verwunderlich, dass perfluorierte Kohlenstoffe (*perfluorocarbons*, PFCs) zu den unpolarsten Verbindungen zählen. Jedoch heben sich in PFCs alle lokalen Dipole auf, sodass in der Summe eine unpolare Verbindung entsteht. In Kombination mit der schlechten Polarisierbarkeit des Fluors, können PFCs daher nur sehr schwache Wechselwirkungen eingehen. Einerseits besitzen flüssige PFCs eine sehr geringe Oberflächenspannung und können alles befeuchten, andererseits perlt an festen PFCs (z.B. Teflon<sup>®</sup>) aufgrund der extrem niedrigen Oberflächenenergie alles ab.<sup>[3]</sup>

## Einleitung

Zwar weisen PFCs nur geringe intermolekulare Wechselwirkungen auf, partiell fluorierte Kohlenwasserstoffe hingegen können starke elektrostatische Wechselwirkungen (Dipol-Dipol und Ion-Dipol) aufgrund der lokalen, nicht kompensierten Dipolmomente eingehen. Diese Eigenschaft in Kombination mit der Tatsache, dass Wasserstoff und Fluor ähnliche van-der-Waals Radii besitzen ( $H = 1.20 \text{ \AA}$  und  $F = 1.47 \text{ \AA}$ ),<sup>[8]</sup> führt in der Regel bei Substitution von Wasserstoff durch Fluor zu drastischen Veränderungen der Moleküleigenschaften und macht daher die Verwendung von Fluorsubstituenten in biologisch aktiven Verbindungen attraktiv.<sup>[4]</sup> Weiterhin kann durch gezielte Substitution mit Fluor die metabolische Stabilität erhöht oder unerwünschte Metabolisierung verhindert werden.<sup>[3,9-11]</sup> Daher ist es auch nicht verwunderlich, dass 28%, der in 2018 von der FDA zugelassenen Pharmazeutika, mindestens ein Fluoratom enthalten haben.<sup>[12]</sup>

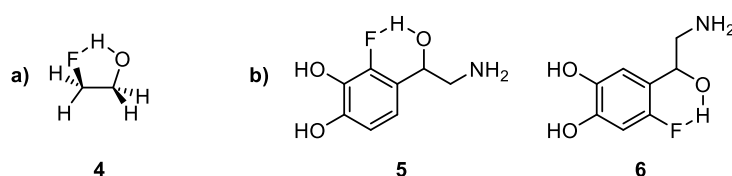


**Abbildung 1:** Der erste fluorhaltige Wirkstoff Fludrocortison (1), das Antibiotikum Levofloxacin (2) und der Lipidsenker Atorvastatin (3).<sup>[13]</sup>

Eine wichtige Eigenschaft bioaktiver Verbindungen ist die Lipophilie, welche die Bioverfügbarkeit bestimmt und welche stark von der Art und Anzahl an Fluorsubstituenten beeinflusst wird. So führt zwar eine Perfluorierung und aromatische Fluorierung zu einer Erhöhung der Lipophilie, ein Fluorierung in  $\alpha$ -Position zu einer Carbonylgruppe führt jedoch zu einer Reduzierung der Lipophilie, da aufgrund des stark negativen induktiven Effekts des Fluors die Elektrophilie der Carbonylgruppe so weit erhöht wird, dass die Bildung stabiler, polarer Hydrate begünstigt wird.<sup>[3,14]</sup> Neben einer Carbonylgruppe werden auch andere funktionelle Gruppen, z. B. Säuren und Basen, durch die Substitution mit Fluor beeinflusst. So führt der -I-Effekt des Fluors zu einer Erhöhung der Azidität von Säuren (z.B.  $pK_a$  von  $CH_3CO_2H = 4.76$  gegenüber  $pK_a$  von  $CF_3CO_2H = 0.52$ ) und einer Verringerung der Basizität von Basen ( $pK_b$  von  $CH_3CH_2NH_2 = 3.3$  gegenüber  $pK_b$  von  $CF_3CH_2NH_2 = 8.1$ ).<sup>[3,14]</sup> Dies hat Auswirkungen auf Verteilung der Partiaalladungen auf der Oberfläche des Moleküls, was wiederum das Bindungsverhalten beeinflusst.<sup>[3]</sup> Das Bindungsverhalten und somit die biologische Aktivität wird neben der Verteilung der Partiaalladung auch durch die Konformation bestimmt, welche sich durch intermolekulare Wechselwirkungen eines Fluorsubstituenten verändern kann. Aufgrund der stark polarisierten C,F-Bindung ( $C^{\delta+}-F^{\delta-}$ ), mit der Elektronendichte beim Fluor, kann Fluor als

## Einleitung

induktiver Aktivator eines Wasserstoffbrücken-Donors dienen oder selber schwache Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden, welche die Anordnung in der sterisch ungünstigeren *gauche*-Konformation statt in der sterisch günstigeren antiperiplanaren Konformationen begünstigen (Abbildung 2, a)).<sup>[15,16]</sup> Diese schwachen Wasserstoffbrückenbindungen werden auch bei der Entwicklung von Pharmazeutika genutzt. So agiert 2-Fluornorepinephedrin (**5**) als  $\beta$ -Agonist, wohingegen 6-Fluornorepinephedrin (**6**) als  $\alpha$ -Agonist wirkt (Abbildung 2, b)).<sup>[3,17]</sup> Eine genaue Vorhersage der Bindungsstärke dieser Wasserstoffbrückenbindungen ist jedoch schwierig, da sie von der chemischen Umgebung abhängt. Üblicherweise beträgt sie jedoch  $\sim 2.4$  kcal/mol und ist damit etwa halb so stark wie die durchschnittliche O,H-Wasserstoffbrückenbindung.<sup>[3,14]</sup>



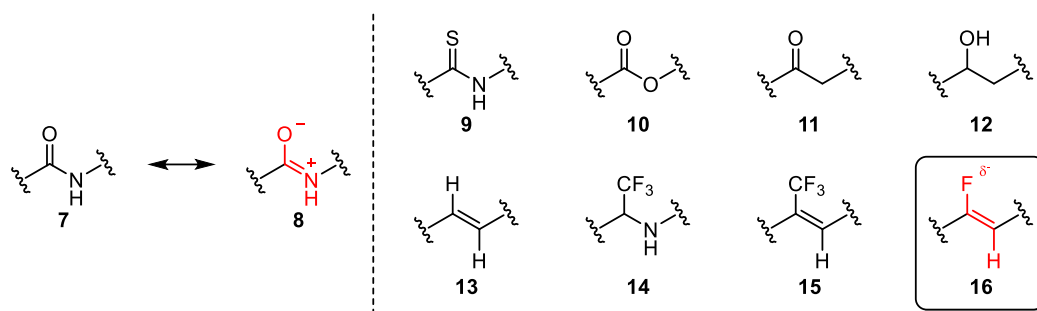
**Abbildung 2:** Einfluss des Fluors auf die Konformation und die Reaktivität durch Wasserstoffbrückenbindungen; a) Fluoroethanol (**4**) liegt in der *gauche*-Konformation, anstatt der sterisch stabileren, antiperiplanaren Konformation vor;<sup>[15,16]</sup> b) 2-Fluornorepinephedrin (**5**) und 6-Fluornorepinephedrin (**6**) wirken als unterschiedliche Agonisten.<sup>[3,17]</sup>

Die Substitution mit Fluor führt allerdings nicht nur zur Modifizierung von Moleküleigenschaften, sondern kann ebenfalls zur sterischen und elektronischen Nachahmung von metabolisch instabilen, funktionellen Gruppen dienen. Diese Bioisostere eröffnen so neue Möglichkeiten für den Einsatz von bestimmten Substanzklassen, z. B. Peptide, als Pharmazeutika.<sup>[3]</sup>

### 1.1.2 Peptidmimetika

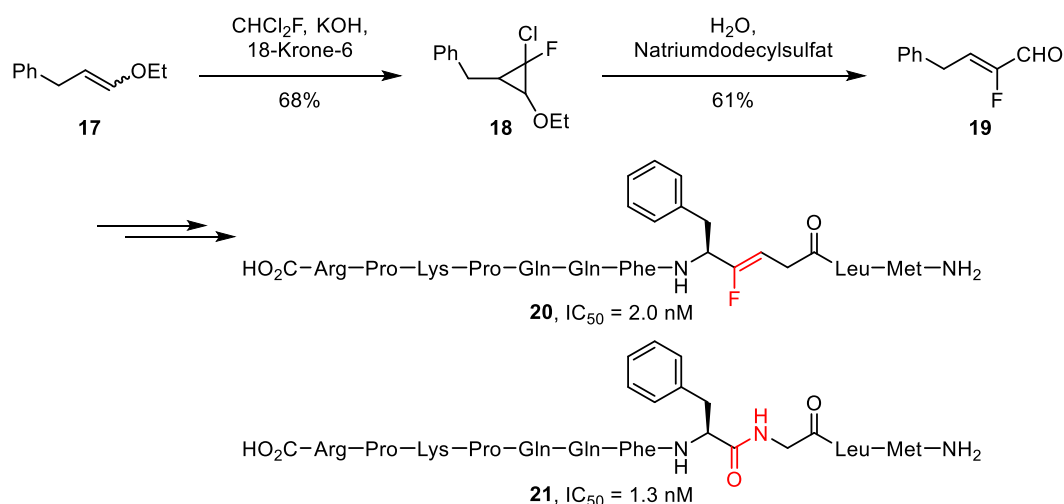
Neben dem klassischen Einsatz von niedermolekularen Verbindungen als pharmazeutische Wirkstoffe, werden inzwischen auch vermehrt größere Moleküle, wie etwa Peptide, verwendet, da sie hoch wirksam und selektiv mit verringerter Toxizität und Nebenwirkungen eingesetzt werden können.<sup>[18,19]</sup> Allerdings weisen Peptide nur eine geringe metabolische Stabilität auf, die jedoch durch Verwendung von Bioisosteren anstatt der Amidgruppe im Peptidrückgrat erhöht werden kann. In den letzten Jahren wurden daher zahlreiche Bioisostere zur Amidgruppe entwickelt, von denen vor allem (*Z*)-Monofluoralkene **16** die sterischen sowie elektronischen Eigenschaften der Amidbindung am besten imitieren (Abbildung 3).<sup>[19–21]</sup>

## Einleitung



**Abbildung 3:** Verschiedene Bioisostere für die Amidgruppe **7** sowie ihre Resonanzform **8**, von denen (Z)-Monofluoralkene **16** die sterischen und elektronischen Eigenschaften am besten repräsentieren.<sup>[19–21]</sup>

Um die funktionelle Gruppe **16** als Bestandteil in Peptiden einzusetzen, ist die vorherige Synthese eines Dipeptids nötig, in dem die Amidgruppe durch das bioisostere (Z)-Monofluoralken **16** ersetzt wurde.<sup>[19]</sup> Als ein frühes Beispiel für die Darstellung und Anwendung von (Z)-Monofluoralkenen **16** als Dipeptidisostere, veröffentlichten ALLMENDINGER *et al.* 1999 ihre Arbeiten zum Analogon **20** des Neuropeptids Substanz P (**21**), welches den Phe-ψ[(Z)-CF=CH]-Gly-Dipeptidbaustein enthält (Schema 1).<sup>[22,23]</sup> Dazu wurde die (Z)-Monofluoralkenengruppe durch Addition eines Chlorfluorcarbens an Enolether **17** und nachfolgender Solvolyse zum fluorierten α,β-ungesättigten Aldehyd **19** erhalten. Anschließend wurde durch enantioselektive Enolataddition und OVERMAN-Umlagerung<sup>[24]</sup> stereoselektiv eine Stickstoff-funktionalität installiert. Weitere Oxidations-Reduktionsschritte und Schutzgruppenwechsel ergaben ein Dipeptidisoster, welches als Baustein zur Synthese des Analogons **20** genutzt wurde.<sup>[23]</sup>

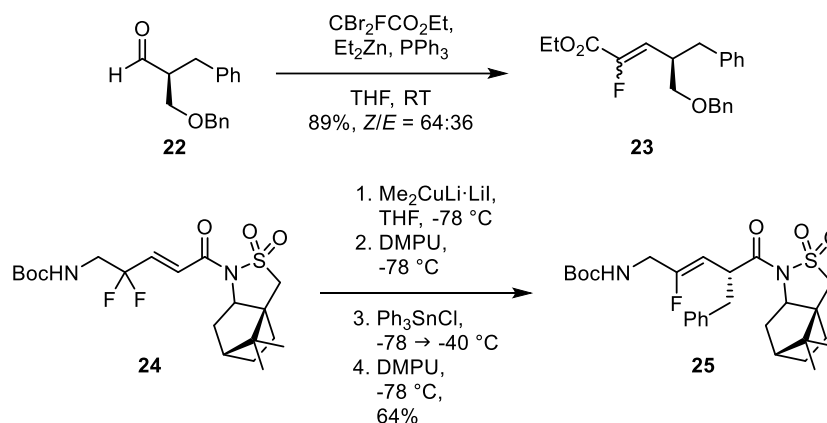


**Schema 1:** Neuropeptid Substanz P (**21**) sowie das Bioisoster **20** und ihre IC<sub>50</sub>-Werte.<sup>[22,23]</sup>

In neueren Arbeiten wird die (Z)-Monofluoralkenengruppe in der Regel durch Olefinierungsreaktionen, wie HWE<sup>[25]</sup> oder JULIA-KOCIENSKI<sup>[26]</sup>, dargestellt, was sich jedoch nur für einfachere Dipeptidisostere ohne definiertes Stereozentrum eignet. Zur Darstellung von Dipeptidisostere mit einer Seitenkette mit definierter Stereochemie, wird die (Z)-Monofluoralkenengruppe durch

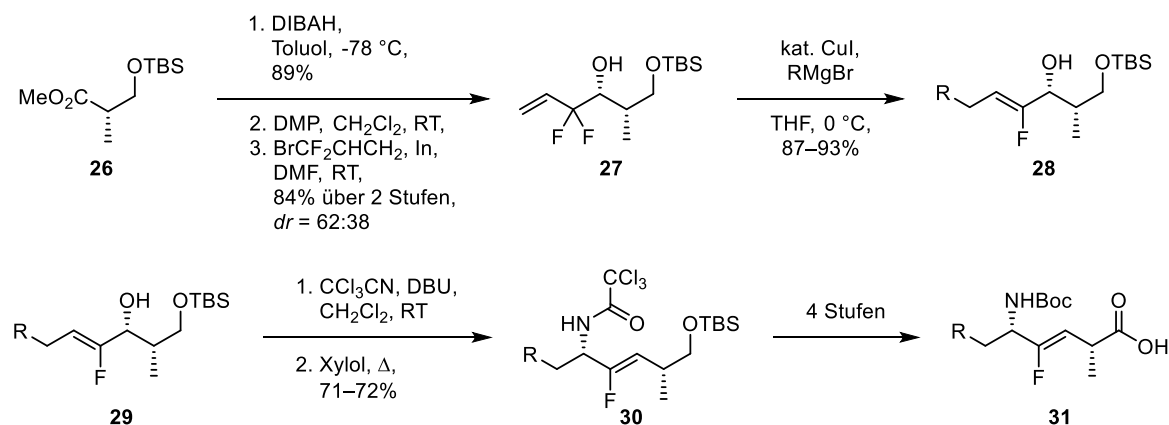
## Einleitung

eine Zink-vermittelte Olefinierungsreaktion (Schema 2, oben),<sup>[27,28]</sup> Metathesereaktionen<sup>[29]</sup> oder mittels Kupfer-vermittelter Reduktion von 3,3-Difluorpropenen (Schema 2, unten)<sup>[30]</sup> dargestellt. Falls vor Darstellung der (Z)-Monofluoralkengruppe keine Seitenkette mit definiertem Stereozentrum enthalten war, wird diese anschließend mit Hilfe eines Auxiliars, z. B. ein Sul-tam oder das ELLMAN's-Auxiliar, installiert.



**Schema 2:** Oben: Zink-vermittelte Olefinierungsreaktion an dem Aldehyd **22** mit vorhandenem Stereozentrum,<sup>[28]</sup> Unten: Kupfer-vermittelte Reduktion und nachträgliche stereoselektive  $\alpha$ -Alkylierung.<sup>[30]</sup>

Soll das Dipeptidisoster zwei Stereozentren enthalten, werden in der Regel Kombinationen aus den oben genannten Methoden gewählt. So stellten TAGUCHI *et al.* zur Synthese des Dipeptidisosters **31** mit zwei Stereozentren zunächst, ausgehend vom chiralen Hydroxyester **26**, das terminale 3,3-Difluorpropen **27** her. Eine anschließende Kupfer-katalysierte Defluorallylalkylierung resultierte in der Bildung des (Z)-Monofluoalkens **28**, welches im nächsten Schritt durch Modifizierung der Hydroxylgruppe und nachfolgender OVERMAN-Umlagerung<sup>[24]</sup> zum Vorläufer **30** des Dipeptids **31** mit zwei Stereozentren überführt wurde (Schema 3).<sup>[19,31]</sup>



**Schema 3:** Darstellung des Dipeptidisosters **31** mit zwei Stereozentren nach TAGUCHI *et al.*<sup>[19,31]</sup>

Unter der Voraussetzung, dass sich Allylsystem und Hydroxylgruppen bereits an den richtigen Positionen im Molekül befinden, wäre zudem die Synthese von Peptidmimetika über eine Übergangsmetall-katalysierte Allylsubstitution denkbar, die eine späte, stereoselektive Substitution mit unterschiedlichsten Seitenketten ermöglichen würde. Dies ist jedoch bisher nicht bekannt.

## 1.2 Übergangsmetall-katalysierte Allylsubstitution

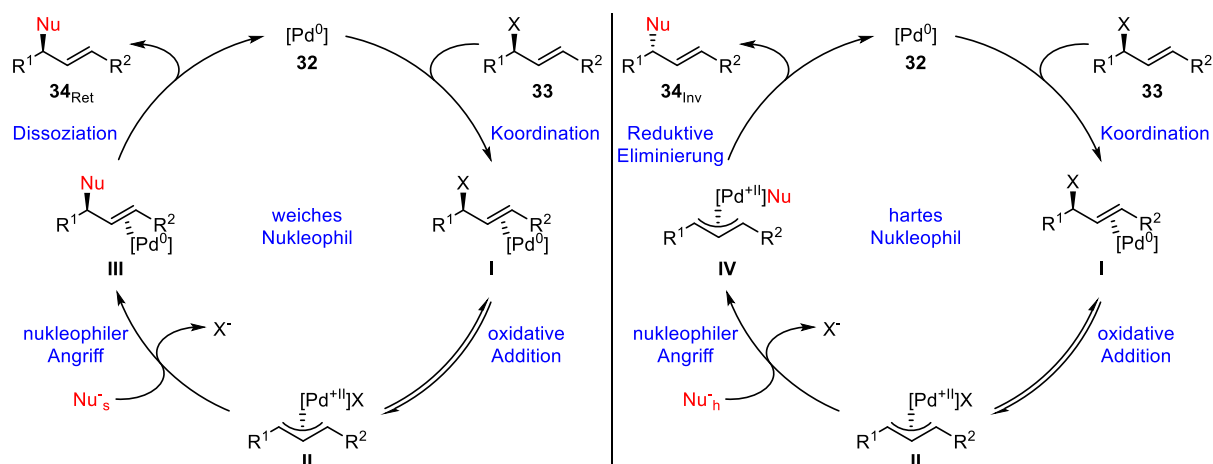
### 1.2.1 Palladium

Die Übergangsmetall-katalysierte Allylsubstitution ist eine der bekanntesten und vielseitigsten Reaktionen der organischen Chemie, bei der ein Ester, Halogen oder andere Abgangsgruppe in Allylposition durch einen nukleophilen Angriff unter Bildung einer C,Heteroatom- oder C,C-Bindung ersetzt wird.<sup>[32]</sup> Angefangen mit der ersten, 1965 von TSUJI *et al.*<sup>[33]</sup> veröffentlichten, racemischen Palladium-vermittelten Allylsubstitution unter Verwendung von stöchiometrischen Mengen Allylpalladiumchlorid-Dimer, folgte 1970 die katalytische Variante.<sup>[34,35]</sup> Seit der Entwicklung der ersten Palladium-katalysierten asymmetrischen Allylsubstitution 1977 durch TROST *et al.*<sup>[36]</sup> findet die enantioselektive TSUJI-TROST-Reaktion breite Anwendung in unzähligen Synthesen von Pharmazeutika und Naturstoffen.<sup>[37,38]</sup> Neben Palladium wurden in den letzten Jahren ebenfalls viele effiziente Katalysatoren auf Basis anderer Übergangsmetalle wie Molybdän,<sup>[39]</sup> Wolfram,<sup>[40]</sup> Platin,<sup>[41]</sup> Nickel,<sup>[42,43]</sup> Kupfer,<sup>[44]</sup> Cobalt,<sup>[45]</sup> Ruthenium,<sup>[46]</sup> Rhodium<sup>[47]</sup> und Iridium<sup>[48]</sup> entwickelt.<sup>[38,49]</sup> Aufgrund der schieren Anzahl an Publikationen und des thematischen Rahmens dieser Arbeit, soll im Folgenden der Fokus jedoch lediglich auf Palladium, Rhodium und Iridium sowie auf der Verwendung von Kohlenstoffnukleophilen liegen. Dazu werden die Details der Übergangsmetall-katalysierten Allylsubstitution zunächst anhand der Palladium-katalysierten Reaktion beschrieben und anschließend mit der Iridium- und Rhodium-katalysierten Variante verglichen.

Wie in Schema 4 zu sehen, hängt der Mechanismus der Übergangsmetall-katalysierten Allylsubstitution von der Art des Nukleophils ab. Dabei wird zwischen weichen/stabilisierten ( $pK_a < 25$ ) und harten/nicht stabilisierten Nukleophilen ( $pK_a > 25$ ) unterschieden. Als erstes erfolgt durch Koordination einer elektronenreichen Palladium(0)-Spezies **32** an die Doppelbindung des Allylsubstrates **33** *anti* zur Abgangsgruppe X die Bildung der Zwischenstufe **I**, welche durch reversible oxidative Addition in den  $\eta^3$ -Allylpalladium(II)-Komplex **II** überführt wird. Bei einem weichen Nukleophil erfolgt anschließend der nukleophile Angriff am elektrophilen  $\pi$ -Allylsystem **II** *anti* zum Palladium und erzeugt Zwischenstufe **III**. Dissoziation und

## Einleitung

Rückbildung des Übergangsmetall-Katalysators **32** ergibt Substitutionsprodukt **34<sub>Ret.</sub>** Aufgrund der doppelten Inversion im Mechanismus verläuft die Konfiguration des Stereozentrums unter Retention (Schema 4, links).<sup>[50]</sup> Im Gegensatz dazu erfolgt der Angriff eines harten Nucleophils direkt am Metall und bildet zunächst Zwischenstufe **IV** ohne erneute Inversion des Stereozentrums. Aus diesem Grund wird nach reduktiver Eliminierung und Dissoziation des Übergangsmetall-Katalysators **32** das Substitutionsprodukt **34<sub>Inv.</sub>** mit invertiertem Stereozentrum erhalten (Schema 4, rechts).<sup>[38,51,52]</sup>

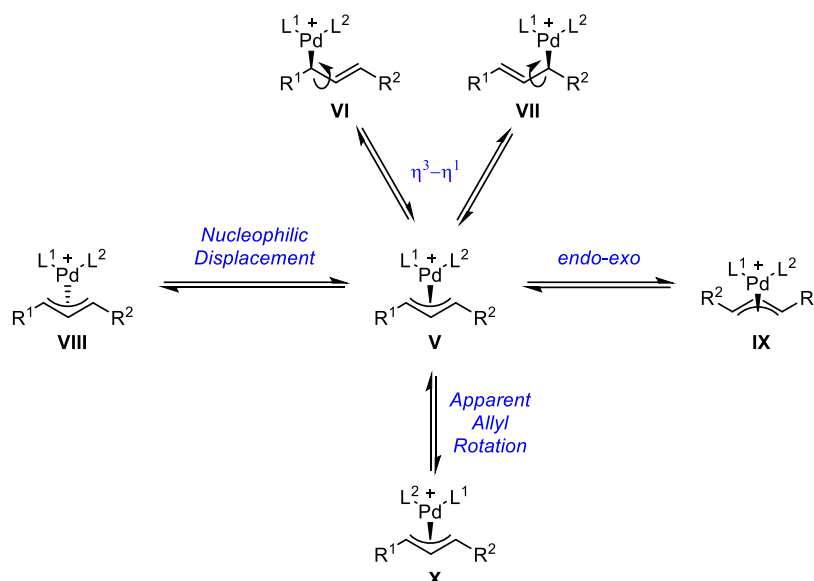


**Schema 4:** Mechanismus der Palladium-katalysierten Allylsubstitution mit einem weichen (links) und einem harten Nucleophil (rechts).<sup>[38,51]</sup>

Während der Palladium-katalysierten Allylsubstitution ist allerdings, abhängig von den Reaktionsbedingungen, eine Stereoerosion und somit Verlust der Stereokonfiguration möglich, da für den  $\eta^3$ -Allylpalladium(II)-Komplex **V** verschiedene Gleichgewichte möglich sind (Schema 5). Eines der häufigsten Isomerisierungsgleichgewichte ist die  $\eta^3$ - $\eta^1$ -Isomerisierung gefolgt von einer Rotation um die C,C-Einfachbindung und anschließende  $\eta^1$ - $\eta^3$ -Isomerisierung zum *anti*-Isomer des Komplexes **V** (auch  $\pi$ - $\sigma$ - $\pi$ -Isomerisierung genannt). Durch Wahl eines geeigneten Lösungsmittels und geeigneter Liganden kann das Gleichgewicht dieser Isomerisierung jedoch in Richtung des  $\eta^3$ -Komplexes **V** verschoben werden.<sup>[53]</sup> Halogene wiederum verschieben das Gleichgewicht zu den  $\eta^1$ -Komplexen **VI** und **VII**.<sup>[54]</sup> Das *anti*-Isomer **VIII** würde ebenfalls gebildet werden, wenn aufgrund einer zu hohen Katalysatorkonzentration,<sup>[55]</sup> ein weiteres Molekül des elektronenreichen Katalysators nucleophil an der Rückseite des Nucleophils angreift (*Nucleophilic Displacement*).<sup>[56,57]</sup> Weiterhin ist eine *endo-exo*-Isomerisierung zum  $\eta^3$ -Allylpalladium(II)-Komplex **IX** möglich, falls der Angriff des Nucleophils zu langsam erfolgt. Ein weiteres Isomer kann durch *Apparent Allyl Rotation* (AAR) gebildet werden, bei der eine Vertauschung der Liganden entweder über einen dissoziativen oder assoziativen Mechanismus oder

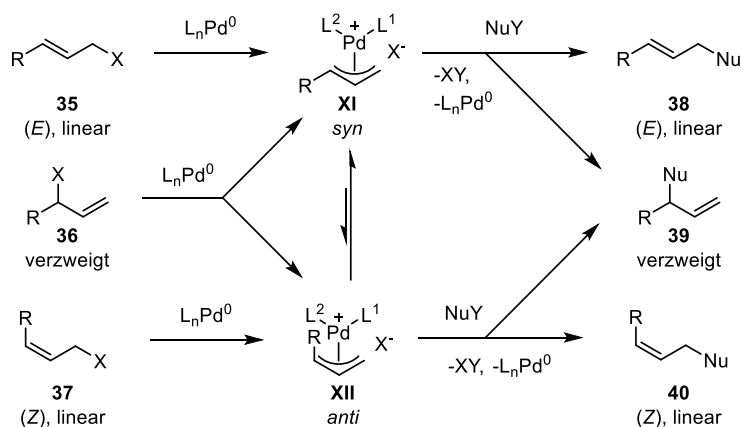
## Einleitung

über eine  $\eta^3$ - $\eta^1$ -Isomerisierung/C,Pd-Rotation/ $\eta^1$ - $\eta^3$ -Isomerisierungssequenz erfolgt. Als Folge findet eine formale Rotation um die imaginäre Palladium-Allyl-Bindungsachse statt.<sup>[38,58]</sup>



**Schema 5:** Mögliche Isomerisierungsarten in der Palladium-katalysierten Allylsubstitution.<sup>[38,58]</sup>

Handelt es sich bei den Allylsubstraten um unsymmetrische Verbindungen, ist in der Übergangsmetall-katalysierten Allylsubstitution neben der Bildung von Stereoisomeren ebenfalls die Bildung von Regioisomeren als Nebenreaktion möglich. Zwar existieren in der Literatur Beispiele für eine intramolekular-gerichtete Regioselektivität,<sup>[59–61]</sup> allerdings hängt die Regioselektivität in der Regel vom Zusammenspiel von sterischen und stereoelektronischen Faktoren des Nucleophils, der Liganden, sowie des Allylfragments ab (Schema 6).<sup>[38]</sup>



**Schema 6:** Mögliche Reaktionswege zur Generierung und Reaktivität der  $\eta^3$ -Allylpalladium(II)-Zwischenstufen XI und XII.<sup>[38,62]</sup>

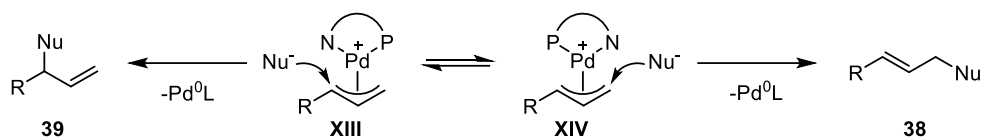
Die oxidative Addition des Palladium-Katalysators in die C,X-Bindung der linearen Substrate 35 und 37 oder der verzweigten Verbindung 36 resultiert entweder in der Bildung des (*E*)- oder des (*Z*)-konfigurierten, monosubstituierten  $\eta^3$ -Allylpalladium(II)-Komplexes XI

bzw. **XII**. Der anschließende Angriff des Nukleophils kann entweder an terminaler oder interner Position erfolgen. Erfolgt dieser Angriff jedoch nicht schnell genug, findet eine *anti-syn*-Isomerisierung zur stabileren *syn*-Zwischenstufe **XI** statt. Als Konsequenz laufen Palladium-katalysierte Allylsubstitutionen in der Regel, ausgehend von dem (*E*)-konfigurierten Vorläufer **35**, mit einem hohen Maß an Retention ab, wohingegen bei dem (*Z*)-Isomer **37** zumindest teilweise Isomerisierung auftritt. Weiterhin würde der verzweigte Vorläufer **36** ein Gemisch aus Produkten geben, deren Verhältnis von der Anzahl und Reaktivität der *syn*- und *anti*-Allyl-zwischenstufen **XI** und **XII** abhängt.<sup>[38]</sup>

Schema 6 zeigt jedoch nur eine vereinfachte Erklärung für die Regioselektivität der Palladium-katalysierten Allylsubstitution. Tatsächlich hängt die Regioselektivität von dem Zusammenspiel vieler Faktoren ab: (a) der Struktur und Natur (Donor vs: Akzeptor) des Allylfragments oder der Liganden, (b) der Anzahl koordinierter, einzähniger Liganden, (c) der Symmetrie und *bite angle* mehrzähniger Liganden und (d) dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt. In monosubstituierten Allylsystemen zeigt das resultierende *syn*-Intermediat **XI** eine starke Tendenz zu terminaler Substitution, das *anti*-Isomer **XII** hingegen, sofern keine Isomerisierung stattfindet, zeigt eine starke Tendenz hin zur internen nukleophilen Substitution.<sup>[62]</sup> Letzteres ist aufgrund der Chiralität des daraus resultierenden verzweigten Produktes interessant und kann durch die Verwendung spezieller Liganden, die die Bildung des *anti*-Isomers **XII** begünstigen,<sup>[63,64]</sup> oder in Gegenwart sehr reaktiver Nukleophile, die mit dem *anti*-Isomer **XII** vor einer möglichen Isomerisierung reagieren,<sup>[65,66]</sup> erreicht werden. Aus diesem Grund ergibt die Verwendung des Malonatanions, bei dem die *anti-syn*-Isomerisierung schnell im Vergleich zur Geschwindigkeit des nukleophilen Angriffs ist, vornehmlich das lineare Produkt.<sup>[38]</sup>

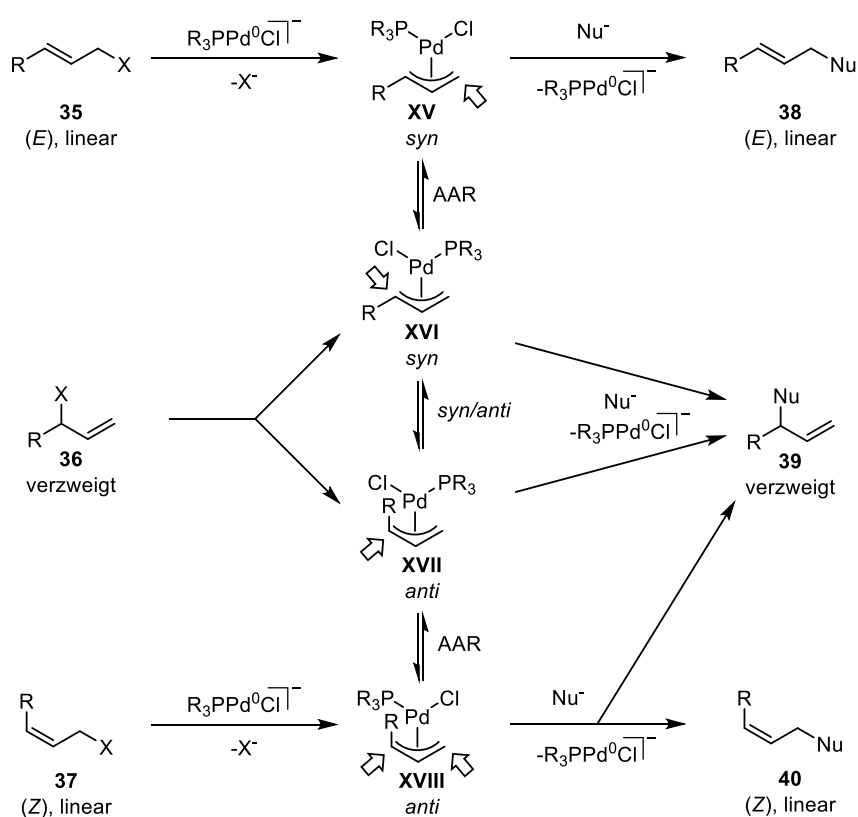
Triphenylphosphin ist einer der meistgenutzten Liganden in der Palladium-katalysierten Substitution, favorisiert jedoch die Bildung des linearen Substitutionsproduktes. Im Gegensatz dazu begünstigt die Verwendung bestimmter zweizähniger Liganden die Bildung des verzweigten Substitutionsproduktes. So konnten VAN LEEUWEN *et al.* zeigen, dass die Verwendung des *P,P*-basierten Liganden Xantphos als starker  $\pi$ -Akzeptor die Bildung des verzweigten Produkts **39** begünstigt, wohingegen der entsprechende *N,N*-basierte Ligand als schwacher  $\pi$ -Akzeptor vornehmlich das lineare Produkt **38** ergab.<sup>[67]</sup> Werden unsymmetrische, zweizählige *P,N*-Liganden verwendet, erfolgt die Substitution an der Allylposition *trans* zum Phosphor, da diese elektrophiler ist als *trans* zum Stickstoff (*trans*-zu-P-Effekt, Schema 7).<sup>[68-71]</sup>

## Einleitung



**Schema 7:** Einfluss des *P,N*-Liganden auf die Regioselektivität der Palladium-katalysierten Allylsubstitution.<sup>[38]</sup>

Erfolgt die Reaktion des Nucleophils am selben Kohlenstoff, an dem zuvor die Abgangsgruppe war, wird dies als *Memory Effect* bezeichnet.<sup>[38,72,73]</sup> Dies kann durch Verwendung von katalytischen Mengen Chloridanionen erreicht werden, die einen anderen Reaktionsweg begünstigen. Bei diesem wird zunächst das anionische, hochreaktive  $[\text{Pd}(\text{PPh})_3\text{Cl}]^-$  gebildet, welches nach oxidativer Addition durch Koordination an das Allylsystem und Spaltung der Abgangsgruppe *trans* zum Phosphorliganden, nicht die kationische  $\eta^3$ -Allyl-Zwischenstufe **II** (Schema 4) bildet, sondern die neutralen, Chlorid-koordinierten  $\eta^3$ -Allylpalladiumverbindungen **XV–XVIII** (Schema 8).<sup>[74,75]</sup>



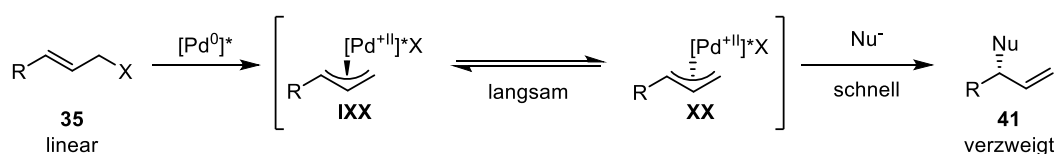
**Schema 8:** *Memory Effect* bei der Palladium-katalysierten Allylsubstitution bei Verwendung von Chlorid-Anionen und sterisch anspruchsvollen Liganden.<sup>[38]</sup>

Daher werden zum einen, ausgehend von den linearen Allylsystemen **35** und **37** selektiv die Zwischenstufen **XV** bzw. **XVIII** gebildet, und zum anderen, ausgehend von dem verzweigten Substrat **36**, eine Mischung aus dem *syn*- und *anti*-Isomer **XVI** und **XVII**, deren Verhältnis vom Enantiomerenverhältnis der Ausgangsverbindung **36** abhängt. Infolge der Asymmetrie des Metall-Ligand-Komplexes kommt es zu einer Differenzierung der Allylkohlenstoffe, bei der

## Einleitung

ein Angriff des Nucleophils, aufgrund des *trans*-zu-P-Effekts des Phosphorliganden, an einem der Allylkohlenstoff begünstigt ist. Lediglich bei *anti*-Substrat **XVIII**, welches eine intrinsische Tendenz zum internen Angriff des Nucleophils zeigt,<sup>[62]</sup> erfolgt keine Differenzierung der Allylkohlenstoffe. Unter der Voraussetzung, dass der nucleophile Angriff schneller als mögliche Isomerisierungen verläuft, kann ein *Memory Effect* bei der Bildung der linearen oder verzweigten Substitutionsprodukte beobachtet werden.<sup>[38]</sup> Weiterhin kann der *Memory Effect* durch die Verwendung von sterisch anspruchsvollen Phosphin-Liganden erreicht werden, die ebenfalls einen asymmetrischen Allylpalladium-Komplex bilden, da aufgrund ihrer Sterik lediglich eine einfache Koordination am Metallzentrum möglich ist.<sup>[38]</sup>

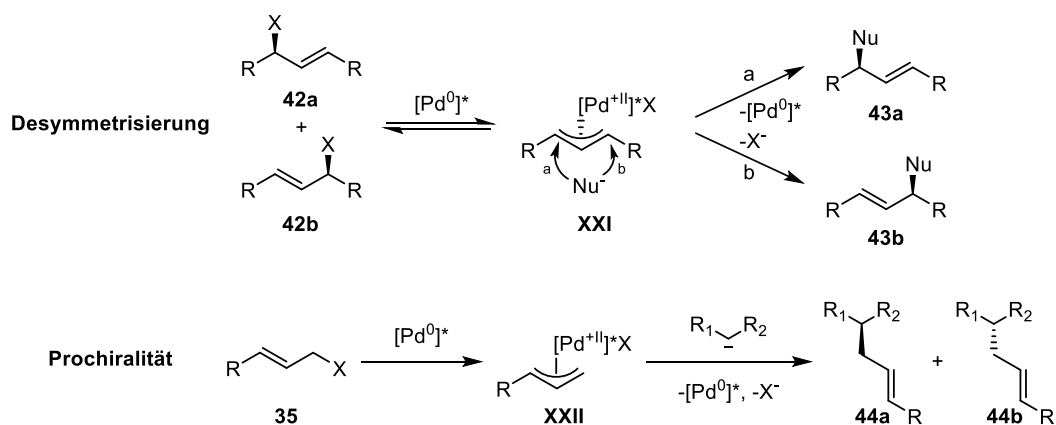
In Abhängigkeit der Eigenschaften des chiralen Liganden, des Substrats und des Nucleophils sowie geeigneter Reaktionsbedingungen, ist eine enantioselective Bildung des verzweigten Substitutionsprodukts **39** möglich. Dabei kann im Einklang mit Schema 4, der diskriminierende Schritt entweder bei der Koordination bzw. oxidativen Addition oder beim nucleophilen Angriff liegen. Unter der Voraussetzung, dass der nucleophile Angriff schneller verläuft als eine mögliche Isomerisierung der diastereomeren  $\pi$ -Allyl-Komplexe **IXX** und **XX**, erfolgt die Enantiodiskriminierung während der oxidativen Addition. Ausgehend von dem linearen Vorläufer **35** wird der nucleophile Angriff durch Halbraumdifferenzierung des Liganden nur von einer Seite ermöglicht, sodass ein Enantiomer des verzweigten Substitutionsprodukts **41** bevorzugt gebildet wird (Schema 9).<sup>[38]</sup> Weiterhin konnten FIAUD und LEGROS zeigen, dass die Enantioselectivität von der Abgangsgruppe abhängt. Je schlechter die Abgangsgruppe, desto höher die Enantioselectivität.<sup>[76]</sup>



**Schema 9:** Oxidative Addition als der enantiodiskriminierende Schritt.<sup>[38]</sup>

Falls das Allylsystem die gleichen Substituenten am C<sub>1</sub>- und C<sub>3</sub>-Terminus besitzt, ergibt die oxidative Addition an einen Pd(0)-Komplex, unabhängig von den Enantiomeren des Vorläufers **42a** bzw. **42b**, denselben  $\pi$ -Allylkomplex **XXI**. In Gegenwart eines chiralen Liganden sind die C<sub>1</sub>- und C<sub>3</sub>-Termini des *meso*-Allylsystems **XXI** diastereotop, sodass durch eine unterschiedliche Reaktivität die Bildung des Enantiomers **43a** oder **43b** bevorzugt wird. Wird ein prochirales, weiches Nucleophil verwendet, kann nach Angriff des Nucleophils am Metall die Zwischenstufe **XXII**, die selektive Aktivierung einer Seite des Nucleophils durch den chiralen Katalysator, zur bevorzugten Bildung des Enantiomers **44a** oder **44b** führen (Schema 10).<sup>[38]</sup>

## Einleitung



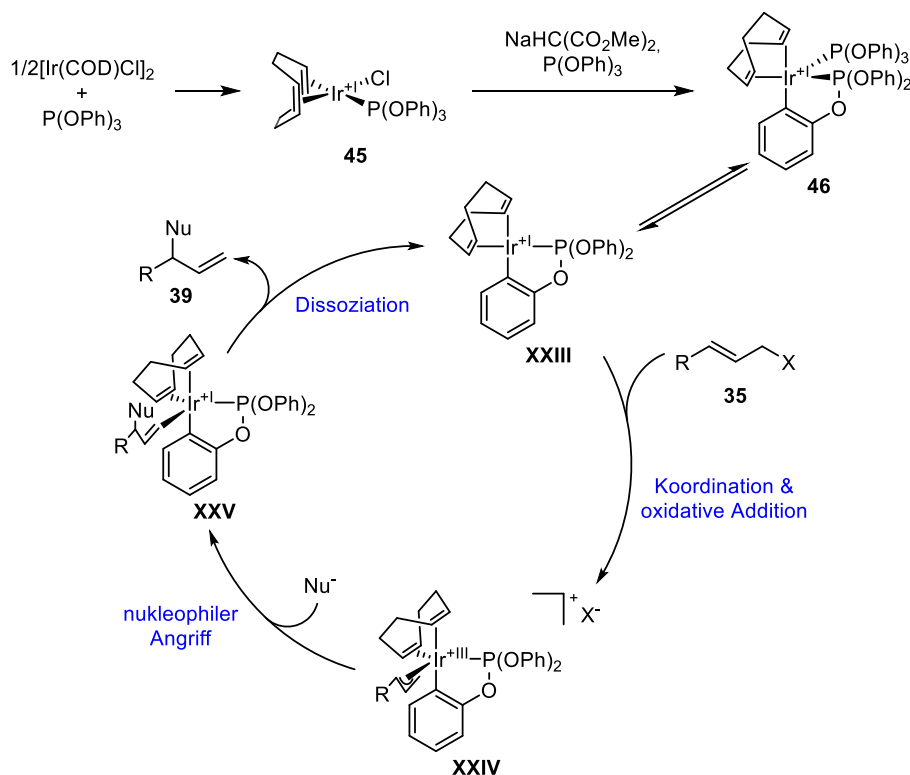
**Schema 10:** Desymmetrisierung und selektive Aktivierung eines prochiralen Nucleophils als Beispiele für den Angriff eines Nucleophils als enantiodiskriminierender Schritt.<sup>[38]</sup>

### 1.2.2 Iridium

Während die Palladium-katalysierte Allylsubstitution seit der Entwicklung in 1965 durch TSUJI *et al.*<sup>[33]</sup> Schwerpunkt vieler Forschungsarbeiten war, ist die Iridium-katalysierte Variante noch relativ neu. Erst 1997 veröffentlichten TAKEUCHI und KASHIO die erste Iridium-katalysierte Umsetzung von verzweigten und linearen Allylacetaten mit Malonsäurediethylester unter Verwendung von Triphenylphosphit, bei der selektiv das verzweigte Produkt gebildet wurde.<sup>[77]</sup> Noch im selben Jahr folgte die Arbeit von HELMCHEN und JANSSEN zur enantioselektiven Iridium-katalysierten Allylsubstitution unter Verwendung eines *P,N*-Liganden (PHOX)<sup>[78]</sup> und 6 Jahre später die diastereoselektive Variante von TAKEMOTO *et al.*<sup>[79]</sup> Durch viele nachfolgende Arbeiten konnten weitere Bedingungen entwickelt und der Anwendungsbereich dieser Methode signifikant erweitert werden, sodass inzwischen eine Vielzahl an funktionellen Gruppen und Nucleophilen toleriert werden.<sup>[37,80]</sup> Vor allem die Arbeiten von HARTWIG *et al.* führten zur Identifikation des Mechanismus, der Unterschiede zu der Palladium-katalysierten Allylsubstitution aufweist (Schema 11).<sup>[37,81]</sup> Durch Reaktion von [Ir(COD)Cl]<sub>2</sub> und 2.00 eq P(OPh)<sub>3</sub> wird der koordinativ ungesättigte Komplex **45** erhalten, welcher jedoch noch nicht mit gängigen Allylsubstraten reagierte. Erst nach Zugabe des Nucleophils, welches ebenso als Base dient, wird durch CH-Aktivierung und Eliminierung von HCl zunächst ein 16 Valenzelektronen Ir<sup>I</sup>-Komplex gebildet, der durch Zugabe von P(OPh)<sub>3</sub> in die koordinativ gesättigte 18-Valenzelektronen-Verbindung **46** überführt wird.<sup>[82]</sup> Unter Dissoziation eines Liganden wird die katalytisch aktive Verbindung **XXIII** erhalten, die durch Koordination an das Allylsystem **35** *anti* zur Abgangsgruppe und anschließender oxidativer Addition in die C,X-Bindung in der Bildung der

## Einleitung

$\eta^3$ -Zwischenstufe **XXIV** resultiert. Durch den nachfolgenden Angriff des Nucleophils wird zunächst die Zwischenstufe **XXV** gebildet und durch Dissoziation des verzweigten Produktes **39** wird die katalytisch aktive Spezies **XXIII** wieder hergestellt. [37,81]



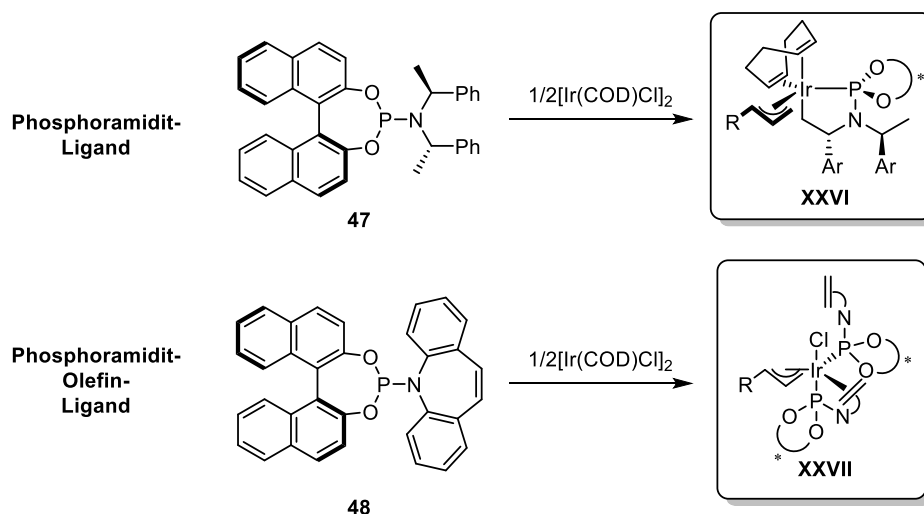
**Schema 11:** Mechanismus zur Iridium-katalysierten Allylsubstitution. [37,81,82]

Wie TAKEUCHI und KASHIO bereits zu Anfang festgestellt hatten, zeigten die Iridium-katalysierten Reaktionen eine sehr starke Tendenz zur Bildung des verzweigten Produkts. [77] Zwar existieren ebenfalls bei Palladium-katalysierten Allylsubstitution Bedingungen zur Bildung des verzweigten Produkts (vgl. 1.2.1), jedoch führt die Verwendung eines Palladium-Katalysators bevorzugt zur Bildung des linearen Produkts. Experimentelle Untersuchungen und Kristallstrukturanalysen des Übergangszustands **XXIV** von HARTWIG *et al.* zeigen, dass die Regioselektivität, im Gegensatz zu Palladium, weder durch die Länge der Ir,C-Bindung noch durch den *trans*-zu-P-Effekt beeinflusst wird. Durchgeführte computerbasierte Berechnungen belegen, dass schwache, nicht kovalente Wechselwirkung, vor allem Wasserstoffbrückenbindungen im Übergangszustand zwischen Nucleophil und den vinylicischen Wasserstoffen des Alken-Liganden, entscheidend für die Selektivität sind. Neben den anziehenden sind aber auch die abstoßenden Wechselwirkungen durch z.B. Sterik von entscheidender Bedeutung. [83]

Da der Iridium-Katalysator die Doppelbindung – wie Palladium – *anti* zur Abgangsgruppe angreift, erfolgt die oxidative Addition unter Inversion des Stereozentrums. Im Gegensatz zur

## Einleitung

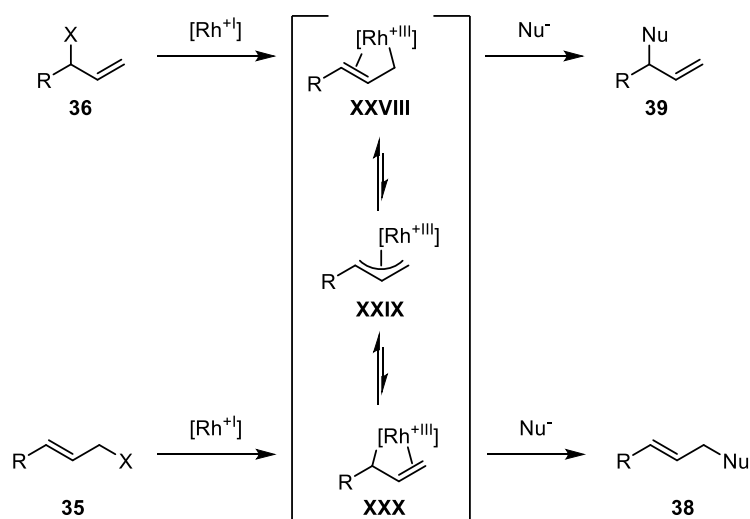
Palladium-katalysierten Allylsubstitution ist der anschließende Angriff des Nucleophils unabhängig von der Ladungsstabilisierung und erfolgt erneut unter Inversion. Weiterhin ist die Isomerisierungsrate bei Iridium, im Gegensatz zu Palladium (Schema 5), aufgrund der unterschiedlichen Koordinationssphäre, sehr gering, sodass durch Umsetzung von scalemischen Substraten die entsprechenden Produkte stereoselektiv erhalten werden.<sup>[84]</sup> Wird statt Triphenylphosphit ein chiraler Ligand, wie etwa der PHOX-Ligand verwendet, ist aufgrund von sterischer Halbtraumdifferenzierung durch den Liganden, der Angriff des Nucleophils am Allylsystem nur von einer Seite möglich, wodurch auch bei der Umsetzung racemischer Substrate, sehr hohe Enantiomerenüberschüsse in der Allylsubstitution erzielt werden.<sup>[78]</sup> Da der PHOX-Ligand in Abhängigkeit vom Nucleophil eine schlechtere Regio- und Stereoselektivität aufweist,<sup>[85]</sup> wurden in den letzten Jahren zahlreiche weitere Ligandenklassen entwickelt. Vor allem Phosphoramidite, beispielsweise der FERINGA-Ligand (**47**) (Schema 12), deren Metallkomplexe Allylsubstitutionen mit großer Substratbreite, hoher Aktivität und ausgezeichneter Regio- sowie Stereoselektivität katalysieren, gehören zu den meist genutzten Liganden.<sup>[32,80,86]</sup> Ein weiterer Vorteil dieser Liganden liegt in ihrer einfachen Modifizierbarkeit aufgrund des modularen Aufbaus aus axial-chiralem BINOL-Rückgrat und substituiertem Amin.<sup>[87,88]</sup> Inzwischen wurde, basierend auf den Phosphoramidit-Liganden, eine weitere Ligandenklasse, die Phosphoramidit-Olefin-Liganden entwickelt. Bei diesen wird im Übergangszustand ein Phosphor-Olefin-Chelatkomplex **XXVII** gebildet, der den säurelabilen Iridazyklus in Übergangszustand **XXVI** ersetzt.<sup>[86,89,90]</sup> Durch Zugabe einer LEWIS-Säure ist so eine Umsetzung von Allylalkoholen ohne vorherige Überführung der Hydroxylgruppe in eine Abgangsgruppe möglich.<sup>[91,92]</sup>



**Schema 12:** FERINGA-Ligand (**47**) und CARREIRA-Ligand (**48**) als Beispiele für Phosphoramidit- bzw. Phosphoramidit-Olefin-Liganden sowie die Übergangszustände der jeweiligen Iridium-Komplexe **XXVI** bzw. **XXVII**.<sup>[86,87,89]</sup>

### 1.2.3 Rhodium

Nachdem YAMAMOTO *et al.*<sup>[93]</sup> und TSUJI *et al.*<sup>[94]</sup> unabhängig voneinander die Rhodium-katalysierte, decarboxylierende Allylierung entwickelten, war es TSUJI *et al.*,<sup>[47]</sup> die noch im selben Jahr die regioselektive Allylierung mit stabilisierten Kohlenstoffnucleophilen unter neutralen Bedingungen veröffentlichten.<sup>[51,95]</sup> Die dabei beobachtete ungewöhnliche Regioselektivität führte zu zahlreichen mechanistischen Untersuchungen bis EVANS *et al.* den in Schema 13 abgebildeten Mechanismus veröffentlichten. Oxidative Addition des Rhodium(I)-Katalysators in den verzweigten Vorläufer **36** resultiert in der Bildung des  $\sigma$ - $\pi$ - bzw. *enyl*-Intermediats **XXVIII**,<sup>[96,97]</sup> welches durch einen nucleophilen Angriff in das verzweigte Produkt **39** überführt wird. Ausgehend vom linearen Vorläufer **35** wird über *enyl*-Intermediat **XXX** das lineare Produkt **38** gebildet. Zwar ist eine Isomerisierung der *enyl*-Intermediate **XXVIII** und **XXX** über den  $\pi$ -Allylkomplex **XXIX** möglich, jedoch erfolgt der nucleophile Angriff in der Regel schneller als die Bildung des  $\pi$ -Allylkomplexes **XXIX**. Allerdings hängt dies vom Substitutionsgrad der  $\sigma$ -Komponente des *enyl*-Übergangszustandes ab, was sich in der langsameren  $\sigma$ - $\pi$ - $\sigma$ -Isomerisierung des Intermediats **XXVIII** gegenüber **XXX** zeigt. Infolgedessen wird bei der Umsetzung des linearen Vorläufers **35** ebenso anteilig das verzweigte Produkt **39** gebildet.<sup>[51,98]</sup> Dieser ausgeprägte *Memory Effect* steht im Gegensatz zu Palladium- und Iridium-katalysierten Allylsubstitutionen (siehe Abschnitt 1.2.1 & 1.2.2), bei denen tendenziell das lineare bzw. verzweigte Produkt gebildet wird.<sup>[32,49,52]</sup>

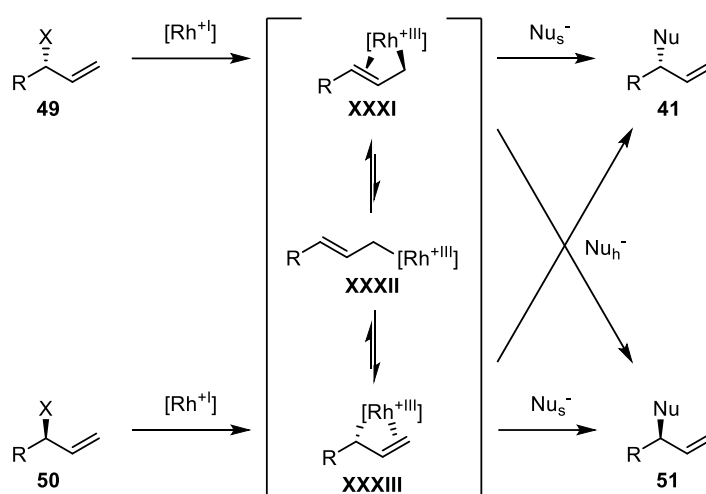


**Schema 13:** Regioselektivität bei der Rhodium-katalysierten Allylsubstitution.<sup>[51,98]</sup>

Obwohl verschiedene Übergangsmetalle zur Bildung des verzweigten Produkts **39** führen, begünstigen im Gegensatz zu Rhodium, nur wenige die Bildung von ternären und quartären Stereozentren. Weiterhin katalysieren die meisten Übergangsmetalle vorzugsweise die Substitu-

## Einleitung

tion mit weichen oder harten Nucleophilen, Rhodium hingegen toleriert beide Arten von Nucleophilen (Schema 14).<sup>[51,52]</sup> Ausgehend von den scalemischen Allylsubstraten **49** oder **50** erfolgt durch oxidative Addition des Rhodium(I)-Katalysators *anti* zur Abgangsgruppe, die Bildung der *enyl*-Organorhodium-Intermediate **XXXI** bzw. **XXXIII** unter Inversion des Stereozentrums. Der anschließende Angriff eines weichen Nucleophils ergibt das verzweigte Produkt **41** oder **51** unter erneuter Inversion des Stereozentrums, der Angriff eines harten Nucleophils unter Retention. Verläuft der Angriff des Nucleophils langsamer als die Isomerisierung der *enyl*-Intermediate **XXXI** und **XXXIII** zum  $\sigma$ -Rhodium-Komplex **XXXII**, erfolgt auch hier ein Verlust der Stereoinformation.<sup>[51,95,98]</sup>



**Schema 14:** Stereoselektivität in der Rhodium-katalysierten Allylsubstitution bei der Verwendung von weichen ( $Nu_s$ ) und harten Nucleophilen ( $Nu_h$ ).<sup>[51,98]</sup>

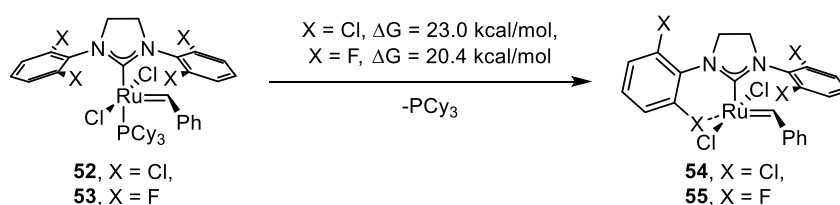
Zwar verlaufen Rhodium-katalysierte Allylsubstitutionen hoch regio- und – sofern scalemische Startmaterialien gewählt werden – hoch stereoselektiv, allerdings ist eine Entwicklung enantioselektiver Bedingungen infolge der Stabilität des *enyl*-Intermediates schwierig im Vergleich zu anderen Übergangsmetallen. Inzwischen existieren jedoch einige wenige Beispiele, die racemische Substrate enantioselektiv unter Verwendung des CARREIRA-Liganden (**48**)<sup>[99]</sup> oder eines Bisoxazolinphosphin-Liganden<sup>[100]</sup> in die entsprechenden scalemischen Substitutionsprodukte überführen.<sup>[51]</sup>

### 1.2.4 Substitutionen an Fluorallylsystemen

Inzwischen existieren unzählige Arbeiten zu Allylsubstitutionen mit vielfältigen Kohlenstoff- und Hetero-Nucleophilen, die von verschiedensten Metallen an unterschiedlichsten Allylsystemen katalysiert werden.<sup>[86,95,101,102]</sup> Arbeiten an Fluor-substituierten Allylsystemen sind aller-

## Einleitung

dings rar. Dies ist verwunderlich, aufgrund der vielfältigen synthetischen Möglichkeit der Allylsubstitution und dem Bedarf an fluorierten Strukturen. Ebenso wäre eine Beeinflussung der Metall-katalysierten Allylsubstitution durch die einzigartigen Eigenschaften des Fluors zu erwarten. Zum einen könnte durch den stark polarisierten Charakter der  $C^{\delta+}, F^{\delta-}$ -Bindung und der Bindungstendenz des Fluors an  $sp^3$ -Kohlenstoffen der Angriff des Nucleophils am fluorsubstituierten Kohlenstoff begünstigt werden,<sup>[4]</sup> zum anderen könnte dies aber ebenso durch abstoßende Effekte der freien Elektronenpaare des Fluors verhindert werden.<sup>[3]</sup> Weiterhin könnte die Regioselektivität im Übergangszustand durch Hyperkonjugation oder durch attraktive bzw. abstoßende Wechselwirkungen des Fluors mit dem Katalysator gelenkt werden.<sup>[4,103]</sup> Allerdings besitzt Fluor aufgrund seiner hohen Elektronegativität, die die freien Elektronenpaare eng am Atomkern binden, nur geringe koordinierende Eigenschaften und kann mit dem Metallzentrum lediglich über schwache elektrostatische Wechselwirkungen interagieren.<sup>[104]</sup> Diese Wechselwirkungen sind zwar mit harten Kationen, wie z.B.  $Li^+$ ,  $Na^+$  und  $K^+$ , am stärksten, allerdings konnten GRUBBS *et al.* in ihrer Arbeit ebenfalls den positiven Effekt einer Ru,F-Koordination auf ihre Metathese-Reaktion nachweisen (Schema 15).<sup>[105]</sup> Daher kann davon ausgegangen werden, dass Fluor eine ganze Reihe von Metallen koordinieren kann.<sup>[4]</sup> Ebenso könnte Fluor, ähnlich zu den anderen Halogenen, anstelle der eigentlichen Abgangsgruppe vom Übergangsmetall-Katalysator aktiviert werden und zu Nebenreaktionen führen.<sup>[106,107]</sup>



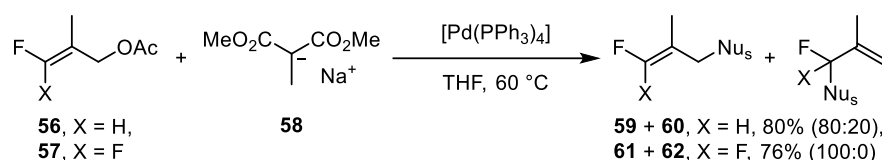
**Schema 15:** Die Bildung des aktiven Katalysators **54** bzw. **55** unter Phosphindissoziation als geschwindigkeitsbestimmender Schritt wird durch die Ru,F-Koordination begünstigt.<sup>[105]</sup>

Beim Vergleich bisheriger Arbeiten zu dieser Thematik, muss zwischen 2-Fluor- und 3-Fluorallylsystemen unterschieden werden, da erstere eine ähnlich Reaktivität wie nichtfluorierte Allylsysteme zeigen.<sup>[108,109]</sup> Aufgrund seiner 2-Position im Allylsystem und die damit verbundene Symmetrie des Übergangszustandes, erfolgt keine sterische oder elektronische Differenzierung der Allylpositionen durch den Fluorsubstituenten. Weiterhin konnten KAWATSURA *et al.* zeigen, dass Fluor in dieser Position nur eine geringere Tendenz als Abgangsgruppe in der Palladium-katalysierten Allylsubstitution aufweist.<sup>[110]</sup>

Im Gegensatz dazu ist aufgrund der Position des Fluorsubstituenten in 3-Fluorallylsystemen, eine Differenzierung zwischen den Kohlenstoffen des Übergangszustandes möglich. In ihrer Arbeit zur Untersuchung der Regioselektivität der Nucleophiladdition an (*E*)-1-Fluor- und

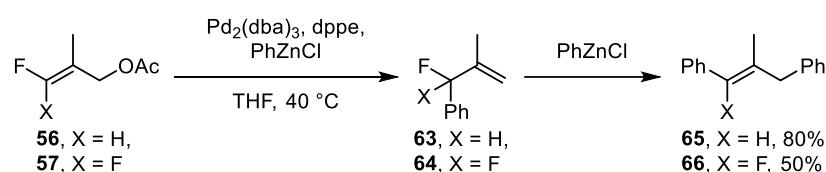
## Einleitung

1,1-Difluorallyl-Palladiumkomplexen, beschreiben SHI *et al.* einen Zusammenhang zwischen der Regioselektivität und Härte des Nucleophils. Sie konstatieren, dass die fluorierten Substrate eine geringere Reaktivität im Vergleich zu ihren nicht-fluorierten Pendanten aufweisen und stabilisierte Nucleophile bevorzugt durch Addition am nicht-fluorierten Ende in der Bildung des linearen Produkts **59** bzw. **61** resultieren (Schema 16).<sup>[111]</sup>



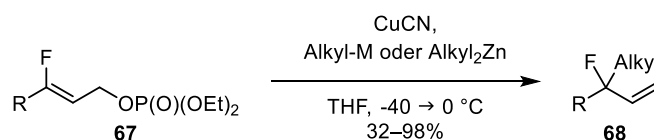
**Schema 16:** Regioselektivität in der Palladium-katalysierten Allylsubstitution unter Verwendung des stabilisierten Nucleophils **58**.

Im Gegensatz dazu erfolgt die Addition von nicht stabilisierten Nucleophilen am fluorierten Terminus des Allylsystems und resultiert in der Bildung der verzweigten Verbindungen **63** bzw. **64**. Diese wiederum reagieren anschließend direkt mit einem weiteren Äquivalent des Nucleophils über eine  $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Reaktion zum isolierbaren Produkt **65** bzw. **66** (Schema 17).<sup>[111]</sup>



**Schema 17:** Regioselektivität in der Palladium-katalysierten Allylsubstitution unter Verwendung eines nicht-stabilisierten Nucleophils.<sup>[111]</sup>

Im Gegensatz zur Palladium-katalysierten Allylsubstitution liefert die Umsetzung von linearen, terminalen (*Z*)-3-Fluorallylphosphaten **67** mit niedervalenten Organocupraten hoch regioselektiv das  $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Produkt **68** mit quartärem, fluorsubstituiertem Stereozentrum (Schema 18). Weiterhin konnten KONNO *et al.* durch Umsetzung eines internen 3-Fluorallylphosphates zeigen, dass die Reaktion stereoselektiv verläuft und die Addition des Nucleophils von derselben Seite erfolgt, auf der sich auch die Abgangsgruppe befand.<sup>[112]</sup>

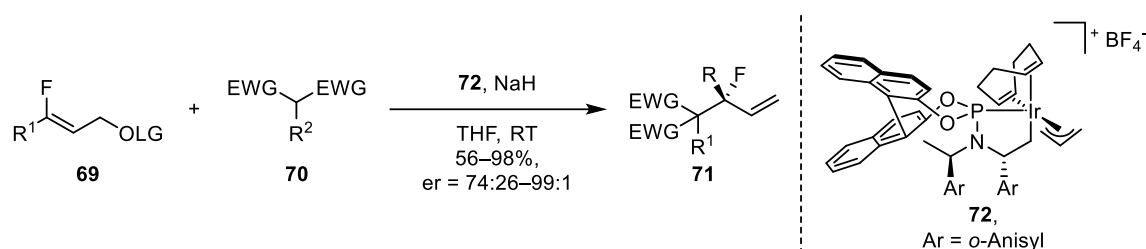


**Schema 18:** Umsetzung von terminalen 3-Fluorallylphosphaten **67** mit Organocupraten zur Darstellung des verzweigten Allylsystems **68** nach einer Methode von KONNO *et al.*<sup>[112]</sup>

Auch wenn die Arbeiten von KONNO *et al.* eine zuverlässige Methode zur Darstellung von quartären, fluorsubstituierten Stereozentren bietet, so weist die Reaktion nur eine begrenzte

## Einleitung

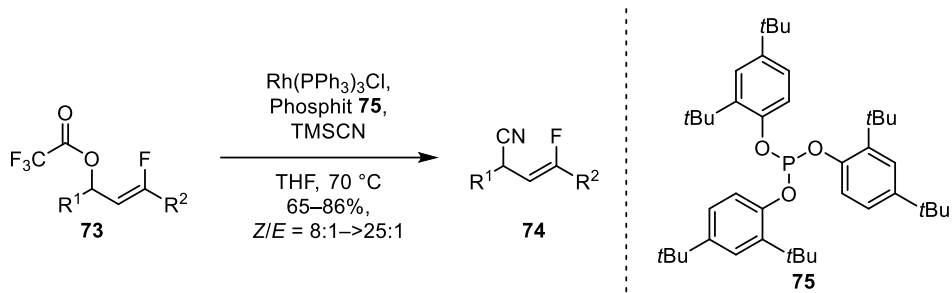
Substrat- und Nukleophilbreite auf. Eine generellere und bisher einzige Methode zur enantio- selektiven Iridium-katalysierte Darstellung quartärer, fluorsubstituierter Stereozentren wurde 2018 von HARTWIG *et al.* veröffentlicht, die unter Verwendung des Iridium-Katalysators **72**, stabilisierte Nukleophile **70** an den fluorsubstituierten Kohlenstoff von terminalen (*Z*)-3-Fluorallylsystemen **69** addiert (Schema 19). Allerdings können mit Hilfe dieser Methode nur substituiertere Kohlenstoffnukleophile an den fluorsubstituierten Kohlenstoff addiert werden, da bei unsubstituierten nach Addition eine Eliminierung von Fluorid über einen E1cB-Mechanismus erfolgt.<sup>[113]</sup>



**Schema 19:** Regio- und enantioselektive Iridium-katalysierte Allylsubstitution an terminalen 3-Fluorallylsystemen **69** zur Darstellung quartärer, fluorsubstituierter Stereozentren nach HARTWIG *et al.*<sup>[113]</sup>

Zwar zeigen die oben beschriebenen Methoden Möglichkeiten zur Allylsubstitution an terminalen 3-Fluorallylsystemen, eine Metall-katalysierte Allylsubstitution an internen 3-Fluorallylsystemen war im Vorfeld dieser Arbeit jedoch nicht bekannt. Aufgrund dessen wurde im Arbeitskreis KOERT an einer Methode zur regioselektiven, Metall-katalysierten Allylsubstitution an internen (*Z*)-3-Fluorallylsystemen gearbeitet, welche die Addition von Nitrilen als vielseitiger C1-Baustein ermöglicht. LUKAS ZYGALSKI konnte in Rahmen seiner Promotion zeigen, dass unter Verwendung des WILKINSON-Katalysators und des elektronenreichen, sterisch anspruchsvollen Phosphits **75**, unterschiedliche (*Z*)-3-Fluorallyltrifluoracetate **73** nahezu ohne Isomerisierung der Doppelbindung in die entsprechenden Nitrile **74** überführt werden können (Schema **20**). Lediglich sterisch anspruchsvollere Substituenten, wie Cyclohexyl, in  $\alpha$ -Position des Substitutionszentrums verhindern einen Umsatz der Trifluoracetate. Eine mögliche Doppelsubstitution aufgrund der Härte des Nukleophils, konnte im Vergleich zur Palladium-katalysierten Allylsubstitution (Schema 17) nicht beobachtet werden. Weiterhin konnte er feststellen, dass die hohe Regioselektivität dieser Reaktion vom Fluorsubstituenten abhängt, da bei der Umsetzung eines nicht-fluorierten Substrats ebenso das  $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Produkt gebildet wird.<sup>[114]</sup>

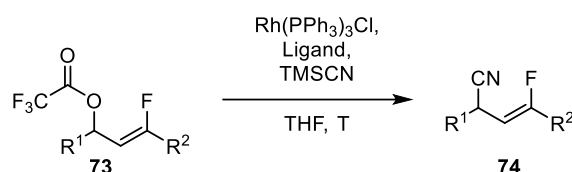
## Einleitung



**Schema 20:** Regioselective Rhodium-katalysierte Allylnitrierung von internen (*Z*)-3-Fluorallyltrifluoroacetaten **73** unter Verwendung des WILKINSON-Katalysators und des elektronenreichen, sterisch anspruchsvollen Phosphits **75**.<sup>[114]</sup>

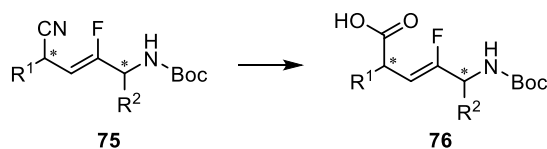
## 2 Zielsetzung

Anschließend an die Arbeit von KOERT *et al.*<sup>[115]</sup> zur Hydrofluorierung von Inonen, sollte in Zusammenarbeit mit LUKAS ZYGALSKI die Rhodium-katalysierte Allylcyanierung von (Z)-3-Fluorallylsystemen als mögliche Folgereaktion untersucht werden. Im Rahmen dieser Arbeit sollte, ergänzend zu den Arbeiten von LUKAS ZYGALSKI,<sup>[114]</sup> eine mögliche Optimierung der Reaktionsbedingungen und weitere Trifluoracetate **73** als Edukte untersucht werden (Schema 21).



**Schema 21:** Rhodium-katalysierte Umsetzung der Trifluoracetate **73** zu den 3-Fluorallylnitrilen **74**.

Anschließend soll ausgehend von Nitril **75** das geschützte Dipeptidmimetikum **76** dargestellt werden, welches als Baustein in der Festphasensynthese von Peptiden eingesetzt werden kann (Schema 22).



**Schema 22:** Überführung des Nitrils **75** in das geschützte Dipeptidmimetikum **76**.

Zusätzlich zur Verwendung eines Cyanids als nicht-stabilisiertes Nukleophil, soll eine zuverlässige Methode zur regioselektiven Metall-katalysierten Allylsubstitution von 3-Fluorallylsystemen unter Verwendung von stabilisierten Nukleophilen entwickelt werden. Dabei soll die Abgangsgruppe zum einen terminal und zum anderen innerhalb des Moleküls liegen. Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen soll die Reaktion hinsichtlich ihrer Substrat- und Nukleophilbreite sowie Stereoselektivität untersucht werden (Schema 23).

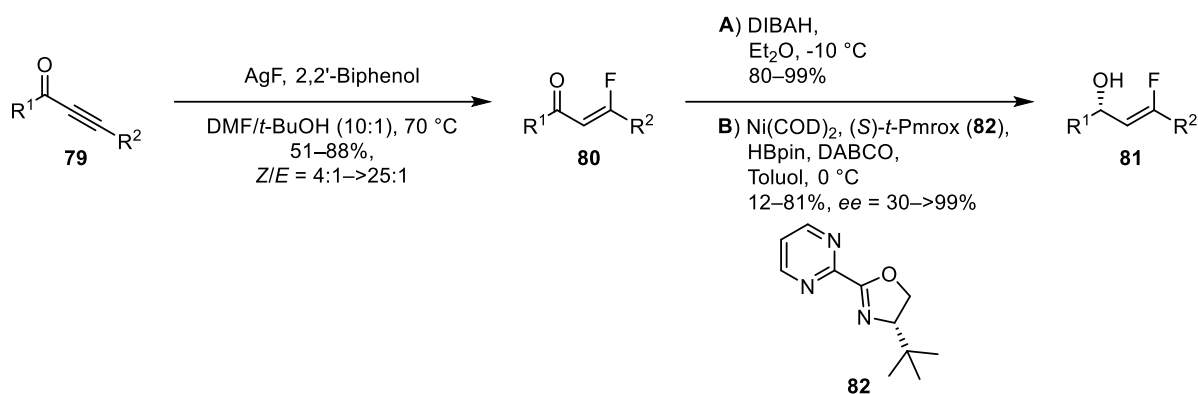


**Schema 23:** Regioselektive Metall-katalysierte Allylsubstitution mit einem stabilisiertem Nukleophil entweder in terminaler ( $R^1 = H$ ) oder interner Position ( $R^1 \neq H$ ).

### 3 Ergebnisse & Diskussion

#### 3.1 Allylcyanierung

Durch die Arbeit von KOERT *et al.* zur Darstellung von (*Z*)- $\beta$ -Fluorenonen **80** bzw. den daraus resultierenden Allylalkoholen **81**, konnte ein zuverlässiger Zugang zu Organofluor-Verbindungen etabliert werden. Zudem wurde mittels einer NiH/Pmrox-katalysierten asymmetrischen Reduktion ein stereoselektiver Zugang zu den (*Z*)-3-Fluorallylalkoholen **81** gefunden (Schema 24).<sup>[114–116]</sup>



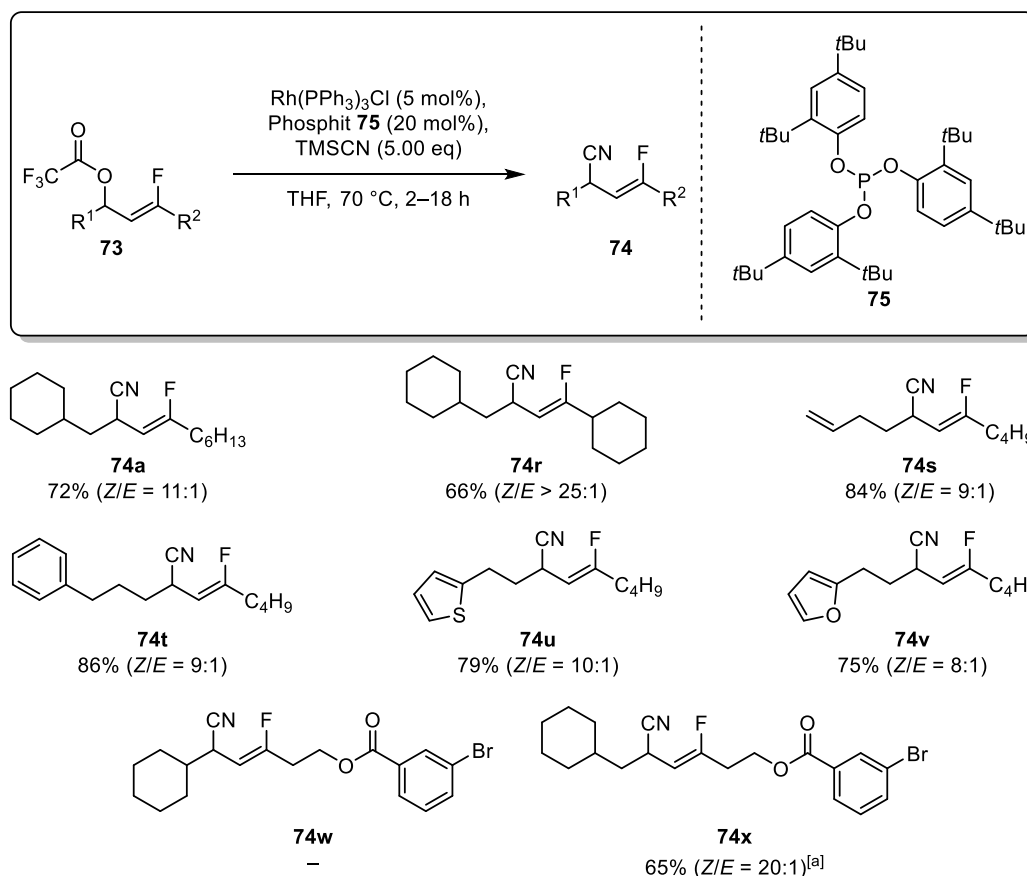
**Schema 24:** Darstellung von (*Z*)- $\beta$ -Fluorenonen **80** und von racemischen sowie scalemischen (*Z*)-3-Fluorallylalkoholen **81** nach einer Methode von KOERT *et al.*<sup>[114–116]</sup>

Da es weithin bekannt ist, dass Allylalkohole als Vorläufer für diverse Transformationen dienen können, wurden auch im Arbeitskreis KOERT erste Untersuchungen zur Folgechemie getätigt. So konnte LUKAS ZYGALSKI im Rahmen seiner Promotion, ausgehend von einem scalemischen Allylalkohol, mittels einer gelenkten Cyclopropanierung oder Epoxidierung, den Aufbau eines fluorhaltigen Stereozentrums erfolgreich durchführen.<sup>[114]</sup> Ebenso die Allylsubstitution, die in den letzten Jahren sehr an Bedeutung gewonnen und Schwerpunkt vieler Forschungsarbeiten war,<sup>[51,80,86,90,95,101]</sup> wäre eine interessante Folgereaktion der Allylalkohole **81**. Daher wurde diese, in Zusammenarbeit mit LUKAS ZYGALSKI, im Rahmen dieser Arbeit als mögliche Folgechemie untersucht. Vor allem das Cyanidanion als vielseitiger C1-Baustein sollte als Nucleophil untersucht werden.

Vor Anfertigung dieser Arbeit konnte LUKAS ZYGALSKI im Rahmen seiner Promotion bereits einige Ergebnisse auf dem Gebiet der Allylcyanierung der 3-Fluorallyltrifluoracetate **73** erzielen. So gelang es ihm die 3-Fluorallylnitrile **74** unter Verwendung des WILKINSON-Katalysators  $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}]$  und des elektronenreichen, sterisch anspruchsvollen Phosphits **75** in guten bis sehr guten Ausbeuten und Regioselektivitäten zu erhalten. Er konnte zeigen, dass unter den

## Ergebnisse & Diskussion

abgebildeten Reaktionsbedingungen viele verschiedene funktionelle Gruppen, wie etwa Doppelbindungen (**74s**), (Hetero-)Aromaten (**74t–v**) und Ester (**74x**) toleriert werden. Zudem scheint eine sterisch anspruchsvolle Gruppe in  $\alpha$ -Position zum Fluor die *Z/E*-Selektivität zu erhöhen (Verbindung **74r**), wohingegen sie in  $\alpha$ -Position zur Abgangsgruppe die Reaktion unterdrückt (Verbindung **74w**) (Schema 25).<sup>[114,117]</sup>

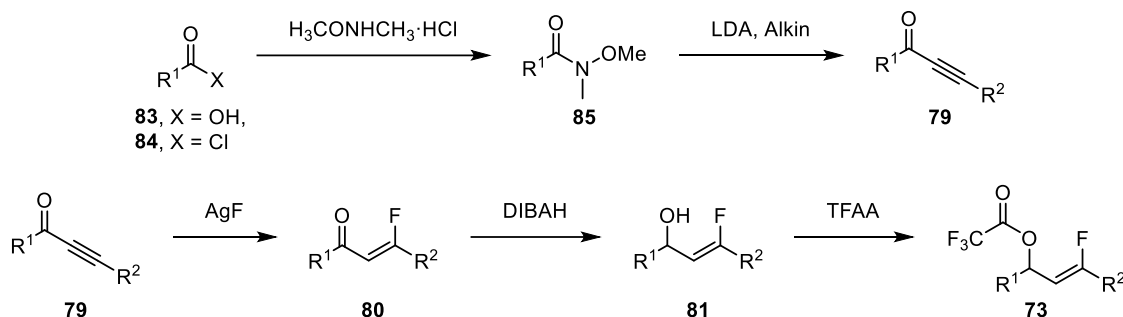


**Schema 25:** Von LUKAS ZYGALSKI dargestellte Allylnitrile. <sup>[a]</sup>20 mol% Rh(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl und 80 mol% Phosphit **75**.<sup>[114]</sup>

Ergänzend zu den Arbeiten von LUKAS ZYGALSKI soll im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden, ob andere funktionelle Gruppen, wie zum Beispiel Ether, Silylether und Carbamate mit freiem NH als funktionelle Gruppen bei der Rhodium-katalysierten Allylcyanierung toleriert werden. Weiterhin wurde untersucht, wie sich aromatische Substituenten in  $\alpha$ -Position zur Carbonylgruppe oder zum fluorsubstituierten Kohlenstoff des 3-Fluorallylsystems auf die Allylsubstitution auswirken.

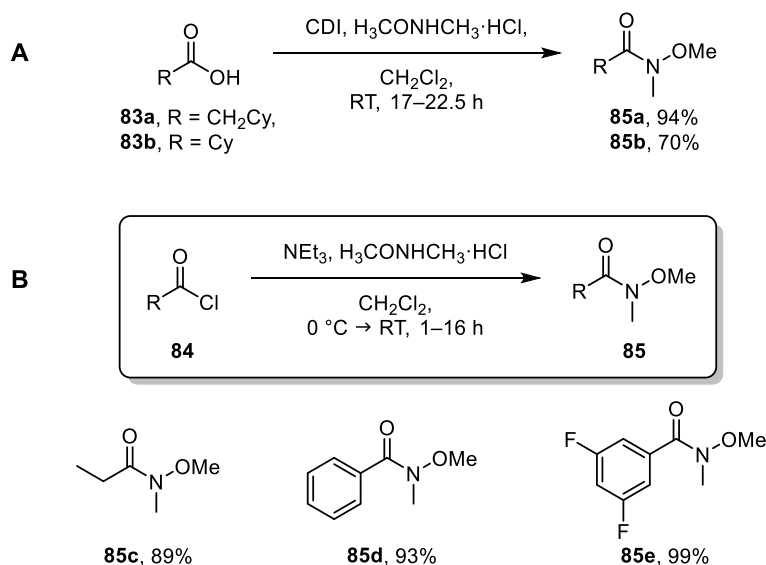
### 3.1.1 Darstellung der (Z)-3-Fluorallyltrifluoracetate

Basierend auf der vom Arbeitskreis KOERT publizierten Methode zur Hydrofluorierung, wurden zuerst über eine kurze Synthesesequenz die für die Allylcyanierung benötigten Vorläufer **73** dargestellt (Schema 26).<sup>[115]</sup>



**Schema 26:** Darstellung der Trifluoracetate **73** auf Basis der Arbeiten von Koert *et al.*<sup>[115]</sup>

Dazu wurden zuerst, ausgehend von kommerziell erhältlichen Reagenzien, die WEINREB-Amide **85a–e** dargestellt. Dies geschah entweder durch Aktivierung der Carbonsäure **83** mithilfe des STAAB-Reagenzes 1,1'-Carbonyldiimidazol<sup>[118]</sup> und anschließender Umsetzung mit *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (Schema 27, A) oder direkt durch Umsetzung des Säurechlorids **84** mit Triethylamin und dem Hydrochloridsalz (Schema 27, B). Wie dargestellt, konnten die WEINREB-Amide **85a–e** in sehr guten bis nahezu quantitativen Ausbeuten erhalten werden.

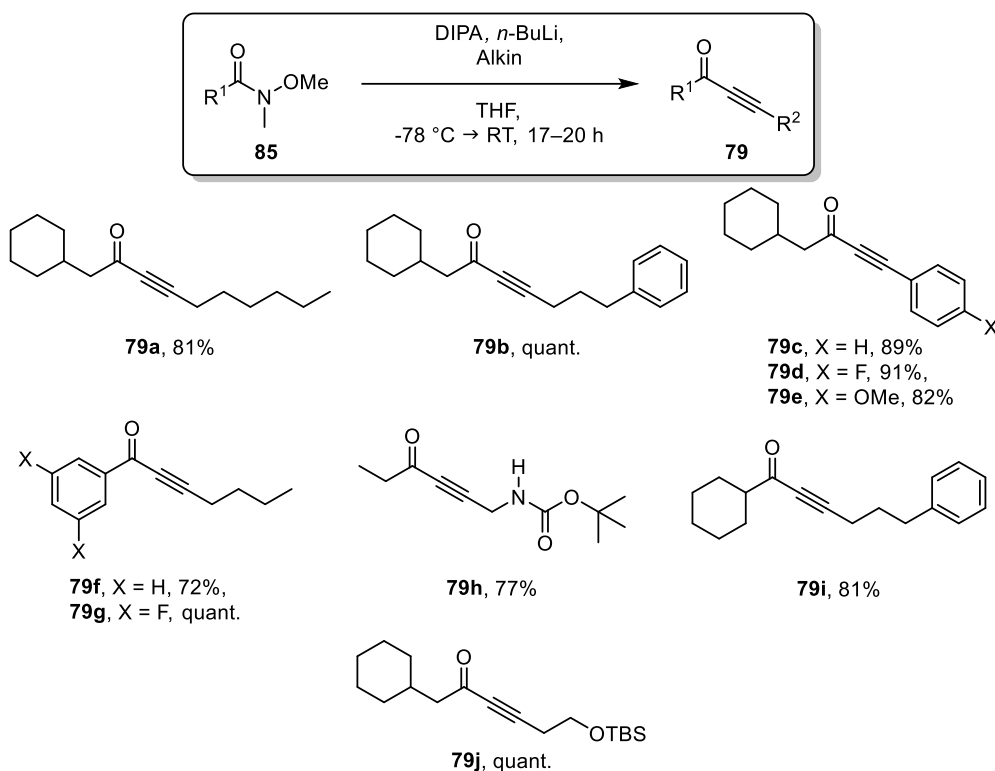


**Schema 27:** Darstellung der WEINREB-Amide **85a–e** entweder aus der Carbonsäure **83a** und **83b** (A) oder aus dem Säurechlorid **84** (B).

Anschließend sollten die in Schema 27 dargestellten WEINREB-Amide **85a–e** mittels der WEINREB-Amid-Ketonsynthese<sup>[119]</sup> in die Inone **86** überführt werden. Dazu wurden zuerst terminale

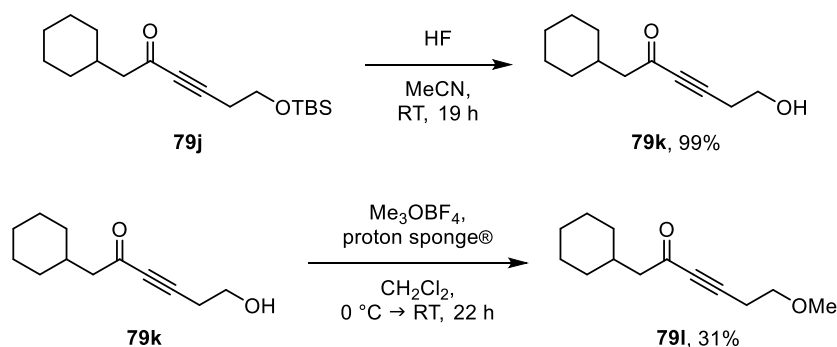
## Ergebnisse & Diskussion

Alkine mit *in situ* dargestelltem Lithiumdiisopropylamid bei tiefen Temperaturen deprotoniert und das so entstandene Lithiumacetylid mit dem WEINREB-Amid **85** umgesetzt (Schema 28).



**Schema 28:** Darstellung der Inone **79a–j** mittels der WEINREB-Amid-Ketonsynthese.<sup>[119]</sup>

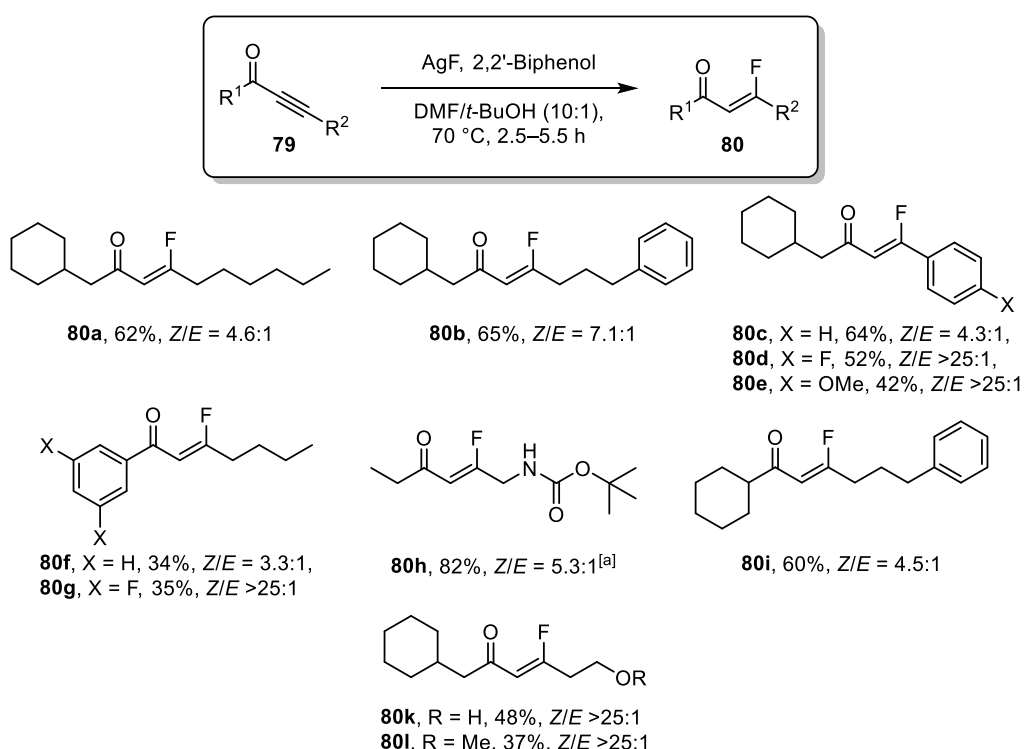
Unter Verwendung der WEINREB-Amid-Ketonsynthese konnten die in Schema 28 dargestellten Inone mit unterschiedlichen funktionellen Gruppen in sehr guten bis quantitativen Ausbeuten erhalten werden. Da die anschließende Hydrofluorierung von Inon **79j** nach KOERT *et al.*<sup>[115]</sup> zu einem Gemisch aus silyliertem und desilyliertem Produkt führte,<sup>[114]</sup> wurde Inon **79j** zunächst in die Inone **79k** und **79l** überführt (Schema 29). Dazu wurde zuerst der *tert*-Butyldimethylsilylether des Inons **79j** mit Fluorwasserstoffsäure gespalten, sodass Inon **79k** in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten werden konnte. Anschließend wurde dann die Hydroxylgruppe des Inons **79k** unter Verwendung des MEERWEIN-Salzes Trimethyloxoniumtetrafluorborat<sup>[120]</sup> methyliert, sodass Inon **79l** in einer Ausbeute von 31% erhalten werden konnte.



**Schema 29:** Darstellung der Inone **79k** und **79l**.

## Ergebnisse & Diskussion

Nach Darstellung der Inone **79** wurden diese nach einer Methode von KOERT *et al.*<sup>[115]</sup> in die entsprechenden (*Z*)- $\beta$ -Fluorenone **80** überführt. Bei dieser Methode dient Silberfluorid als Fluorid- und *tert*-Butanol als Protonenquelle. 2,2'-Biphenol ist für die *Z/E*-Selektivität wichtig (Schema 30). Wie im untenstehenden Schema dargestellt, konnte die *Z*-selektive Hydrofluorierung der Inone **79** nach KOERT *et al.*<sup>[115]</sup> erfolgreich durchgeführt werden. Aromatische Systeme in Konjugation zur Inongruppe scheinen die Hydrofluorierung bedingt zu beeinflussen, da zwar elektronenreiche Aromaten in  $\alpha$ -Position zum Fluor zu einer geringeren Ausbeute führten, elektronenziehende und neutrale Aromaten jedoch ähnliche Ausbeuten wie die Umsetzung des Inons **79a** ohne funktionelle Gruppen lieferte (**80c–e**). Befindet sich der aromatische Substituent jedoch in  $\alpha$ -Position zur Carbonylgruppe, so konnte sowohl bei einem elektronenziehenden, als auch neutralen Substituenten ein Ausbeutenverlust beobachtet werden (**80f** und **80g**). Im Gegensatz dazu führte ein Carbamat zu einer drastischen Ausbeutesteigerung, mutmaßlich über eine zusätzliche Koordination des Carbamats im Übergangszustand der Reaktion (**80h**). Allerdings war dafür eine geringere Reaktionstemperatur nötig. Die Anwesenheit einer Hydroxylgruppe oder eines Ethers lieferte ähnliche Ergebnisse wie die Inone mit aromatischen Substituenten (**80k** und **80l**).

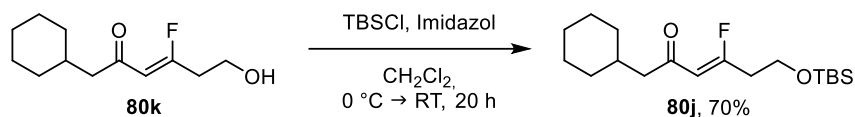


**Schema 30:** Hydrofluorierung der Inone **79** nach einer Methode von KOERT *et al.* unter Verwendung von Silberfluorid und 2,2'-Biphenol.<sup>[115]</sup> <sup>[a]</sup>Reaktionslösung wurde bei 55 °C anstatt 70 °C gerührt.

Da die primäre Hydroxyfunktion des (*Z*)- $\beta$ -Fluorenon **80k** bei der Darstellung der 3-Fluoral-lyltrifluoracetate **73** ebenfalls in eine Trifluoracetat-Gruppe überführt werden würde, wurde

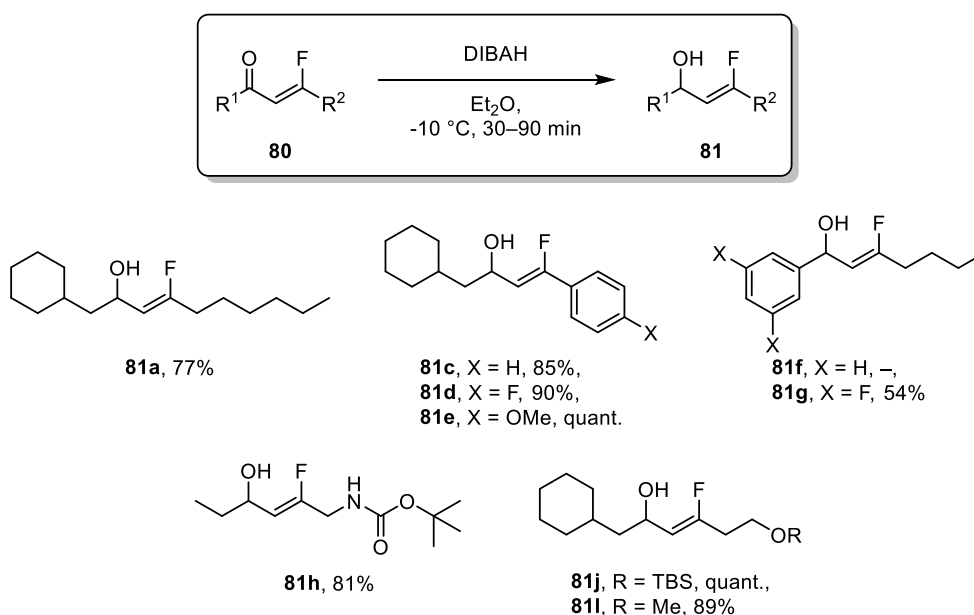
## Ergebnisse & Diskussion

diese nun unter Verwendung von *tert*-Butyldimethylsilylchlorid und Imidazol als Silylether **80j** geschützt. Dieser konnte in einer Ausbeute von 70% erhalten werden (Schema 31).



Schema 31: Darstellung des Silylethers **80j**.

Die in Schema 30 & Schema 31 erhaltenen (*Z*)- $\beta$ -Fluorenone **80a–l** wurden anschließend entweder unter Verwendung von Diisobutylaluminiumhydrid (Schema 32) oder Natriumborhydrid (Schema 33) in die entsprechenden (*Z*)-3-Fluorallylalkohole **81** überführt.

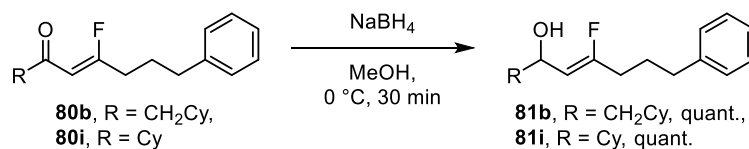


Schema 32: Darstellung der Allylalkohole **81** unter Verwendung von DIBAH.

Ähnlich zu der Arbeit von LUKAS ZYGALSKI konnte Allylalkohol **81a** in hoher Ausbeute erhalten werden. Bei der Darstellung der 3-Fluorallylalkohole **81c–g** war jedoch ein Einfluss des aromatischen Substituenten auf die Stabilität festzustellen. So konnte das Lösungsmittel bei der Darstellung der Verbindung **81c** und **81e** nicht wie üblich am Rotationsverdampfer bei 40 °C Wasserbadtemperatur entfernt werden, da sonst eine thermische Zersetzung stattfand. Stattdessen musste das Lösungsmittel im Stickstoffstrom und Wasserbadkühlung entfernt werden. Lediglich der elektronenarme 3-Fluorallylalkohol **81d** war stabil genug, um das Lösungsmittel bei 40 °C Wasserbadtemperatur am Rotationsverdampfer zu entfernen. Befand sich der aromatische Substituent in  $\alpha$ -Position zur Hydroxylgruppe, konnte lediglich 3-Fluorallylalkohol **81g** in mäßiger Ausbeute isoliert werden. Während der Isolierung von Verbindung **81f** erfolgte hingegen bei Raumtemperatur ein intramolekularer Angriff der Hydroxylgruppe am fluorsubstituierten Kohlenstoff und unter Umlagerung sowie anschließender Eliminierung von HF konnte le-

diglich das entsprechende  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton in Konjugation zum Aromaten erhalten werden. Da diese Umlagerung durch elektronenreiche Substituenten in  $\alpha$ -Position zur Hydroxylgruppe begünstigt wird, wurden keine elektronenreichen Aromaten in dieser Position getestet. Die 3-Fluorallylalkohole **81h**, **81j** und **81l** konnten wiederum in sehr guten bis quantitativen Ausbeuten erhalten werden.

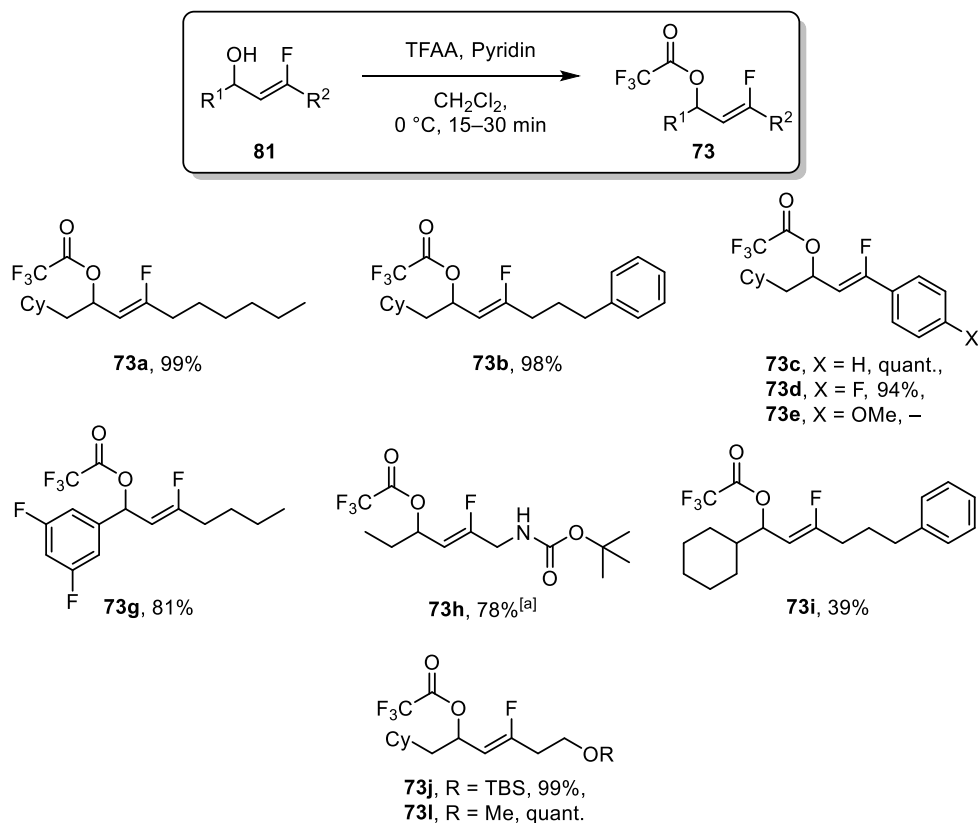
Neben der Reduktion mit DIBAH wurden ebenfalls Reduktionen mit Natriumborhydrid durchgeführt, da unter diesen Bedingungen eine kürzere Reaktionszeit benötigt wurde und die entsprechenden Produkte ohne weitere Aufreinigung isoliert werden konnten. Wie im untenstehenden Schema dargestellt, konnten unter diesen Bedingungen die 3-Fluorallylalkohole **81b** und **81i** in quantitativer Ausbeute erhalten werden (Schema 33).



**Schema 33:** Darstellung der Allylalkohole **81b** und **81i** unter Verwendung von Natriumborhydrid.

Nach Darstellung der Allylalkohole **81** wurde die Hydroxyfunktion in eine geeignete Abgangsgruppe überführt. LUKAS ZYGALSKI konnte im Vorfeld dieser Arbeit bereits zeigen, dass sich die Trifluoracetat-Gruppe am besten als Abgangsgruppe für die Allylcyanierung eignete.<sup>[114]</sup> Daher wurden unter Anwendung der EINHORN-Variante<sup>[121]</sup> der SCHOTTEN-BAUMANN-Reaktion<sup>[122–124]</sup> die Allylalkohole **81** als nächstes mit Hilfe von Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA) und Pyridin in die entsprechenden Trifluoracetate **73** überführt (Schema 34). Wie im untenstehenden Schema dargestellt, konnten nahezu alle 3-Fluorallylalkohole **81** in sehr guten bis quantitativen Ausbeuten in die entsprechenden Trifluoracetate **73** überführt werden. Lediglich Trifluoracetat **73i** konnte nur in einer Ausbeute von 39% erhalten werden. Der Einfluss der aromatischen Substituenten auf die Stabilität konnte auch hier wieder beobachtet werden. So konnten zwar die Verbindungen **73c** und **73d** in sehr guten Ausbeuten isoliert werden, die elektronenreichere Verbindung **73e** jedoch nicht. Durch den elektronenreichen Substituenten wird die Labilität der Abgangsgruppe erhöht, was bei Raumtemperatur zu Zersetzung durch Eliminierung der Trifluoracetoxygruppe führt.

## Ergebnisse & Diskussion



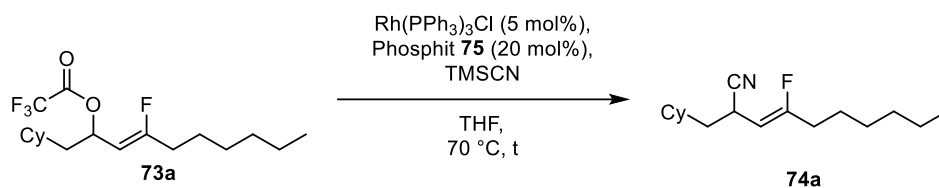
**Schema 34:** Synthese der Trifluoroacetate **73a–73l**. <sup>[a]</sup>Verwendung von Pyridin anstatt Dichlormethan als Lösungsmittel.

### 3.1.2 Darstellung der 3-Fluorallylcyanide

Nach erfolgreicher Darstellung der 3-Fluorallyltrifluoroacetate **73** sollten im nächsten Schritt anhand von Verbindung **73a** andere Reaktionsbedingungen zur Optimierung der Allylcyanierung untersucht werden. Anschließend sollten dann die oben dargestellten Trifluoroacetate **73**, ergänzend zu den Arbeiten von LUKAS ZYGALSKI (Schema 25), als mögliche Substrate in der Allylcyanierung untersucht werden.<sup>[114,117]</sup> Aufgrund des Überschusses an Nukleophil wurden zunächst die Auswirkungen einer geringeren Menge Nukleophil auf die Allylcyanierung des Trifluoroacetats **73a** untersucht (Tabelle 1). Zur besseren Vergleichbarkeit sind die von LUKAS ZYGALSKI genutzten Bedingungen in Eintrag 1 abgebildet.

## Ergebnisse & Diskussion

**Tabelle 1:** Einfluss der Menge an Nukleophil auf die Allylcyanierung.



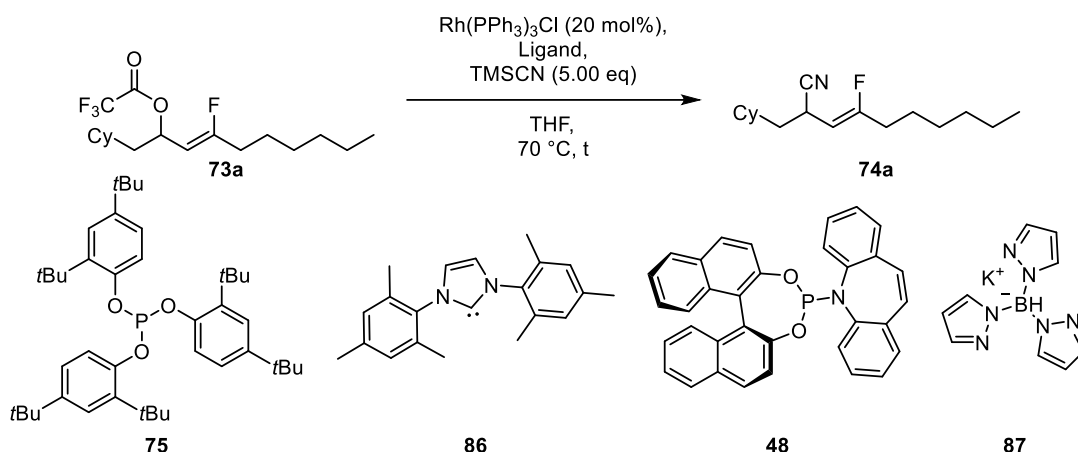
Eintrag	eq TMSCN	t/ h	Ausbeute (Z/E)
1 <sup>[114]</sup>	5.00	4	72% (11:1)
2	3.00	3.5	69% (14:1)
3	2.00	4.5	66% (12:1)
4	1.05	6.5	58% (13:1)

Es ist zu erkennen, dass eine leichte Reduzierung der Menge an Nukleophil auf 3.00 eq zwar eine leicht verringerte Ausbeute an Nitril **74a** zur Folge hat, jedoch auch eine leicht erhöhte *Z/E*-Selektivität aufweist (Eintrag 2). Eine weitere Verringerung der Menge an Nukleophil führte ebenfalls zu einer geringeren Ausbeute bei nahezu gleichbleibender *Z/E*-Selektivität (Eintrag 3 & 4).

Da eine Reduzierung der Menge an Nukleophil keine optimierte Ausbeute an Nitril **74a** lieferte, sollte im Folgenden der Einfluss der Liganden auf die Allylcyanierung untersucht werden (Tabelle 2). Auch hier sind die von LUKAS ZYGALSKI genutzten Bedingungen zur besseren Vergleichbarkeit in Eintrag 1 dargestellt. Wurde statt des Phosphits **75**, welches schlechte  $\sigma$ -Donor- und gute  $\pi$ -Akzeptoreigenschaften aufweist,<sup>[67,125,126]</sup> der NHC-Ligand **86** verwendet, welcher gute  $\sigma$ -Donor- und schlechte  $\pi$ -Akzeptoreigenschaften aufweist,<sup>[67,127]</sup> konnte kein Umsatz festgestellt werden (Eintrag 2). Bei der Verwendung des CARREIRA-Liganden (**48**) konnte zwar die Regioselektivität gesteigert werden, jedoch bei gleichzeitiger Einbuße der Ausbeute (Eintrag 3). Letztere konnte durch den Einsatz des Kaliumhydrotris-(1-pyrazolyl)-borats (**87**) gesteigert werden (Eintrag 4). Wurde hingegen nur der WILKINSON-Katalysator verwendet (Eintrag 5), so konnte Nitril **74a** zwar in guter Ausbeute und Regioselektivität erhalten werden, allerdings waren diese Werte weiterhin niedriger als unter den Bedingungen von LUKAS ZYGALSKI.

## Ergebnisse & Diskussion

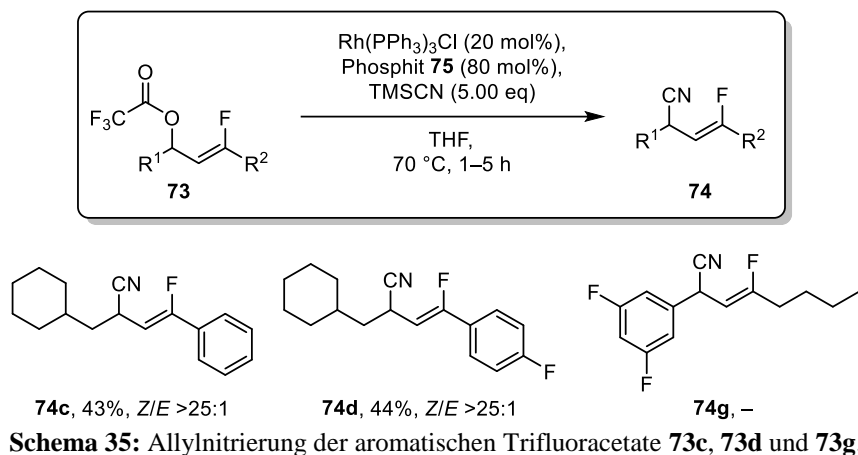
**Tabelle 2:** Untersuchung des Einflusses der Liganden auf die Allylcyanierung.



Eintrag	Ligand	t/ h	Ausbeute (Z/E)
1 <sup>[114]</sup>	Phospit <b>75</b> (80 mol%)	3	80% (11:1)
2	NHC <b>86</b> (25 mol%)	16	–
3	CARREIRA-Ligand ( <b>48</b> ) (30 mol%)	3	45% (16:1)
4	KTp <b>87</b> (30 mol%)	1.5	56% (16:1)
5	–	2	65% (14:1)

Da die Reaktionsbedingungen zur Allylcyanierung nicht weiter optimiert werden konnten, sollten anschließend ergänzend zu den Arbeiten von LUKAS ZYGALSKI untersucht werden, ob Substrate mit einem aromatischen Substituenten als  $\text{R}^1$  oder  $\text{R}^2$  für die Allylcyanierung unter diesen Bedingungen geeignet sind, da aufgrund der elektronischen Effekte des Substituenten eine Beeinflussung der Stabilität sowie Reaktivität zu erwarten ist. Da der Übergangszustand der Allylcyanierung einen ionischen Charakter mit positiver Ladung besitzt, wäre eine Stabilisierung des Übergangszustandes durch elektronenschiebende bzw. eine Destabilisierung durch elektronenziehende Substituenten denkbar. Diese elektronischen Effekte zeigten sich bereits bei der oben beschriebenen Synthese der Vorstufen der entsprechenden, für die Allylcyanierung benötigten Trifluoracetate **73**. So war eine Darstellung der Verbindungen mit elektronenreichen Aromaten als  $\text{R}^1$ - oder  $\text{R}^2$ -Substituent nicht möglich, da sich diese innerhalb kurzer Zeit bei Raumtemperatur zersetzten (Schema 32 & Schema 34). Lediglich Trifluoracetate **73c**, **73d** und **73g** konnten dargestellt und in der Allylcyanierung untersucht werden (Schema 35).

## Ergebnisse & Diskussion

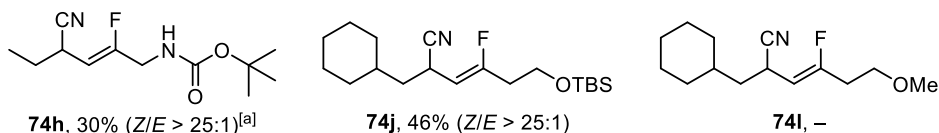
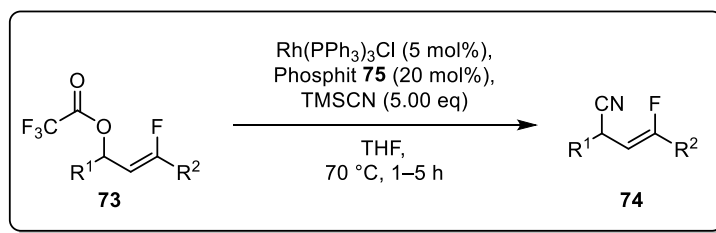


**Schema 35:** Allylnitrierung der aromatischen Trifluoracetate **73c**, **73d** und **73g**.

Eine Umsetzung der 3-Fluorallyltrifluoracetate **73c**, **73d** und **73g** unter Verwendung der Reaktionsbedingungen aus Schema 25 führte jedoch nur zu einem geringen Umsatz. Wurde jedoch die Menge an Katalysator und Ligand erhöht, konnten die 3-Fluorallylnitrile **74c** und **74d** zwar nur in mittlerer Ausbeute, jedoch mit exzellenter Regioselektivität isoliert werden. Eine mögliche Erklärung für die erhöhte Menge an Katalysator und Ligand könnte in der, durch die elektronenziehenden Substituenten, gehemmten Ionisierung des Startmaterials **73** und somit Bildung des Übergangszustandes liegen. Da beide Nitrile in ähnlicher Ausbeute und Regioselektivität erhalten werden konnten, scheinen sich die aromatischen Substituenten mit ihren unterschiedlichen elektronischen Eigenschaften hinsichtlich ihres Effekts auf die Reaktivität nicht zu unterscheiden. Allerdings befinden sich die Substituenten in  $\gamma$ -Position zum Substitutionszentrum, sodass die elektronischen Eigenschaften der Substituenten die Allylnitrierung vermutlich schwächer beeinflussen, als Substituenten in  $\alpha$ -Position. Diese These wird durch die erfolglose Darstellung des Nitrils **74g** unterstützt.

Weiterhin sollte untersucht werden, ob ein Ether, Silylether und Carbamat mit freiem Proton als funktionelle Gruppen bei der Allylcyanierung toleriert werden (Schema 36). Bei der Umsetzung des Carbamats **73h** musste die Reaktion ohne vollständigen Umsatz beendet werden, da neben dem Startmaterial auch das Produkt **74h** reagierte. Nach 1 h Reaktionszeit gelang es das Nitril **74h** zwar nur in einer Ausbeute von 30%, jedoch exzellenter Regioselektivität zu erhalten. Die Umsetzung des Trifluoracetats **73j** lieferte das Nitril **74j** in mäßiger Ausbeute und exzellenter Regioselektivität. Wurde Trifluoracetat **73i** als Startmaterial gewählt, konnte keine Bildung des gewünschten Nitrils **74i** beobachtet werden. Eine mögliche Erklärung dafür könnte die Spaltung der Ethergruppe durch Trimethylsilylcyanid und anschließender Folgereaktion des freien Alkohols sein.

## Ergebnisse & Diskussion



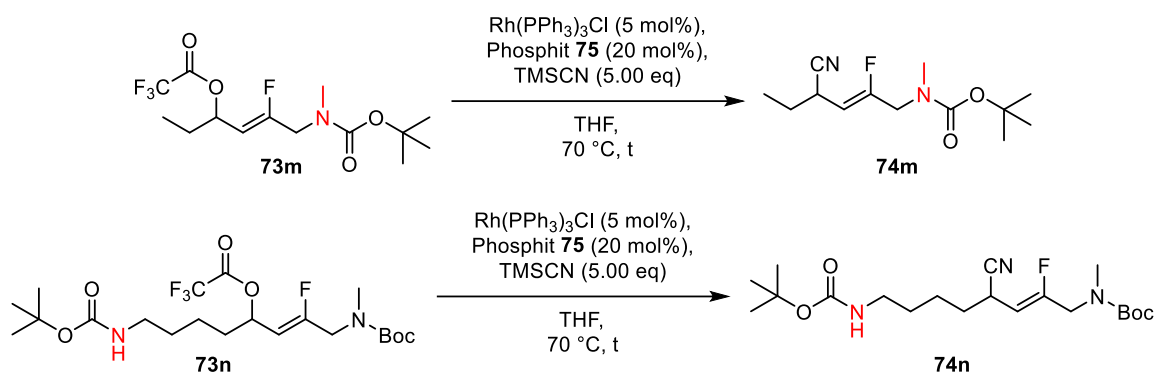
**Schema 36:** Rhodium-katalysierte Darstellung der 3-Fluorallylnitrile **74h**, **74j** und **74l** mit  $\text{TMSCN}$ . <sup>[a]</sup>20 mol%  $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$  und 80 mol% Phosphit **75**.

## 3.2 Peptidmimetika

### 3.2.1 Darstellung geschützter Dipeptidmimetika

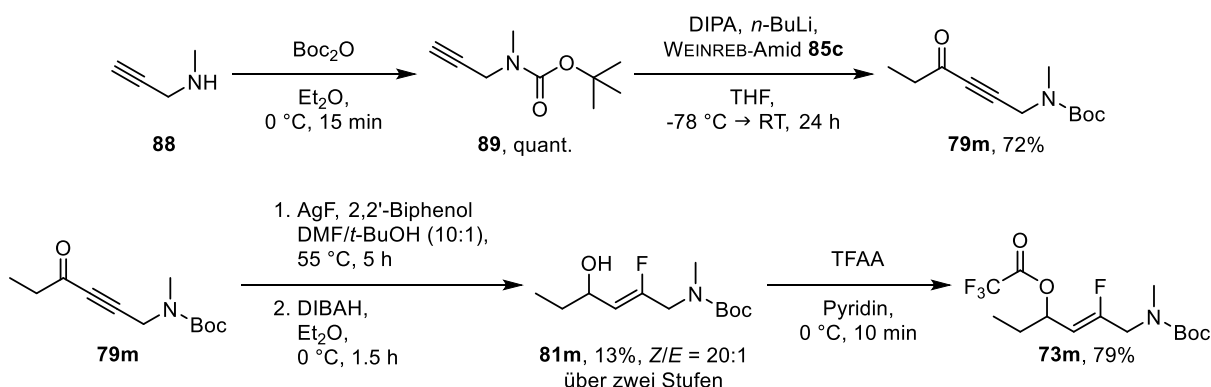
Eine mögliche Anwendung der (*Z*)-Monofluoralkene ist die Verwendung als Bioisoster zur Amidgruppe in Peptiden, was zu einer erhöhten metabolischen Stabilität dieser Peptide führen kann (siehe Abschnitt 1.1.2). Dazu werden zunächst Dipeptidmimetika dargestellt, in denen die Amidgruppe durch die (*Z*)-Monofluoralken-Gruppe ersetzt wurde, und anschließend als Baustein in der Synthese von Peptiden verwendet.<sup>[19–21]</sup> Zwar handelt es sich bei Nitril **74h** um einen möglichen Vorläufer für ein Dipeptidmimetikum, jedoch lassen die Ergebnisse aus Schema 36 keine Synthese unter Verwendung der Rhodium-katalysierten Allylcyanierung zu. Ein Grund für diese Ergebnisse könnte in einer möglichen Interaktion der Carbamatgruppe mit dem Katalysator liegen.<sup>[61]</sup> Daher sollte durch Verwendung des *N*-Methylderivats untersucht werden, ob das Proton des Carbamats einen Einfluss auf die Allylcyanierung besitzt (Schema **37**, oben). Des Weiteren sollte untersucht werden, ob generell ein Carbamat im Molekül sich störend auf die Allylcyanierung auswirkt oder lediglich in Allylposition (Schema 37, unten). Dazu sollten zunächst die Trifluoracetate **73m** und **73n** dargestellt und anschließend unter den Reaktionsbedingungen aus Schema 25 umgesetzt werden.

## Ergebnisse & Diskussion



**Schema 37:** Allylcyanierung des Trifluoroacetats **73m** mit einer methylierten Carbamatgruppe in Allylposition (oben) oder des Trifluoroacetats **73n** mit einer unfunktionalisierten Carbamatgruppe, welche sich nicht in Allylposition befindet (unten).

Wie in Schema 38 abgebildet, wurde zur Darstellung des Trifluoroacetats **73m** zuerst *N*-Methylpropargylamin (**88**) durch Umsetzung mit Di-*tert*-butyldicarbonat als Carbamat geschützt, sodass Verbindung **89** nach kurzer Reaktionszeit in quantitativer Ausbeute erhalten werden konnte. Deprotonierung des terminalen Alkins durch Umsetzung mit *in situ* dargestelltem LDA und anschließender Reaktion mit WEINREB-Amid **85c** lieferte Inon **79m** in guter Ausbeute. Nachfolgend wurde Inon **79m** unter Verwendung von Silberfluorid und 2,2'-Biphenol in das (*Z*)- $\beta$ -Fluorenon **80m** überführt. Da es auf dieser Stufe nicht möglich war, die beiden Isomere zu trennen, wurden diese als Gemisch mit DIBAH in Diethylether umgesetzt, sodass Allylalkohol **81m** in einer geringen Ausbeute mit guter *Z/E*-Selektivität über zwei Stufen erhalten werden konnte. Abschließend lieferte die Umsetzung des Allylalkohols **81m** mit TFAA in Pyridin die Zielstruktur **73m** in einer Ausbeute von 79%.

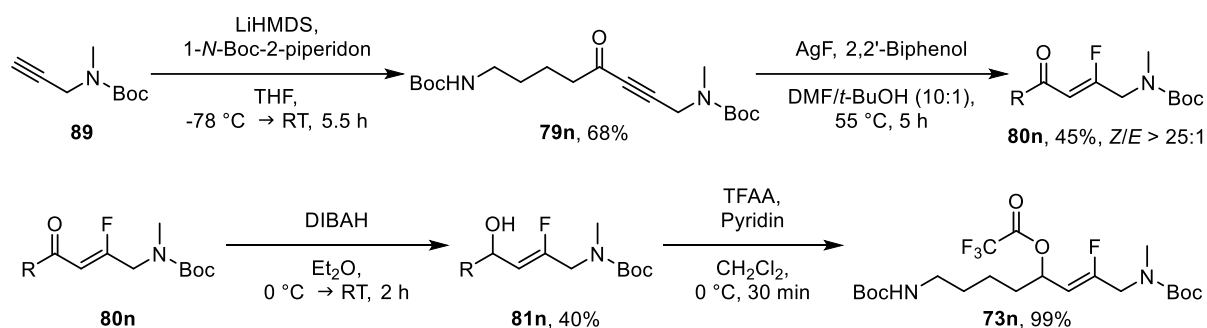


**Schema 38:** Darstellung des Trifluoroacetats **73m**, welches ein *N*-Methylcarbammat in Allylposition besitzt.

Da weiterhin untersucht werden sollte, ob generell Carbamatgruppen mit freiem Proton ungeeignet sind oder lediglich in Allylposition, wurde analog zu oben das Trifluoroacetat **73n** dargestellt, welches besagte Carbamatgruppe in  $\delta$ -Position zur Abgangsgruppe besitzt (Schema 39). Wie im untenstehenden Schema dargestellt, wurde Inon **79n** nicht wie zuvor über die WEINREB-

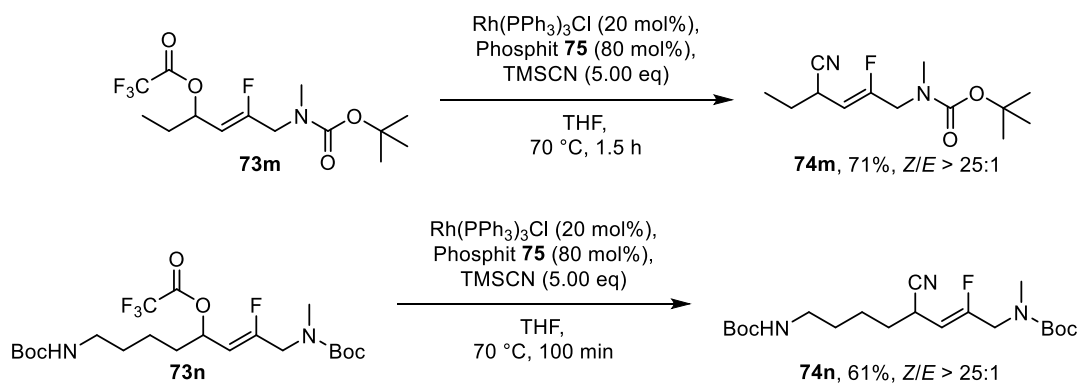
## Ergebnisse & Diskussion

Amid-Ketonsynthese dargestellt, sondern durch Reaktion des Alkins **89** mit 1-*N*-Boc-2-piperidon. Wurde das Alkin **89** mit dem, zur Darstellung des Inons **79n** benötigten WEINREB-Amid umgesetzt, so kam es nicht nur zur Reaktion mit dem WEINREB-Amid, sondern auch zum Angriff an den Carbonylkohlenstoff der Carbamat-Gruppe unter Abspaltung von *tert*-Butanolat. Nach erfolgreicher Darstellung des Inons **79n** wurde dieses unter Verwendung von Silberfluorid und 2,2'-Biphenol zum (*Z*)- $\beta$ -Fluorenon **80n** umgesetzt, welches in mittlerer Ausbeute und exzellenter *Z/E*-Selektivität erhalten werden konnte. Verbindung **80n** konnte dann durch Reaktion mit DIBAH in Diethylether in einer Ausbeute von 40% in den Allylalkohol **81n** überführt werden. Zuletzt wurde dieser unter Verwendung von TFAA in nahezu quantitativer Ausbeute in das Trifluoracetat **73n** überführt.



**Scheme 39:** Darstellung des Trifluoracetats **73n**, welches eine Carbamatgruppe mit freiem Proton in  $\delta$ -Position zur Abgangsgruppe besitzt.

Nachdem die Trifluoracetate **73m** und **73n** erfolgreich dargestellt werden konnten, wurden diese nun Rhodium-katalysiert mit Trimethylsilylcyanid umgesetzt (Schema 40).

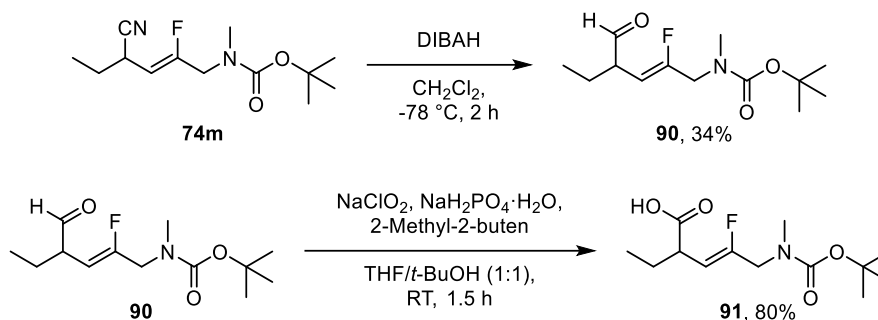


**Scheme 40:** Rhodium-katalysierte Allylcyanierung der Trifluoracetate **73m** und **73n**.

Die Rhodium-katalysierte Umsetzung der Trifluoracetate **73m** und **73n** mit Trimethylsilylcyanid ergaben die entsprechenden Nitrile **74m** und **74n** in mittlerer Ausbeute mit exzellenter *Z/E*-Selektivität. Durch die erfolgreiche Darstellung der Nitrile **74m** und **74n** konnte somit gezeigt werden, dass sich lediglich eine Carbamatgruppe mit freiem Proton in Allylposition negativ auf die Allylcyanierung auswirkt. Besitzt der Stickstoff der Carbamatgruppe kein Proton

oder befindet sich die Carbamatgruppe an anderer Stelle im Molekül, ist eine erfolgreiche Durchführung der Allylcyanierung möglich.

Nach Erhalt der Nitrile **74m** und **74n** sollte anhand von Nitril **74m** exemplarisch die zweistufige Überführung der Nitrilgruppe in eine Carbonsäure gezeigt werden (Schema 41). Dazu wurden Bedingungen gewählt, die bereits LUKAS ZYGALSKI im Rahmen seiner Promotion nutzte, um Nitril **74a** in die entsprechende Carbonsäure zu überführen.<sup>[114]</sup>

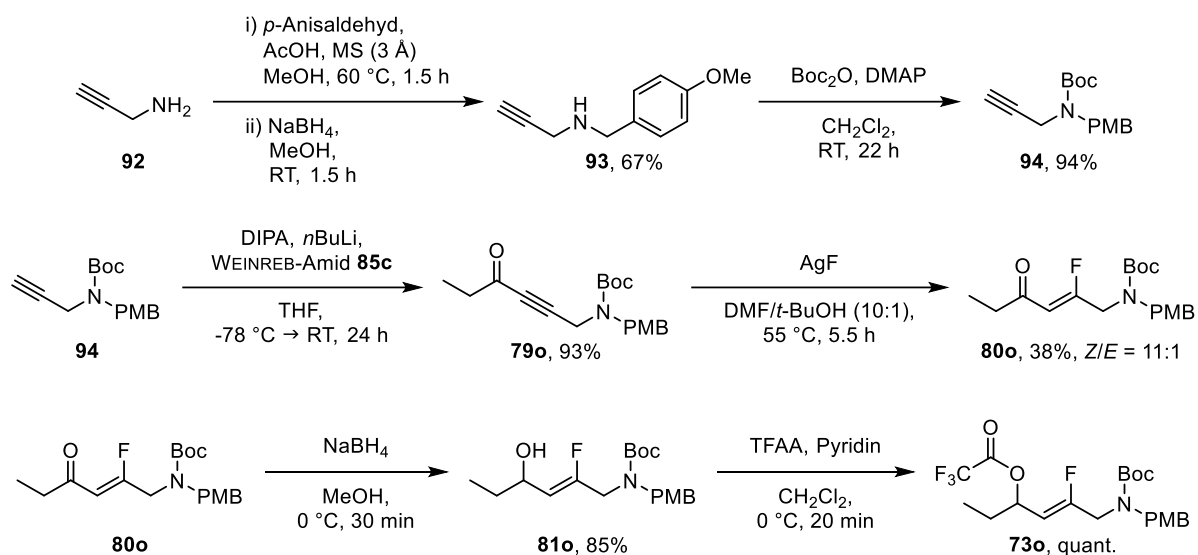


**Schema 41:** Darstellung des Boc-geschützten *N*-Methyl-Peptidmimetikums **91**.

Analog zu den Bedingungen von LUKAS ZYGALSKI wurde das Nitril **74m** zuerst mit DIBALH zum Aldehyd **90** umgesetzt.<sup>[114]</sup> Allerdings konnte, trotz Variation der Reaktionsbedingungen, auch nach langer Reaktionsdauer oftmals kein vollständiger Umsatz beobachtet werden, sodass der Aldehyd **90** lediglich in einer Ausbeute von 34% erhalten werden konnte. Dies war insofern problematisch, da eine säulenchromatographische Trennung von Edukt und Produkt aufgrund eines sehr ähnlichen Laufverhaltens sehr schwierig war. Da dieses Problem bei der Reduktion des Nitrils **74a** nicht zu beobachten war, könnte ein Grund in einer möglichen Koordination des Carbamats an das Aluminium und dadurch Fixierung der Zwischenstufe sein. Wurde der Aldehyd **90** anschließend unter PINNICK-Bedingungen oxidiert, konnte die Carbonsäure **91** in einer Ausbeute von 80% erhalten werden.

Zwar konnte in Schema 40 gezeigt werden, dass eine methylierte Carbamatgruppe in Allylposition während der Rhodium-katalysierten Allylcyanierung toleriert wird, jedoch ist ein *N*-Methylcarbamate eher ungeeignet für die Synthese von Peptidmimetika, da radikalische Bedingungen für eine Demethylierung erforderlich wären.<sup>[128,129]</sup> Daher sollte anstatt der Methylgruppe eine Schutzgruppe gewählt werden, die nach erfolgreicher Darstellung des Zielmoleküls unter milden Bedingungen entfernt werden kann. Allerdings erwies sich eine nachträgliche Einführung einer anderen Schutzgruppe sowie die Entfernung der Boc-Schutzgruppe bei den Carbamaten **79h**, **80h**, **81h** und **73h** als schwierig, sodass die Syntheseroute geändert und die PMB-Schutzgruppe, die unter milden Bedingungen entfernt werden kann, bereits am Anfang eingeführt wurde (Schema 42).

## Ergebnisse & Diskussion

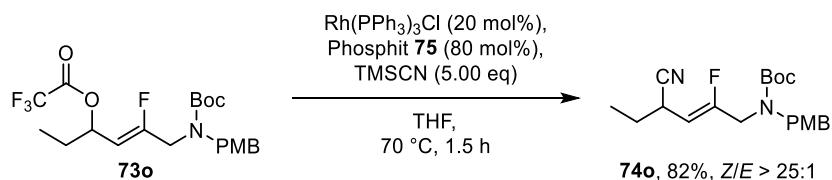


**Schema 42:** Darstellung des PMB- und Boc-geschützten Trifluoracetats **73o**.

Wie in Schema 42 dargestellt, erfolgte zuerst, ausgehend von dem kommerziell erhältlichen Propargylamin (**92**), die Einführung der PMB-Schutzgruppe mittels einer reduktiven Aminierung in einer Ausbeute von 67%. Anschließend wurde durch Reaktion der Verbindung **93** mit Di-*tert*-butyldicarbonat die Boc-Schutzgruppe eingeführt, sodass Alkin **94** in einer Ausbeute von 94% erhalten werden konnte. Alkin **94** wurde im nächsten Schritt zunächst unter Verwendung von *in situ* gebildetem LDA deprotoniert und das daraus resultierende Lithiumacetylid mit WEINREB-Amid **85c** zum Inon **79o** umgesetzt, welches in einer Ausbeute von 93% erhalten werden konnte. Bei der anschließenden Hydrofluorierung nach KOERT *et al.*<sup>[115]</sup> konnte jedoch kein Umsatz des Startmaterials beobachtet werden. Wurde jedoch kein 2,2'-Biphenol benutzt, so konnte das entsprechende (*Z*)- $\beta$ -Fluorenon **80o** in einer Ausbeute von 38% mit ein *Z/E*-Selektivität von 11:1 erhalten werden. Dies lässt vermuten, dass es durch die PMB-Schutzgruppe zu einer sterischen Hinderung kommt, die eine Koordination des AgF-2,2'-Biphenol-Komplexes an das Molekül verhindert. Die nachfolgende Reduktion des (*Z*)- $\beta$ -Fluorenons **80o** unter Verwendung von Natriumborhydrid ergab den entsprechenden 3-Fluorallylalkohol **81o** in einer Ausbeute von 85%. Dieser wurde anschließend durch Umsetzung mit TFAA und Pyridin in quantitativer Ausbeute in das Trifluoracetat **73o** überführt.

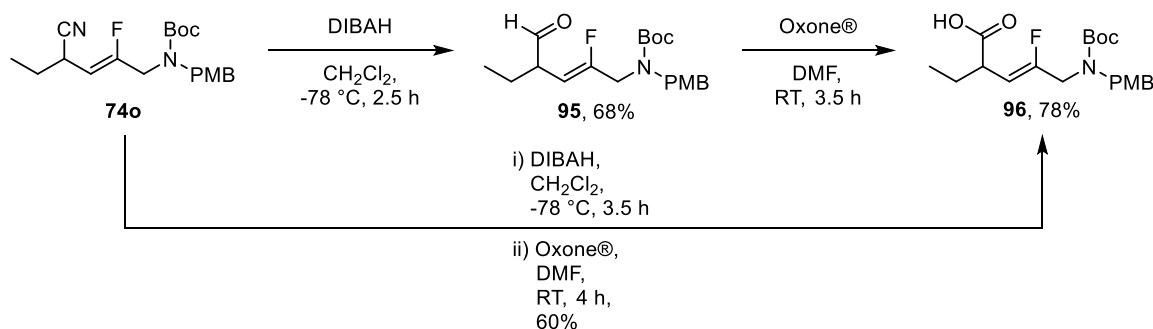
Nach erfolgreicher Darstellung des Trifluoracetats **73o** wurde dieses Rhodium-katalysiert mit Trimethylsilylcyanid umgesetzt (Schema 43). Unter diesen Bedingungen konnte Nitril **74o** erfolgreich in einer Ausbeute von 82% mit exzellenter *Z/E*-Selektivität dargestellt werden. Trotz oder eventuell auch wegen der sterisch anspruchsvollen PMB-Schutzgruppe konnte eine höhere Ausbeute als bei der Umsetzung der Trifluoracetate **73m** und **73n** erzielt werden.

## Ergebnisse & Diskussion



**Schema 43:** Allylcyanierung des PMB- und Boc-geschützten Trifluoracetats **73o**.

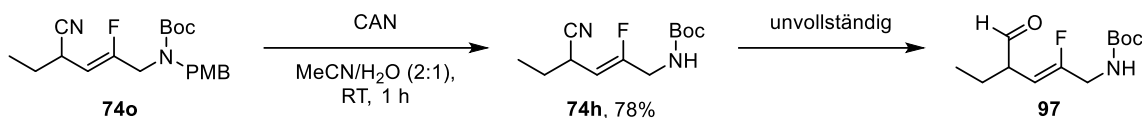
Nach erfolgreicher Darstellung des Nitrils **74o** sollte nun analog zu Schema 41, die Nitrilfunktion über zwei Stufen in eine Carbonsäure überführt werden (Schema 44). Durch Umsetzung des Nitrils **74o** mit DIBAH bei tiefer Temperatur konnte der Aldehyd **95** in einer Ausbeute von 68% erhalten werden. Wurde dieser anschließend unter PINNICK-Bedingungen umgesetzt, konnte jedoch kein Umsatz festgestellt werden. Aufgrund dessen wurde der Aldehyd **95** unter Verwendung von Oxone<sup>®</sup> in DMF in die Carbonsäure **96** überführt, die in einer Ausbeute von 78% erhalten werden konnte. Da die Isolierung des Aldehyds **95** mittels Säulenchromatographie erfolgte, bei der leicht eine Racemisierung des Stereozentrums in  $\alpha$ -Position zur Aldehydgruppe erfolgen könnte, wurde auch die Umsetzung des Nitrils **74o** zur Carbonsäure **96** ohne Isolierung des Aldehyds **95** untersucht. So war es möglich die Carbonsäure **96** in einer Ausbeute von 60% zu erhalten, die somit höher liegt als bei der zweistufigen Route (Schema 44).



**Schema 44:** Ein- oder zweistufige Umsetzung des Nitrils **74o** zur Carbonsäure **96**.

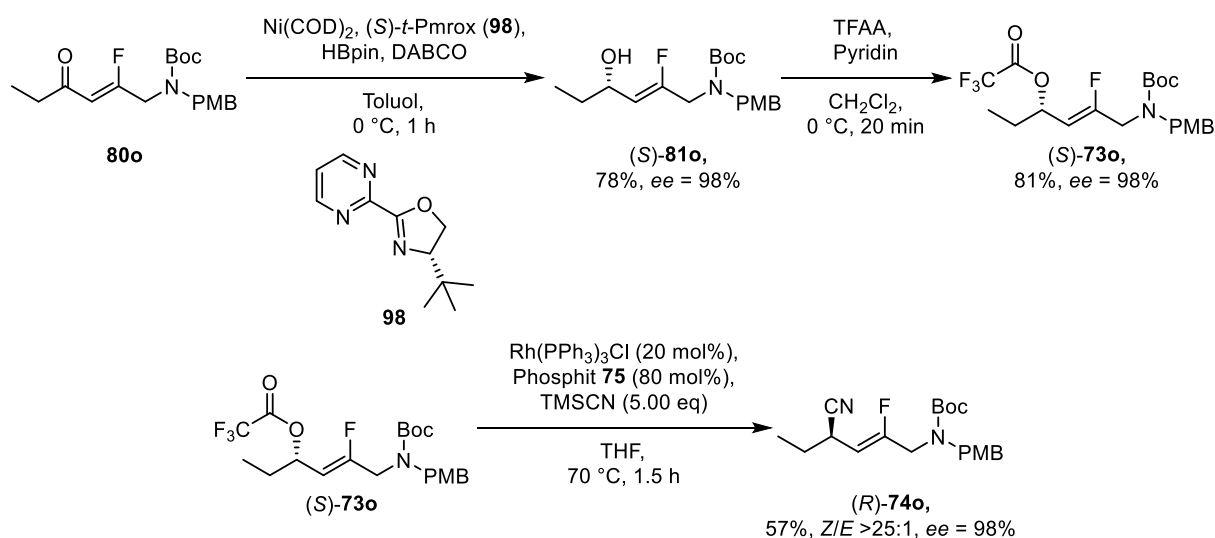
Im Gegensatz zu der unvollständigen Umsetzung des Nitrils **74m** zum Aldehyd **90** mittels DIBAH (Schema 41), trat dieses Problem bei dem PMB-geschützten Nitril **74o** nicht auf (Schema 44). Um die oben erwähnte These der Stabilisierung des Übergangszustandes durch Koordinierung des Carbamats zu überprüfen (Schema 41), wurde die PMB-Schutzgruppe des Nitrils **74o** zunächst entfernt und das erhaltene Carbamat **74h** zum Aldehyd umgesetzt (Schema 45). Zwar war eine Entfernung der PMB-Schutzgruppe durch Reaktion mit DDQ nicht zielführend, jedoch konnte durch Umsetzung des Nitrils **74o** mit CAN bereits nach kurzer Reaktionszeit Verbindung **74h** in einer Ausbeute von 78% erhalten werden. Die anschließend unvollständig ablaufende Umsetzung zum Aldehyd **97** unterstützt die obige These.

## Ergebnisse & Diskussion



**Schema 45:** Entfernung der PMB-Schutzgruppe auf der Stufe des Nitrils **74o** und Umsetzung zum Aldehyd **97**.

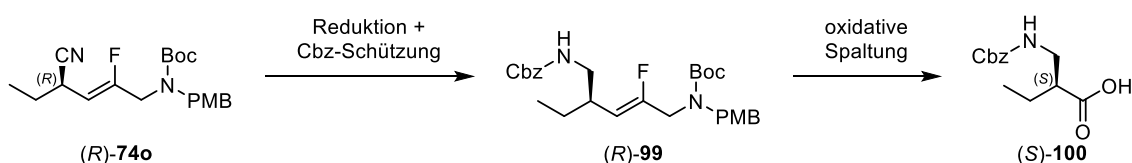
Da es sich bei Peptiden um Verbindungen mit einem definierten Stereozentrum und nicht um racemische Verbindungen handelt, sollte im Anschluss die Stereoselektivität der Allylcyanierung untersucht werden. Dazu wurde das (*Z*)- $\beta$ -Fluorenol **80o** erfolgreich unter Verwendung einer, von ZHU *et al.*<sup>[130]</sup> entwickelten und in unserem Arbeitskreis bereits erfolgreich angewendeten, enantioselektiven NiH/Pmrox-katalysierten 1,2-Reduktion,<sup>[115,116]</sup> in den salemischen Allylalkohol (*S*)-**81o** überführt werden. Dieser konnte nach kurzer Reaktionszeit in einer Ausbeute von 78% und einem Enantiomerenüberschuss von 98% erhalten werden. Nachfolgende Umsetzung des Allylalkohols (*S*)-**81o** mit TFAA und Pyridin, lieferte Trifluoracetat (*S*)-**73o** in guter Ausbeute mit sehr gutem Enantiomerenüberschuss. Dieses wurde analog zu oben Rhodium-katalysiert mit TMSCN umgesetzt. Es zeigte sich, dass Nitril (*R*)-**74o** zwar nur in einer Ausbeute von 57% erhalten werden konnte, der Enantiomerenüberschuss jedoch weiterhin 98% betrug und die Allylcyanierung somit hoch stereoselektiv verläuft. Da in der Literatur für die Übergangsmetall-katalysierte Allylsubstitution mit einem harten Nukleophil eine Inversion des Stereozentrums beschrieben wird,<sup>[38,51]</sup> wurde dies auch hier angenommen (Schema 46).



**Schema 46:** Enantioselektive NiH/Pmrox-katalysierte 1,2-Reduktion des (*Z*)- $\beta$ -Fluorenols **80o**, Darstellung des salemischen Trifluoracetats (*S*)-**73o** und Umsetzung zum salemischen Nitril (*R*)-**74o**.

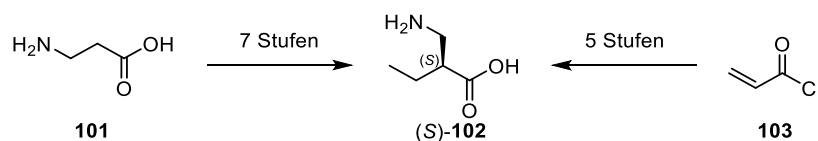
### 3.2.2 Bestimmung des Stereozentrums

Wie in Abschnitt 1.2 beschrieben, ist die Stereoselektivität der Allylsubstitution in Abhängigkeit vom Nukleophil zwar schon intensiv untersucht worden,<sup>[38,51]</sup> allerdings noch nicht für 3-Fluorallylssysteme. Daher sollte als nächstes die absolute Konfiguration des Stereozentrums des Allylnitrils (*R*)-**74o** bestimmt werden. Da die zuvor dargestellten Allylcyanide selbst bei tiefen Temperaturen von -28 °C als Öl vorlagen, war eine Strukturbestimmung mittels Kristallstrukturanalyse nicht möglich. Weiterhin konnte die Nitrilfunktion nicht ohne weiteres in eine funktionelle Gruppe überführt werden, die eine Strukturbestimmung mittels NMR erlaubt hätte. Aufgrund dessen sollte Nitril (*R*)-**74o** in eine literaturbekannte Verbindung überführt werden und die analytischen Daten miteinander verglichen werden. Da es sich bei Nitril (*R*)-**74o** um einen Vorläufer des geschützten Dipeptidmimetikums **96** handelt, lag der Abbau zu der Cbz-geschützten Aminosäure (*S*)-**100** nahe (Schema 47).



**Schema 47:** Überführung des Nitrils (*R*)-**74o** in die Aminosäure (*S*)-**100** durch Reduktion und oxidativer Spaltung.

Da die freie Aminosäure (*S*)-**102** bereits von JUARISTI *et al.* ausgehend von  $\beta$ -Alanin (**101**) oder Acryloylchlorid (**103**) erhalten wurde (Schema 48),<sup>[131,132]</sup> sollte sie in Zusammenarbeit mit JANNICK MEINECKE analog zu den in der Literatur beschriebenen Bedingungen dargestellt und nach anschließender Cbz-Sch\u00fctzung mit dem aus Schema 47 erhaltenen Aminos\u00e4urederivat (*S*)-**100** mittels chiraler HPLC verglichen werden.

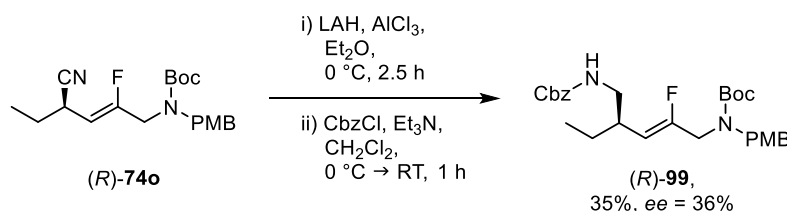


**Schema 48:** Darstellung der Aminos\u00e4ure (*S*)-**102** nach JUARISTI *et al.* entweder ausgehend von  $\beta$ -Alanin (**101**) oder Acryloylchlorid (**103**).<sup>[131,132]</sup>

Wie oben beschrieben, sollte Nitril (*R*)-**74o** zuerst zum Amin reduziert und anschlie\u00dfend f\u00fcr eine leichtere Handhabung als Carbamat gesch\u00fctzt werden. Dazu wurde Nitril (*R*)-**74o** mit *in situ* dargestelltem Alan in Diethylether umgesetzt und das erhaltene Amin ohne Isolierung durch Reaktion mit Chlorameisens\u00e4urebenzylester und Triethylamin in das Carbamat (*R*)-**99** \u00fcberf\u00fchrt. Carbamat (*R*)-**99** konnte dabei zwar nur in m\u00e4\u00dfiger Ausbeute und Enantiomeren\u00fcberschuss erhalten werden, war jedoch f\u00fcr die Konfigurationsbestimmung des Stereozentrums

## Ergebnisse & Diskussion

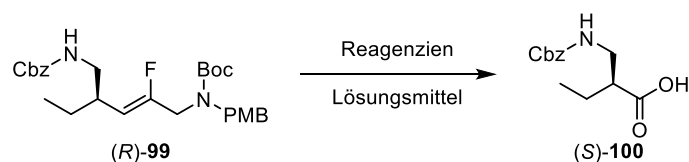
ausreichend (Schema 49). Warum das Carbamat (*R*)-**99** nur noch lediglich einen Enantiomerenüberschuss von 36% aufweist, obwohl das Nitril (*R*)-**74o** nahezu enantiomerenrein (*ee* = 98%) dargestellt wurde, ist nicht ganz geklärt. Zum einen könnte dies im Laufe der Reaktion passiert sein, zum anderen wurde das Nitril (*R*)-**74o** zwar nahezu enantiomerenrein dargestellt, lagerte jedoch mehrere Monate bei -28 °C, sodass eine teilweise Racemisierung während der Lagerung nicht ausgeschlossen werden kann.



**Schema 49:** Darstellung des Carbamats (*R*)-**99** durch Reduktion des Nitrils (*R*)-**74o** und anschließender Cbz-Schützung.

Nach erfolgreicher Darstellung des Carbamats (*R*)-**99** sollte die Doppelbindung oxidativ gespalten und Carbonsäure (*S*)-**100** erhalten werden. Dazu wurden zuerst einige literaturbekannte Bedingungen getestet (Tabelle 3).

**Tabelle 3:** Darstellung der Carbonsäure (*S*)-**100** durch oxidative Spaltung der Doppelbindung von Carbamat (*R*)-**99**.



Eintrag	Reagenzien	Lösungsmittel	Ausbeute
1 <sup>[133]</sup>	RuCl <sub>3</sub> , NaIO <sub>4</sub>	CCl <sub>4</sub> /H <sub>2</sub> O/MeCN	–
2 <sup>[134]</sup>	KMnO <sub>4</sub> , NaIO <sub>4</sub> , K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O	–
3 <sup>[135]</sup>	KMnO <sub>4</sub> , TBAB	H <sub>2</sub> O/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	–
4	O <sub>3</sub> , dann EtOAc/H <sub>2</sub> O/H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (2.5:1:1)	MeOH	–

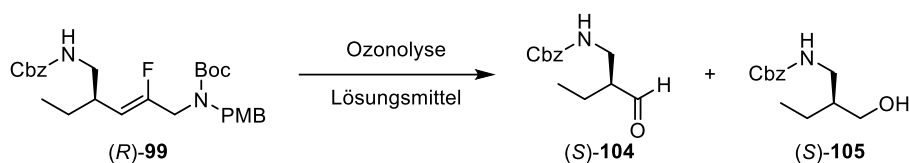
Die von HAYES *et al.*<sup>[133]</sup> beschriebenen SHARPLESS-Bedingungen unter Verwendung von Rutheniumtrichlorid und Natriumperiodat führten jedoch zu keinem Umsatz des Carbamats (*R*)-**99** (Eintrag 1). Unter den Bedingungen nach MADSEN *et al.*,<sup>[134]</sup> bei denen Kaliumpermanganat anstatt Rutheniumtrichlorid als Oxidationsmittel benutzt wird, konnte ebenfalls kein Umsatz beobachtet werden (Eintrag 2). Ebenso bei der Verwendung des Phasentransferkatalysators

## Ergebnisse & Diskussion

Tetrabutylammoniumpermanganat nach KAWASE *et al.*<sup>[135]</sup> (Eintrag 3). Eine andere gängige Methode zur Darstellung von Carbonsäuren aus Doppelbindungen ist die Ozonolyse mit anschließender oxidativer Aufarbeitung. Allerdings konnte unter diesen Bedingungen zwar ein Umsatz beobachtet, jedoch kein Produkt isoliert werden (Eintrag 4).

Zwar konnte die Säure (*S*)-**100** nicht unter den Bedingungen aus Tabelle 3, Eintrag 4 isoliert werden, jedoch war hier im Gegensatz zu den anderen Einträgen ein Umsatz des Startmaterials zu beobachten. Da die Ozonolyse, abhängig von der Aufarbeitung, nicht nur in der Bildung einer Carbonsäure, sondern ebenfalls in der Bildung eines Aldehyds oder Alkohols resultieren kann, sollte erst versucht werden den Aldehyd (*S*)-**104** oder den Alkohol (*S*)-**105** zu erhalten (Tabelle 4). Diese sind in der Regel leichter zu isolieren.

**Tabelle 4:** Darstellung des Aldehyds (*S*)-**104** oder des Alkohols (*S*)-**105** durch Ozonolyse.



Eintrag	Aufarbeitung	Lösungsmittel	Ausbeute ( <i>S</i> )- <b>104</b>	Ausbeute ( <i>S</i> )- <b>105</b>
1	NaBH <sub>4</sub>	MeOH	–	–
2 <sup>[136]</sup>	Me <sub>2</sub> S, dann NaBH <sub>4</sub> <sup>[a]</sup>	MeOH	Spuren	–
3 <sup>[136]</sup>	Me <sub>2</sub> S, dann NaBH <sub>4</sub> <sup>[b]</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	41%	–
4	Me <sub>2</sub> S	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	54%	–

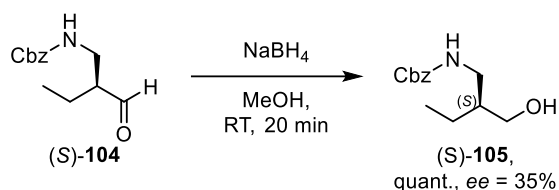
<sup>[a]</sup>4.00 eq NaBH<sub>4</sub>; <sup>[b]</sup>2.00 eq NaBH<sub>4</sub>.

Da bei Aldehyd **104** eine Racemisierung des Stereozentrums aufgrund der möglichen Enolbildung auftreten kann, sollte vorzugsweise der Alkohol (*S*)-**105** dargestellt werden. Allerdings führte eine reduktive Aufarbeitung unter Verwendung von Natriumborhydrid nicht zur Bildung des Alkohols (*S*)-**105** (Eintrag 1). Wurden Bedingungen von LUGTENBURG *et al.*<sup>[136]</sup> angewendet, bei denen zuerst mit Dimethylsulfid zum Aldehyd (*S*)-**104** aufgearbeitet und dieser anschließend ohne Isolierung mit Natriumborhydrid zum Alkohol (*S*)-**105** umgesetzt wurde, konnte zwar nicht der Alkohol (*S*)-**105**, jedoch Spuren des Aldehyds (*S*)-**104** isoliert werden (Eintrag 2). Eine Verringerung der Äquivalente an Natriumborhydrid und ein Wechsel des Lösungsmittels führten zwar wieder nicht zur Isolierung des gewünschten Alkohols (*S*)-**105**, jedoch zu einer höheren Ausbeute an Aldehyd (*S*)-**104** (Eintrag 3). Da der Alkohol (*S*)-**105** nicht isoliert werden konnte, wurde lediglich mit Dimethylsulfid zum Aldehyd (*S*)-**104** aufgearbeitet,

## Ergebnisse & Diskussion

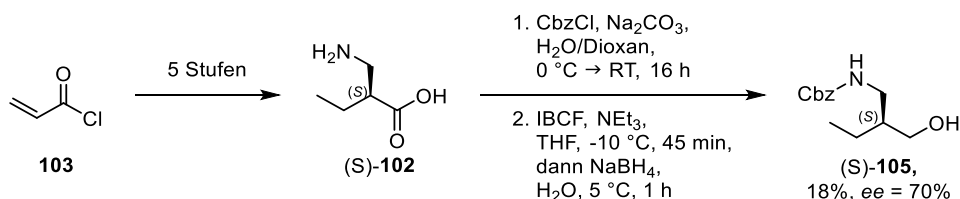
sodass dieser unter den Bedingungen aus Eintrag 4 in einer Ausbeute von 54% erhalten werden konnte.

Um, wie oben beschrieben, eine Racemisierung des Aldehyds (*S*)-**104** zu verhindern, wurde dieser im nächsten Schritt zum Alkohol (*S*)-**105** reduziert. Dazu wurde Aldehyd (*S*)-**104** mit Natriumborhydrid in Methanol umgesetzt. Der Cbz-geschützte Aminoalkohol (*S*)-**105** konnte dabei in quantitativer Ausbeute ohne weitere Racemisierung mit einem Enantiomerenüberschuss von 35% erhalten werden (Schema 50).



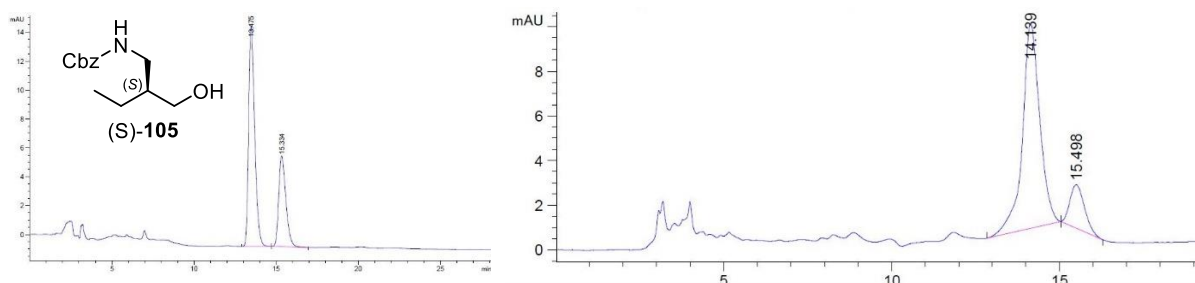
**Schema 50:** Reduktion des Aldehyds (*S*)-**104** zum Cbz-geschützten Aminoalkohol (*S*)-**105**.

Nachdem der Cbz-geschützte Aminoalkohol (*S*)-**105** erfolgreich erhalten werden konnte, sollte anschließend die Aminosäure (*S*)-**102** nach JUARISTI *et al.*<sup>[131,132]</sup> dargestellt und über zwei weitere Reaktionsschritte ebenfalls in den Cbz-geschützten Aminoalkohol (*S*)-**105** überführt werden. Die Aminosäure (*S*)-**102** kann entweder ausgehend von  $\beta$ -Alanin (**101**) oder Acryloylchlorid (**103**) dargestellt werden (Schema 48). Bei beiden Syntheserouten wird ein Auxiliar an der Carbonsäurefunktion eingeführt, welches anschließend die Diastereoselektivität der  $\alpha$ -Ethylierung kontrolliert. Zwar weißt laut Literatur die Syntheseroute ausgehend von  $\beta$ -Alanin (**101**) eine bessere Diastereoselektivität auf, jedoch war es nicht möglich Aminosäure (*S*)-**102** über diese Syntheseroute darzustellen. Daher wurde die Synthese ausgehend von Acryloylchlorid **103** gewählt. Dabei wurde analog zu JUARISTI *et al.*<sup>[132]</sup> zuerst die Aminosäure (*S*)-**102** über fünf Stufen dargestellt. Als nächstes wurde die Aminogruppe durch Umsetzung mit Chlorameisensäurebenzylester als Carbamat geschützt. Zuletzt wurde die Carbonsäurefunktion zuerst durch Reaktion mit Chlorameisensäureisobutylester (IBCF) in einen Aktivester überführt, welcher anschließend mit Natriumborhydrid reduziert wurde. Der Cbz-geschützte Aminoalkohol (*S*)-**105** wurde dabei in einer Ausbeute von 18% und einem Enantiomerenüberschuss von 70% über zwei Stufen erhalten (Schema 51).



**Schema 51:** Darstellung des Cbz-geschützten Aminoalkohols (*S*)-**105** ausgehend von Acryloylchlorid (**103**).<sup>[132]</sup>

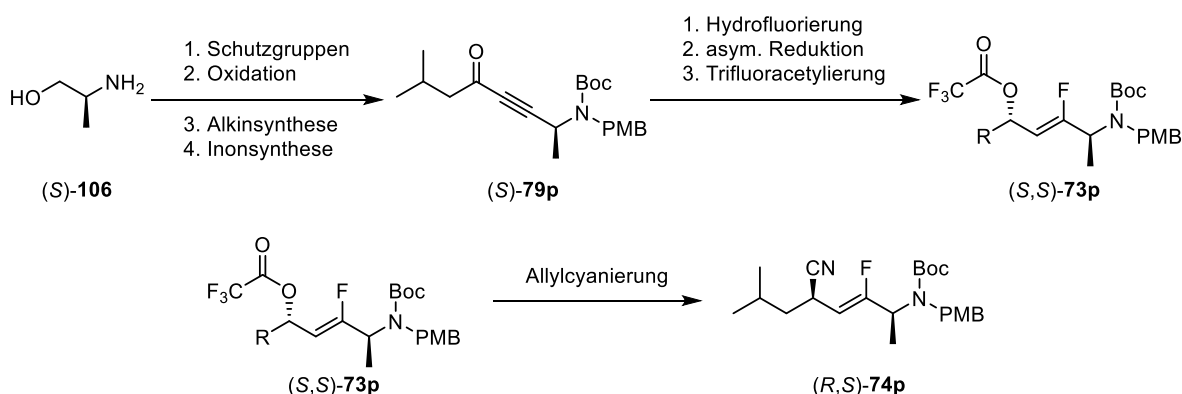
Die Übereinstimmung der analytischen Daten des Cbz-geschützten Aminoalkohols (*S*)-**105** aus Schema 50 und dem aus Schema 51 lieferte den Beweis, dass die Allylcyanierung aus Abschnitt 3.1 und 3.2 wie von der Literatur beschrieben,<sup>[38,51]</sup> unter Inversion des Stereozentrums verläuft (Abbildung 4).



**Abbildung 4:** HPLC-Chromatogramme des scalemischen Alkohols (*S*)-**105** aus Schema 50 (links) und Schema **51** (rechts)

### 3.2.3 Zweites Stereozentrum

Da es sich bei Dipeptiden meistens um Verbindungen mit zwei definierten Stereozentren handelt, sollte nun die Stereoselektivität der Allylnitrierung an Trifluoracetaten mit einem weiteren Stereozentrum in  $\alpha$ -Position zum Fluor untersucht werden. Dazu sollte, ausgehend von *L*-Alaninol ((*S*)-**106**) zuerst Trifluoracetat (*S,S*)-**73p** analog zu oben über eine kurze Syntheseroute dargestellt und anschließend Rhodium-katalysiert in das entsprechende Nitril (*R,S*)-**74p** überführt werden (Schema 52).

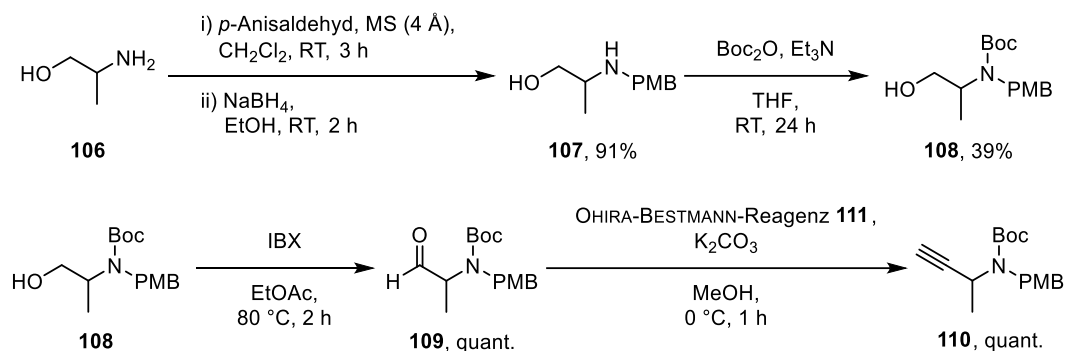


**Schema 52:** Darstellung des Nitrils (*R,S*)-**74p** mit einem weiteren Stereozentrum in  $\alpha$ -Position zum Fluor.

Um während der Synthese eine etwaige Racemisierung des Stereozentrums in  $\alpha$ -Position zum Fluor und später die Diastereoselektivität der Allylsubstitution untersuchen zu können, war zunächst eine racemische Darstellung der entsprechenden Verbindungen nötig. Wie in Schema 53 dargestellt, wurde erneut als erstes die Aminogruppe des racemischen *D/L*-Alaninols (**106**) mit-

## Ergebnisse & Diskussion

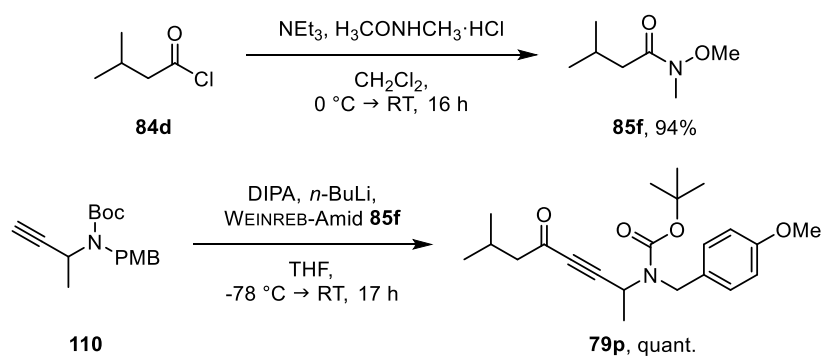
tels einer reduktiven Aminierung in einer sehr guten Ausbeute in das entsprechende PMB-geschützte Amin **107** überführt. Die anschließende Boc-Schützung gelang allerdings nur in einer Ausbeute von 39%, die genaue Ursache dafür ist nicht bekannt. Eine Oxidation unter Bedingungen nach SWERN war nicht zielführend, die Umsetzung mit IBX lieferte den entsprechenden Aldehyden **109** jedoch bereits nach kurzer Reaktionszeit in quantitativer Ausbeute. Der so erhaltene Aldehyd **109** konnte dann durch Reaktion mit dem OHIRA-BESTMANN-Reagenz **111** in quantitativer Ausbeute in das Alkin **110** überführt werden.



**Scheme 53:** Darstellung des racemischen Alkins **110** über vier Stufen.

Aufgrund der schwierigen Darstellung des OHIRA-BESTMANN-Reagenzes **111** wurde ebenfalls eine Überführung des Aldehyds **109** in das Alkin **110** nach SHIOIRI *et al.*<sup>[137]</sup> mithilfe von TMS-Diazomethan *via* einer COLVIN-Umlagerung sowie unter Bedingungen nach COREY und FUCHS getestet,<sup>[138]</sup> jedoch konnte unter diesen Bedingungen das Alkin **110** nur in einer Ausbeute von 44% bzw. gar nicht erhalten werden.

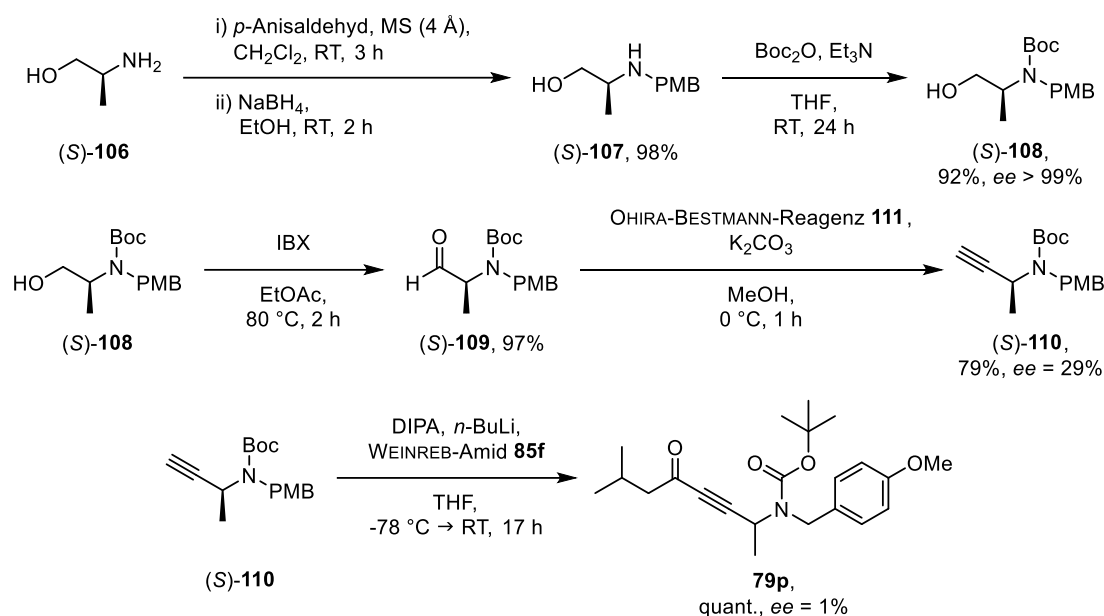
Parallel dazu wurde WEINREB-Amid **85f** in einer sehr guten Ausbeute ausgehend von Isovaleriansäurechlorid (**84d**) dargestellt, welches im Anschluss mit dem racemischen Alkin **110** zur Reaktion gebracht wurde. Dabei konnte Inon **79p** in quantitativer Ausbeute erhalten werden (Schema 54).



**Scheme 54:** Darstellung des WEINREB-Amids **85f** und Umsetzung zum racemischen Inon **79p**.

## Ergebnisse & Diskussion

Nach erfolgreicher Darstellung des racemischen Inons **79p** sollte analog dazu die enantiomerenreine Synthese durchgeführt werden. Dazu wurde, wie in Schema 55 dargestellt, L-Alaninol (*S*)-**(106)** als Startverbindung gewählt, welches in einer Ausbeute von 90% über zwei Stufen in das Carbamat (*S*)-**108** überführt werden konnte. Die Analyse mittels HPLC ergab, dass keine Racemisierung erfolgte und somit der (*S*)-Aminoalkohol (*S*)-**108** als einziges Enantiomer vorlag. Durch Reaktion mit IBX konnte (*S*)-Aminoalkohol (*S*)-**108** im nächsten Schritt in nahezu quantitativer Ausbeute in den Aldehyd (*S*)-**109** überführt werden. Da sich Aldehyd (*S*)-**109** nicht für eine Untersuchung des Enantiomerenverhältnisses mittels HPLC eignete, wurde dieser zunächst weiter zum Alkin (*S*)-**110** umgesetzt. Dabei wurde Alkin (*S*)-**110** zwar in einer Ausbeute von 79% erhalten, allerdings betrug der Enantiomerenüberschuss nur noch lediglich 29%. Die weitere Umsetzung mit WEINREB-Amid **85f** führte dann zur weiteren Racemisierung der Zielverbindung **79p**.

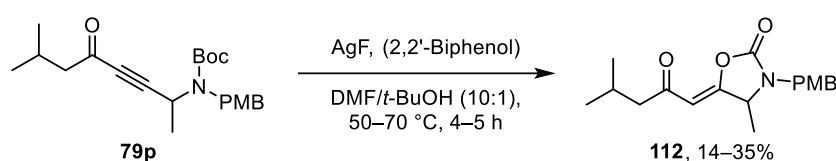


**Schema 55:** Scalemische Synthese des Inons **79p**.

Zwar existieren zahlreiche literaturbekannte Beispiele für  $\beta$ -Aminoaldehyde, die nicht racemisieren,<sup>[139–142]</sup> jedoch liegt die Vermutung nahe, dass in der obigen Reaktionssequenz die Racemisierung auf dieser Stufe geschah, da  $\beta$ -Aminoaldehyd (*S*)-**109** durch Tautomerie in die entsprechende Enolform überführt werden kann. Weiterhin scheint ebenfalls bei der Darstellung des Inons **79p** eine Racemisierung zu erfolgen, sodass bei einer zukünftigen Darstellung des Inons **79p** zunächst andere Reaktionsbedingungen oder sogar eine andere Syntheseroute gewählt werden sollten.

## Ergebnisse & Diskussion

Im Anschluss an die Darstellung des Inons **79p** sollte dieses nun durch Hydrofluorierung in das entsprechende (*Z*)- $\beta$ -Fluorenon **80p** überführt werden. Aufgrund der Racemisierung in den vorhergehenden Syntheseschritten, wurde im Folgenden das racemische Inon **79p** verwendet. Allerdings ergab die Umsetzung des Inons **79p** nach der Methode von KOERT *et al.*<sup>[115]</sup> nicht wie gewünscht das (*Z*)- $\beta$ -Fluorenon **80p**, sondern das Oxazolidinon **112** (Schema 56). Dabei war es unerheblich, ob die Methode nach KOERT *et al.*<sup>[115]</sup> mit 2,2'-Biphenol oder die modifizierte Vorschrift aus Schema 42 ohne Ligand und tieferer Reaktionstemperatur verwendet wurde. (*Z*)- $\beta$ -Fluorenon **80p** konnte dabei lediglich in Spuren anhand der olefinischen  $^1\text{H}$ - $^{19}\text{F}$ -Kopplung im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum im Gemisch mit Oxazolidinon **112** identifiziert werden.

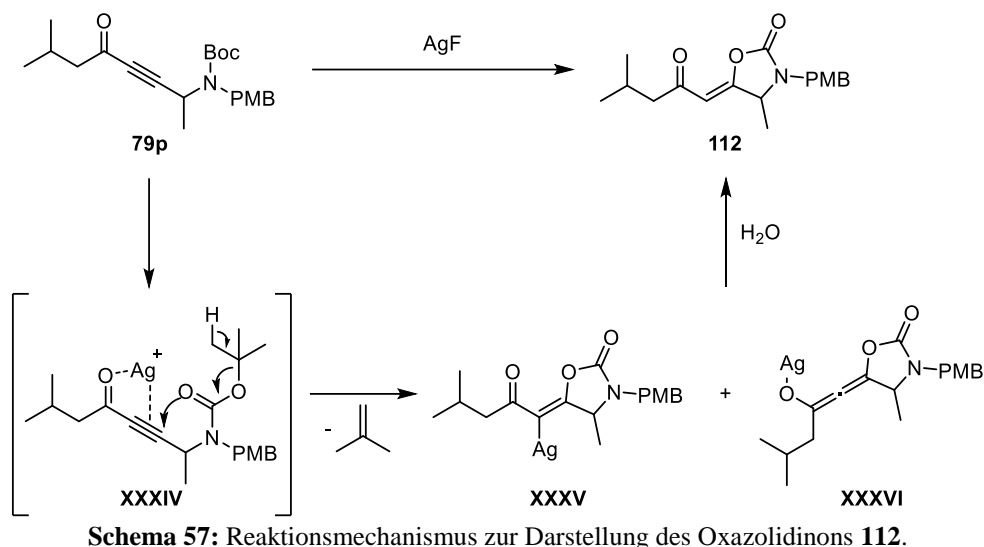


**Schema 56:** Hydrofluorierung des Inons **79p** nach KOERT *et al.*<sup>[115]</sup> führte nicht zum gewünschten (*Z*)- $\beta$ -Fluorenon **80p**, sondern zum Oxazolidinon **112**.

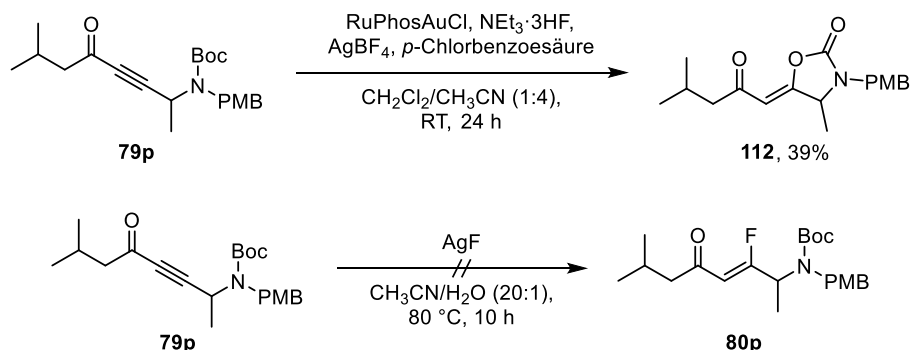
Der Grund für die erfolglose Hydrofluorierung von Inon **79p** ist nicht eindeutig zu identifizieren. Vergleicht man die Strukturen von Inon **79o** und Inon **79p**, so liegen die Unterschiede lediglich im *iso*Butyl- statt Ethylrest auf der Seite der Carbonylgruppe und in der Methylgruppe in  $\alpha$ -Position zum Alkin. Ersteres dürfte aufgrund der Entfernung die Hydrofluorierung durch sterische Wechselwirkungen nicht beeinflussen und da KOERT *et al.*<sup>[115]</sup> bereits zeigen konnten, dass eine Hydrofluorierung mit sterisch anspruchsvollen Substituenten in  $\alpha$ -Position zum Alkin möglich ist, kann auch das als Grund hier ausgeschlossen werden.

Mechanistisch lässt sich die Bildung des Oxazolidinons **112** durch den in Schema 57 abgebildeten Reaktionsmechanismus erklären. Zuerst erfolgt durch Koordination des Silbers am Carbonylsauerstoff die Bildung des Übergangszustandes **XXXIV**. Anschließend erfolgt unter Eliminierung von Isobuten entweder die Bildung einer C,Ag-Bindung zum Übergangszustand **XXXV** oder die Bildung einer O,Ag-Bindung zum Übergangszustand **XXXVI**. Durch wässrige Aufarbeitung kommt es schließlich zur Bildung des Oxazolidinons **112**.

## Ergebnisse & Diskussion



Aufgrund der erfolglosen Darstellung mit der bisher genutzten Methode von KOERT *et al.*<sup>[115]</sup> wurden zwei weitere etablierte Methoden zur Hydrofluorierung von Inonen untersucht. Wurde Inon **79p** nach einer Methode von TOSTE *et al.*<sup>[143]</sup> goldkatalysiert mit Triethylamin-trihydrofluorid umgesetzt, so konnte erneut Oxazolidinon **112** in einer Ausbeute von 39% erhalten werden (Schema 58, oben). Die Reaktion mit Silberfluorid nach JIANG *et al.*<sup>[143]</sup> lieferte im Gegensatz dazu keine isolierbare Verbindung (Schema 58, unten).



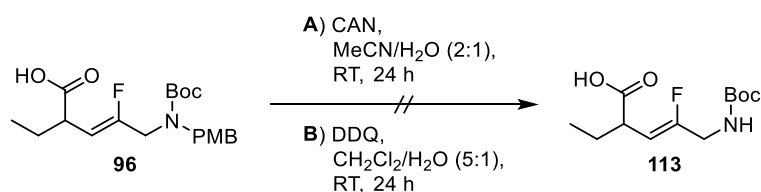
Nachdem auch andere Methoden zur Hydrofluorierung nicht zielführend waren und die Boc-Schutzgruppe als wahrscheinlichstes Problem identifiziert wurde, sollte diese zunächst entfernt werden. Wurde jedoch Inon **79p** mit TFA in Dichlormethan umgesetzt, so führte dies ebenfalls zur Bildung des Oxazolidinons **112**. Dies stützt den Reaktionsmechanismus aus Schema 57, welcher in diesem Fall nicht mit der Koordination von  $\text{Ag}^+$ , sondern mit einer Protonierung der Carbonylgruppe beginnt.

Ein anderer Ansatz, der parallel dazu verfolgt wurde, war die Entfernung der PMB-Schutzgruppe und somit eine Verringerung der Sterik, die auch schon einen starken Einfluss auf die

Hydrofluorierung von Inon **79h** und **79o** aufwies. Dazu wurde Inon **79p** mit CAN bei Raumtemperatur in einem Acetonitril-Wasser-Gemisch (2:1) umgesetzt. Zwar konnte bereits nach einer Stunde ein vollständiger Umsatz mittels Dünnschichtchromatographie beobachtet werden, jedoch konnte das entsprechende Carbamat nur als ein Gemisch mit dem gebildeten *p*-Anisaldehyd isoliert werden. Eine Entfernung des Aldehyds mittels Säulenchromatographie oder durch Extraktion mit einer 30%igen Natriumhydrogensulfit-Lösung<sup>[145]</sup> war jedoch nicht erfolgreich.

### 3.2.4 Entfernung der Schutzgruppen

Peptide werden in der Regel über Festphasensynthese dargestellt, welche viele Vorteile gegenüber einer Synthese im Kolben aufweist.<sup>[146–148]</sup> Dabei werden Aminosäuren als Bausteine verwendet, deren Aminogruppe eine Schutzgruppe trägt, in der Regel eine Boc- oder Fmoc-Gruppe. Letztere ist dabei, aufgrund der Verwendung von weniger toxischen Reagenzien, die gängigere Wahl. Durch Entfernung der PMB-Schutzgruppe wird das, für die Boc-Strategie verwendbare Dipeptidmimetikum **113** erhalten, dessen Aminogruppe nach anschließender Entfernung der Boc-Schutzgruppe mit unterschiedlichen Schutzgruppen, u.a. Fmoc, versehen werden kann. Ein weiterer Vorteil dieser Reihenfolge lag in der vermeintlich leichteren Isolierung der entsprechenden Zielverbindungen. Wie die oben beschriebenen Ergebnisse zeigten, konnte eine Entfernung der PMB-Schutzgruppe frühestens auf der Stufe des Aldehyds **95** erfolgen. Aufgrund der Labilität von Aldehyden, wurden stattdessen im Folgenden verschiedene Bedingungen zur Entschützung der Aminogruppe auf der Stufe der Carbonsäure **96** untersucht (Schema **59**).

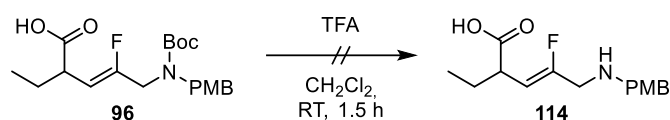


**Schema 59:** Entfernung der PMB-Schutzgruppe auf der Stufe der Carbonsäure **96**.

Zwar zeigte die Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie einen vollständigen Umsatz der Startverbindung **96**, jedoch war es nicht möglich Produkt **113** zu isolieren. Allerdings konnte der *p*-Anisaldehyd, der als Spaltprodukt gebildet wird, via <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden, was auf einen erfolgreichen Reaktionsverlauf schließen lässt. Ob Produkt **113** unter den Reaktionsbedingungen ebenfalls umgesetzt wird oder eine Isolierung

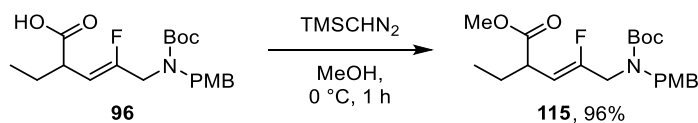
aufgrund einer möglichen zwitterionischen Struktur erschwert wird, blieb bisher jedoch ungeklärt.

Alternativ zur Entfernung der PMB-Schutzgruppe, könnte ebenfalls die Boc-Schutzgruppe zuerst entfernt werden. Hier liegt der Vorteil in der leichteren Isolierung des Produkts, da unter klassischen Reaktionsbedingungen lediglich flüchtige Spaltungsprodukte gebildet werden. Wurde nun Carbonsäure **96** mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan umgesetzt, so wurde zwar erneut ein deutlicher Umsatz des Startmaterials mittels Dünnschichtchromatographie beobachtet, eine Bildung des Produkts **114** wurde nach Aufarbeitung jedoch nicht festgestellt (Schema **60**).



**Schema 60:** Entfernung der Boc-Schutzgruppe auf der Stufe der Carbonsäure **96**.

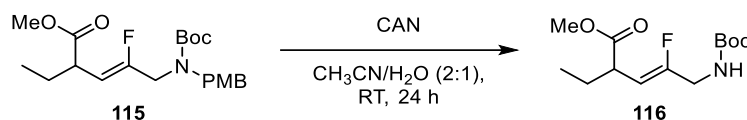
Zwar konnte in den obigen Reaktionen ein Umsatz des Startmaterials **96** beobachtet werden, die Verbindungen **113** und **114** konnten jedoch nicht isoliert werden. Nach der Entfernung einer oder sogar beider Schutzgruppen, kann das entsprechende geschützte Dipeptidmimetikum in einer zwitterionischen Struktur vorliegen. In der Literatur wird aufgrund dessen der pH-Wert bei der wässrigen Aufarbeitung präzise eingestellt oder Methoden gewählt, die keine weitere Aufarbeitung benötigen. Da auch letzteres hier nicht zielführend war (Schema **60**), sollte die Carbonsäure zunächst verestert und anschließend die Schutzgruppen durch Wahl geeigneter Bedingungen entfernt werden. Ersteres gelang auch durch Umsetzung mit Trimethylsilyldiazomethan in einer Ausbeute von 96% (Schema **61**).



**Schema 61:** Veresterung der Carbonsäure **96**.

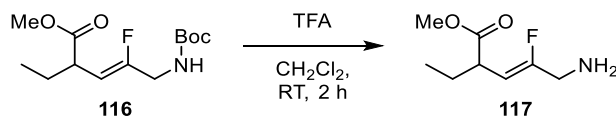
Nach erfolgreicher Darstellung des Esters **115** wurde dieser analog zu oben mit CAN umgesetzt (Schema **62**). Zwar schien es, dass die Reaktionskontrolle auch nach 24 h Reaktionszeit keinen Umsatz anzeigte, weil Edukt **115** und Produkt **116** das gleiche Laufverhalten aufwiesen, jedoch konnte mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie ein untrennbares Gemisch aus *p*-Anisaldehyd und Produkt **116**, ohne Edukt **115**, nachgewiesen werden. Weiterhin konnte Verbindung **116** durch Massenspektrometrie identifiziert werden.

## Ergebnisse & Diskussion



**Schema 62:** Entfernung der PMB-Schutzgruppe auf der Stufe des Esters **115**.

Da eine säulenchromatographische Reinigung aufgrund des gleichen Laufverhaltens nicht in Frage kam, wurde versucht, *p*-Anisaldehyd durch wässrige Extraktion mit einer 30%igen Natriumhydrogensulfit-Lösung zu entfernen.<sup>[145]</sup> Dies gelang allerdings nur mäßig, sodass auf dieser Stufe keine exakte Bestimmung der Ausbeute an isoliertem Carbamat **116** möglich war. Aufgrund der geringen Substanzmenge wurden keine weiteren Versuche unternommen dieses Gemisch zu trennen, sondern wurde stattdessen im nächsten Schritt mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan umgesetzt (Schema 63).



**Schema 63:** Entfernung der Boc-Schutzgruppe des Esters **116**.

Nach säulenchromatographischer Entfernung des *p*-Anisaldehyds konnte Verbindung **117** allerdings nur in Spuren isoliert werden. Diese reichten zwar aus, um im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum charakteristische Signale zuzuordnen, die Aufnahme eines sauberen Spektrums gelang jedoch nicht. Zudem konnte Amin **117** mittels Massenspektrometrie identifiziert werden. Da zwar die Indizien für eine erfolgreich Darstellung desamins **117** sprechen, dies aber nicht zweifelsfrei belegt werden kann, wurde auch hier auf eine Bestimmung der Ausbeute verzichtet.

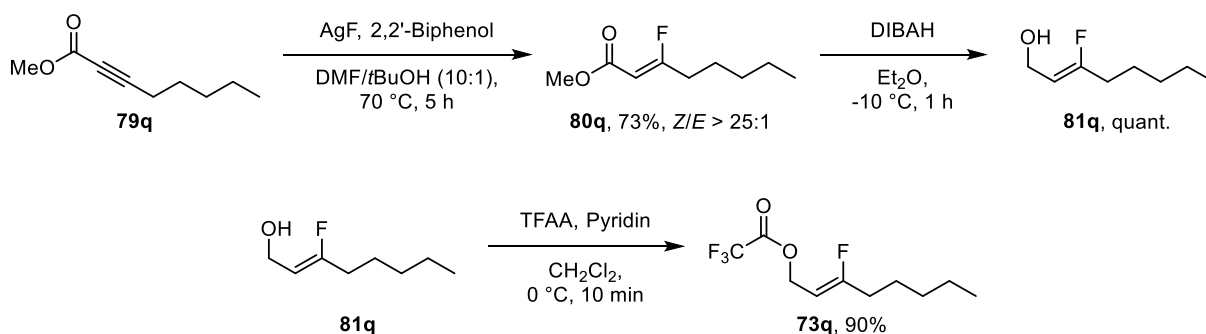
Eine Wiederholung der obigen Reaktionen im größeren Ansatz war aufgrund des zeitlichen Rahmens dieser Arbeit nicht möglich. Dies wäre aber nötig, um eine zweifelsfreie Identifizierung mittels NMR-Spektroskopie und anderer Analytik zu gewährleisten. So war es lediglich möglich, Indizien zu sammeln, die auf einen erfolgreichen Reaktionsverlauf schließen lassen. Weiterhin wäre noch die Einbringung der Fmoc-Schutzgruppe und Hydrolyse der Estergruppe durchzuführen, um den gewünschten Baustein für die Festphasensynthese zu erhalten. Abschließend lässt sich bei Betrachtung der obigen Ergebnisse sagen, dass diese Route bis zum Nitril **74o** zwar hoch stereoselektiv verläuft, aufgrund der Anzahl an Syntheseschritten und der geringen Ausbeute mancher dieser, sich eher nicht für die Synthese von Dipeptidmimetika eignet.

### 3.3 Substitution mit weichem Nukleophil

#### 3.3.1 Terminale Allylsubstitution

In den im Vorfeld dieser Arbeit veröffentlichten Methoden zur Metall-katalysierten Allylsubstitutionen, wurden nahezu ausschließlich terminale 3-Fluorallylsysteme verwendet, da manche Nebenreaktionen, wie etwa  $\beta$ -H-Eliminierung nicht möglich sind. Weiterhin kann bei einer terminalen Allylsubstitution die regioselektive Tendenz des verwendeten Übergangsmetall-Katalysators verwendet werden, um entweder das lineare oder das verzweigte Produkt zu erhalten (s. Kapitel 1.2). Aufgrund der wenigen veröffentlichten Arbeiten zur Übergangsmetall-katalysierten Allylsubstitution an terminalen 3-Fluorallylsystemen, sollten im Rahmen dieser Arbeit Bedingungen zur Substitution mit einem stabilisierten Kohlenstoffnukleophil entwickelt werden. Da in keiner dieser Arbeiten ein nicht-stabilisiertes Nukleophil ausschließlich in terminaler Position addiert wurde, sollte zuvor die Allylcyanierung an einem terminalen 3-Fluorallylsystem untersucht werden. Dazu wurde der terminale Allylalkohol **81q** nach bekannter Reaktionssequenz dargestellt, anschließend in verschiedene Abgangsgruppen überführt und dann Übergangsmetall-katalysiert mit den entsprechenden Nukleophilen umgesetzt.

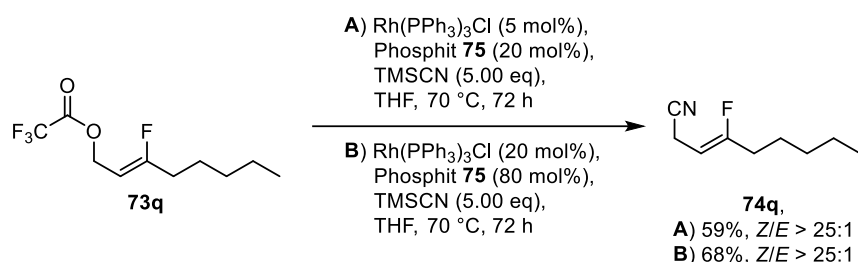
Wie in Schema 64 dargestellt, wurde der kommerziell erhältliche Ester **79q** über die Methode von KOERT *et al.*<sup>[115]</sup> zum (*Z*)- $\beta$ -Fluorenon **80q** umgesetzt, welches in einer Ausbeute von 73% mit exzellenter *Z/E*-Selektivität erhalten werden konnte. Als nächstes wurde Verbindung **80q** durch Umsetzung mit DIBAH nach kurzer Reaktionszeit vollständig in den terminalen Allylalkohol **81q** überführt, welcher anschließend durch Reaktion mit TFAA und Pyridin in einer Ausbeute von 90% zum terminalen Trifluoracetat **73q** umgesetzt wurde.



Nach Darstellung des Trifluoracetats **73q** wurde dieses zunächst, ergänzend zu Abschnitt 3.1.2, unter den Reaktionsbedingungen der Rhodium-katalysierten Allylcyanierung umgesetzt (Schema 65). Die Umsetzung des terminalen Trifluoracetats **73q** unter den Reaktionsbedingungen aus Schema 25 ergab das entsprechende Nitril **74q** zwar nur in einer Ausbeute von 59%,

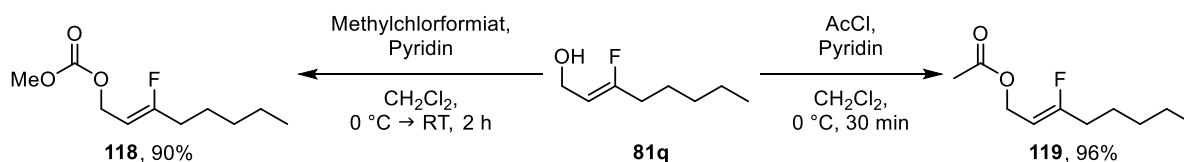
## Ergebnisse & Diskussion

jedoch mit exzellenter *Z/E*-Selektivität (Schema 65, Methode A). Wurde stattdessen eine erhöhte Katalysatormenge wie in Schema 35 verwendet, konnte die Ausbeute auf 68% gesteigert werden (Schema 65, Methode B). Eine mögliche Doppelsubstitution, wie von SHI *et al.*<sup>[111]</sup> bei der Palladium-katalysierten Allylsubstitution beschrieben wurde, konnte trotz deutlichem Überschuss an nicht-stabilisiertem Nukleophil, nicht beobachtet werden. Im Vergleich zu der Rhodium-katalysierten Allylcyanierung der internen Trifluoracetate konnte festgestellt werden, dass unabhängig von der Katalysatormenge eine viel längere Reaktionszeit für einen vollständigen Umsatz des Startmaterials benötigt wird.



**Schema 65:** Rhodium-katalysierte Allylcyanierung des terminalen Trifluoracetats **73q**.

Im Anschluss an die erfolgreiche Darstellung des terminalen Allylnitrils **74q** sollte eine mögliche Allylsubstitution mit einem stabilisierten Nukleophil statt eines Nitrils untersucht werden. Dazu wurden erneut zunächst, ergänzend zum Trifluoracetat **73q** Carbonat **118** und Acetat **119** dargestellt, da es sich bei diesen funktionellen Gruppen um literaturbekannte Abgangsgruppen in Übergangsmetall-katalysierten Allylsubstitutionen handelt (Schema 66). Wie im untenstehenden Schema dargestellt, ergab die Umsetzung des Allylalkohols **81q** mit Methylchlorformiat und Pyridin in Dichlormethan das entsprechende Carbonat **118** in einer Ausbeute von 90%. Wurde statt Methylchlorformiat Acetylchlorid verwendet, konnte das Acetat **119** bereits nach 30 min Reaktionszeit in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten werden.

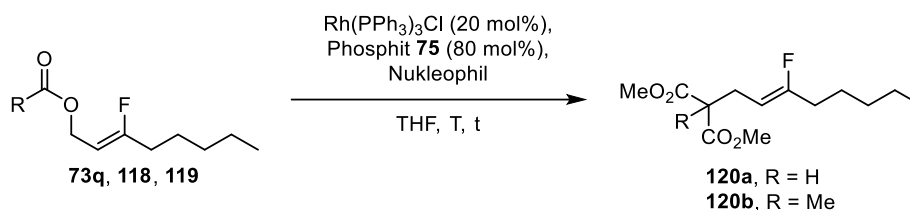


**Schema 66:** Darstellung des Carbonats **118** und des Acetats **119**.

Da sich bereits das Katalysatorsystem aus WILKINSON-Katalysator und Phosphit **75** in der Allylnitrierung bewährt hatte, wurde es zunächst auch für die Allylsubstitution mit dem Natriumsalz des Malonsäuredimethylesters<sup>[149]</sup> als stabilisiertes Nukleophil getestet. Dabei wurde zum Testen zunächst die höhere Katalysatormenge verwendet, da dies bei der Allylnitrierung zu einer besseren Ausbeute führte (Tabelle 5).

## Ergebnisse & Diskussion

**Tabelle 5:** Rhodium-katalysierte Umsetzung der Verbindungen **73q**, **118** und **119**.



Eintrag	R	Nukleophil (eq)	T	t/h	Ausbeute <sup>[a]</sup>
1	OMe	NaCH(CO <sub>2</sub> Me) <sub>2</sub> (1.50)	70 °C	24	–
2	CH <sub>3</sub>	NaCH(CO <sub>2</sub> Me) <sub>2</sub> (1.50)	70 °C	1	–
3	CF <sub>3</sub>	NaCH(CO <sub>2</sub> Me) <sub>2</sub> (1.50)	RT	3	18%
4	CF <sub>3</sub>	NaCH(CO <sub>2</sub> Me) <sub>2</sub> (1.00)	RT	24	23%
5	CF <sub>3</sub>	KCH(CO <sub>2</sub> Me) <sub>2</sub> (1.00)	RT	24	–
6 <sup>[b]</sup>	CF <sub>3</sub>	NaCH(CO <sub>2</sub> Me) <sub>2</sub> (1.00)	RT	24	12%
7 <sup>[b]</sup>	CF <sub>3</sub>	NaCH(CO <sub>2</sub> Me) <sub>2</sub> (1.00) <sup>[c]</sup>	70 °C	1	29%
8 <sup>[b]</sup>	CF <sub>3</sub>	NaCMe(CO <sub>2</sub> Me) <sub>2</sub> (1.00) <sup>[c]</sup>	70 °C	1	47%

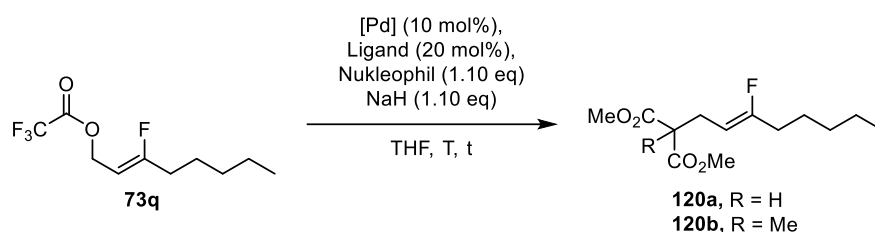
<sup>[a]</sup>Z/E > 25:1; <sup>[b]</sup>Rh(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl (5 mol%) und Phosphit **75** (20 mol%); <sup>[c]</sup>Nukleophil *in situ* generiert.

Wie auch schon bei der Allylcyanierung führte die Umsetzung des Carbonats **118** und des Acetats **119** nicht zur Bildung des Diesters **120a** (Eintrag 1 & 2). Wurde jedoch das Trifluoracetat **73q** als Startmaterial gewählt, konnte Verbindung **120a** in einer Ausbeute von 18% und exzellenter Z/E-Selektivität erhalten werden (Eintrag 3). Eine Verringerung der Äquivalente des Nukleophils führte zu einer Steigerung der Ausbeute (Eintrag 4). Bei der Verwendung des Kaliumsalzes<sup>[150]</sup> statt des Natriumsalzes konnte kein Umsatz beobachtet werden (Eintrag 5). Weiterhin führte eine geringere Katalysatormenge erneut zu einem niedrigeren Umsatz (Eintrag 6). Wurde jedoch das Nukleophil *in situ* dargestellt und eine höhere Reaktionstemperatur gewählt, konnte die Ausbeute trotz niedriger Katalysatormenge gesteigert werden (Eintrag 7). Durch die Verwendung des Methylmalonsäuredimethylesters statt des Malonsäuredimethylesters konnte zudem eine noch höhere Ausbeute erzielt werden (Eintrag 8).

Von den Übergangsmetall-katalysierten Allylsubstitutionen sind die Palladium-katalysierten am besten untersucht und finden die meiste Anwendung. Daher wurde im Anschluss an die Rhodium-katalysierte Allylsubstitution mit einem weichen Nukleophil ebenfalls Palladium-katalysierte Reaktionsbedingungen untersucht (Tabelle 6).

## Ergebnisse & Diskussion

**Tabelle 6:** Palladium-katalysierte Umsetzung des Trifluoracetats **73q**.



	[Pd]	Ligand	Nukleophil	T	t/ h	Ausbeute
1 <sup>[a,b]</sup>	[Pd(allyl)Cl] <sub>2</sub>	dppe <sup>[c]</sup>	NaCH(CO <sub>2</sub> Me) <sub>2</sub> <sup>[d]</sup>	RT	24	14% (Z/E = 2.5:1)
2 <sup>[b]</sup>	[Pd(allyl)Cl] <sub>2</sub>	dppe <sup>[c]</sup>	NaCH(CO <sub>2</sub> Me) <sub>2</sub> <sup>[d]</sup>	RT	24	21% (Z/E = 3.8:1)
3	Pd(OAc) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	NaCH <sub>3</sub> (CO <sub>2</sub> Me) <sub>2</sub> <sup>[d]</sup>	RT	24	32% (Z/E = 20:1) <sup>[e]</sup>
4	Pd(OAc) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	CHCH <sub>3</sub> (CO <sub>2</sub> Me) <sub>2</sub>	RT	1	84% (Z/E > 25:1)
5 <sup>[f]</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	CHCH <sub>3</sub> (CO <sub>2</sub> Me) <sub>2</sub>	RT	1	69% (Z/E > 25:1)
6	Pd(OAc) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	CHCH <sub>3</sub> (CO <sub>2</sub> Me) <sub>2</sub>	40 °C	1	75% (Z/E > 25:1)
7	Pd(OAc) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	CHCH <sub>3</sub> (CO <sub>2</sub> Me) <sub>2</sub>	0 °C	1	78% (Z/E > 25:1)
8	Pd(OAc) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	CHCH <sub>3</sub> (CO <sub>2</sub> Me) <sub>2</sub> <sup>[g]</sup>	RT	1	83% (Z/E > 25:1)
9	Pd(OAc) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	CHCH <sub>3</sub> (CO <sub>2</sub> Me) <sub>2</sub> <sup>[g]</sup>	0 °C	0.5	90% (Z/E > 25:1)

<sup>[a]</sup>Acetat **119** statt Trifluoracetat **73q**; <sup>[b]</sup>DMF als Lösungsmittel; <sup>[c]</sup>dppe (50 mol%); <sup>[d]</sup>kein NaH verwendet; <sup>[e]</sup>+30% Regioisomer; <sup>[f]</sup>Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol%) und PPh<sub>3</sub> (10 mol%); <sup>[g]</sup>LiHMDS (1.10 eq) als Base verwendet.

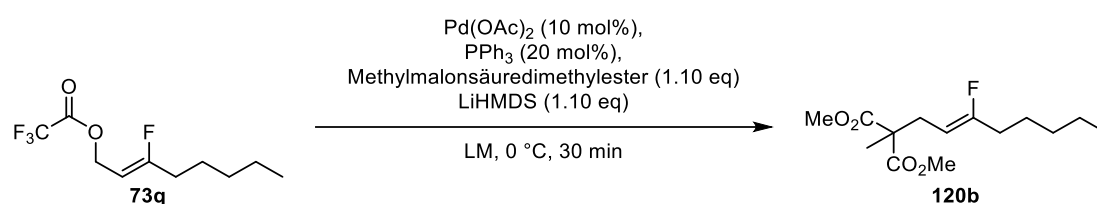
Die Umsetzung des Acetats **119** sowie des Trifluoracetats **73q** mit dem Natriumsalz des Malonsäuredimethylesters unter Verwendung von [Pd(Allyl)Cl]<sub>2</sub> und dem zweizähligen Liganden dppe führte zu einer geringen Ausbeute des Produkts **120a** (Tabelle 6, Eintrag 1 & 2). Eine mögliche Bildung des Regioisomers, aufgrund des Einflusses des Chlorids sowie des zweizähligen Liganden,<sup>[38,67,74]</sup> konnte nicht beobachtet werden. Wurde statt dem Natriumsalz des Malonsäuredimethylesters das Natriumsalz des Methylmalonsäuredimethylesters verwendet, konnte zwar die Ausbeute und Z/E-Selektivität des Produkts **120b** gesteigert werden, jedoch kam es auch zur Bildung des Regioisomers in einem Verhältnis von nahezu 1:1 (Eintrag 3). Durch die *in situ* Darstellung des Nukleophils konnte die Ausbeute weiter gesteigert werden (Eintrag 4). Eine geringere Katalysatormenge führte, ähnlich zu der Rhodium-katalysierten Allylsubstitution, zu einer niedrigeren Ausbeute (Eintrag 5). Dies gilt ebenfalls für eine höhere oder tiefere Reaktionstemperatur (Eintrag 6 & 7). Im Gegensatz dazu führte die Verwendung von LiHMDS als Base zu einer gesteigerten Ausbeute (Eintrag 8), welche durch eine niedrigere

## Ergebnisse & Diskussion

Reaktionstemperatur und Reduzierung der Reaktionszeit weiter gesteigert werden konnte (Eintrag 9). Zudem konnte die *Bis*-Allylierung, die in der Literatur oft als Nebenreaktion auftritt, unter all den oben beschriebenen Reaktionsbedingungen nicht beobachtet werden.

Da neben den Reagenzien auch das Lösungsmittel entscheidend bei der Allylsubstitution sein kann,<sup>[53,151,152]</sup> wurde im Folgenden der Effekt verschiedener Lösungsmittel auf die optimierten Reaktionsbedingungen aus Tabelle 6, Eintrag 9 untersucht (Tabelle 7).

**Tabelle 7:** Darstellung der Verbindung **120b** in Abhängigkeit vom Lösungsmittel.



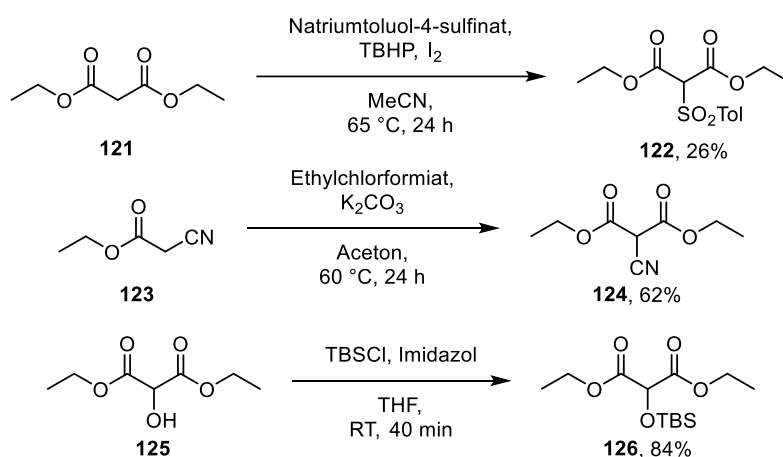
Eintrag	Lösungsmittel	Ausbeute
1	1,4-Dioxan	47% ( <i>Z/E</i> = 17:1)
2	Et <sub>2</sub> O	71% ( <i>Z/E</i> = 16:1)
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	78% ( <i>Z/E</i> > 25:1)
4	DMF	75% ( <i>Z/E</i> = 15:1)
5	CH <sub>3</sub> CN	67% ( <i>Z/E</i> = 16:1)
6	Toluol	64% ( <i>Z/E</i> > 25:1)

Die Verwendung des cyclischen Ethers 1,4-Dioxan führte zu einer starken Verringerung der Ausbeute und der *Z/E*-Selektivität (Tabelle 7, Eintrag 1). Im Gegensatz dazu konnte eine höhere Ausbeute mit ähnlicher Selektivität durch Verwendung des acyclischen Diethylethers erzielt werden (Eintrag 2). Wurde die Reaktion in polar-aprotischen Lösungsmitteln durchgeführt, so konnte im Vergleich zu THF das entsprechende Produkt **120b** lediglich in guter Ausbeute und mit Ausnahme von Dichlormethan mit mäßiger *Z/E*-Selektivität erhalten werden (Eintrag 3–5). Die Verwendung von Toluol ergab das gewünschte Produkt ebenfalls nur in guter Ausbeute, aber mit sehr hoher *Z/E*-Selektivität (Eintrag 6).

Mit den optimierten Reaktionsbedingungen (Tabelle 6, Eintrag 9) sollten nun andere Nukleophile in der Palladium-katalysierten Substitution getestet werden. Bei diesen sollte es sich zunächst um substituierte Diethylmalonsäureester und davon abgeleitete Strukturen handeln, da

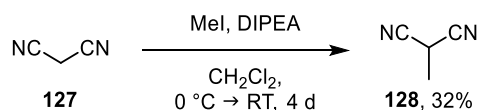
## Ergebnisse & Diskussion

von diesen in der späteren Allylsubstitution ein ähnliches Reaktionsverhalten wie bei der Verwendung von Methylmalonsäuredimethylester erwartet wurde. Zusätzlich weisen diese Nukleophile kein Stereozentrum auf, sodass bei der anschließenden Substitution keine Diastereomere gebildet werden. Wie in Schema 67 dargestellt, wurde die Methylgruppe durch drei andere Substituenten ersetzt. Dazu wurde zunächst Diethylmalonat (**121**) nach einer Vorschrift von GAO *et al.*<sup>[153]</sup> mit Natriumtoluol-4-sulfinat, *tert*-Butylhydroperoxid und Iod zu Sulfonat **122** umgesetzt, welches in einer Ausbeute von 26% erhalten werden konnte. Weiterhin wurde Nitril **124** nach einer Vorschrift von COOK *et al.*<sup>[154]</sup> durch Reaktion von Cyanessigsäureethylester (**123**) mit Ethylchlorformiat in einer Ausbeute von 62% dargestellt. Die Umsetzung von Diethyl-2-hydroxymalonat (**125**) mit TBSCl und Imidazol lieferte den Silylenolether **126** in einer Ausbeute von 84%.



**Schema 67:** Darstellung der substituierten Diethylmalonsäureester **122**, **124**, und **126**.

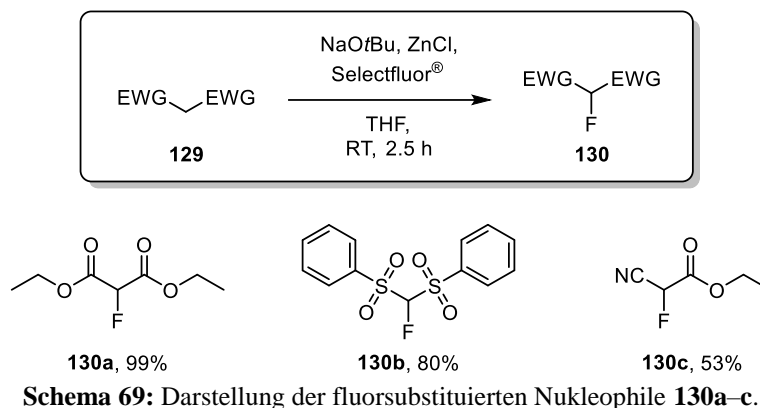
Anstatt zwei Estergruppen sind auch andere elektronenziehende Gruppen denkbar. Daher wurde Malonsäuredinitril (**127**) mit Methyljodid und DIPEA umgesetzt, sodass 2-Methylmalonsäuredinitril (**128**) in einer Ausbeute von 32% erhalten werden konnte (Schema 68).



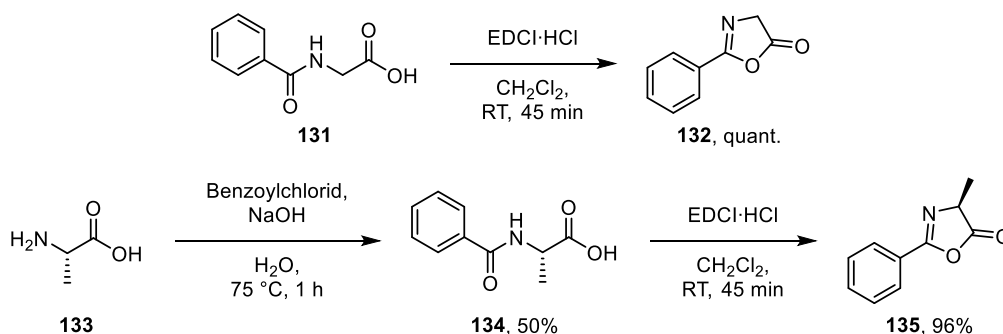
**Schema 68:** Darstellung von 2-Methylmalonsäuredinitril (**128**).

Weiterhin wäre zudem eine Funktionalisierung des Fluorolefins **73q** durch ein weiteres fluorsubstituiertes Nukleophil interessant. Dazu wurde Verbindung **129** nach einer Vorschrift von HU *et al.*<sup>[144]</sup> zu den Organofluorverbindungen **130a–c** umgesetzt, welche in guter bis nahezu quantitativer Ausbeute erhalten werden konnten (Schema 69).

## Ergebnisse & Diskussion



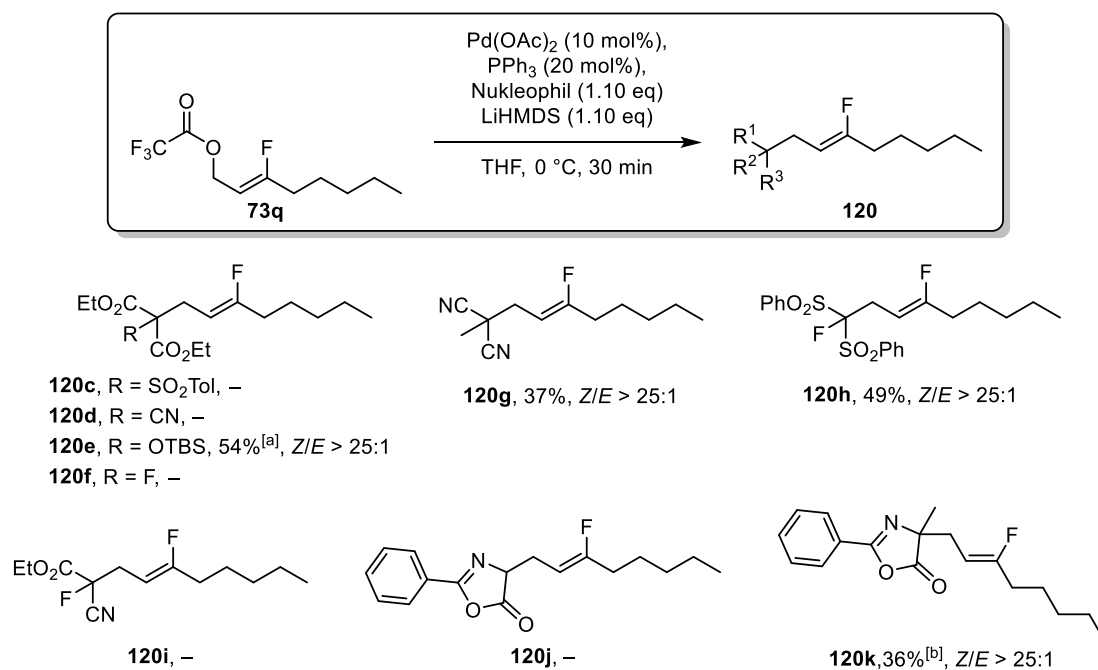
Neben den bisher dargestellten Nucleophilen sollten zudem Nucleophile dargestellt werden, die nach erfolgter Allylsubstitution über eine kurze Synthesesequenz in andere vielseitig einsetzbare Bausteine überführt werden können. Daher wurde ausgehend von Hippursäure (**131**) oder L-Alanin (**133**) in einer ein- bzw. zweistufigen Synthese nach einer Methode von TROST *et al.*<sup>[155]</sup> die Azlactone **132** und **135** dargestellt (Schema 70). TROST *et al.* hatte diese bereits in ihren Arbeiten zur Molybdän-katalysierten Allylsubstitution erfolgreich als Nucleophile eingesetzt und diese anschließend durch Solvolyse in basischem Methanol in die entsprechenden Aminosäureester überführt.<sup>[155]</sup>



**Schema 70:** Darstellung der Azlactone **132** und **135** nach einer Methode von TROST *et al.*<sup>[155]</sup>

Nach erfolgreicher Darstellung der Nucleophile, wurden diese im Anschluss unter den Bedingungen aus Tabelle 6, Eintrag 9 mit dem terminalen Trifluoracetat **73q** umgesetzt (Schema 71). Wie im untenstehenden Schema dargestellt, ergaben lediglich fünf der neun dargestellten Nucleophile unter den Reaktionsbedingungen aus Tabelle 6, Eintrag 9 das gewünschte Produkt **120**. Bei der Umsetzung der Nucleophile **126** und **135** konnte zudem die Bildung des entsprechenden  $S_N2'$ -Regioisomers beobachtet werden. Eine mögliche Erklärung für die erfolglose Umsetzung der Nucleophile **122**, **124**, **130a** und **130c** könnte in einer möglichen CLAISEN-Kondensation der Nucleophile liegen, sodass diese nicht mehr für die Substitution zur Verfügung standen. Die erfolglose Umsetzung des Azlactons **132** deckt sich mit den Beobachtungen aus Tabelle 6, bei der die Verwendung von Malonsäuredimethylester eine schlechtere Ausbeute ergab, als bei der Verwendung des entsprechenden methylsubstituierten Derivats.

## Ergebnisse & Diskussion

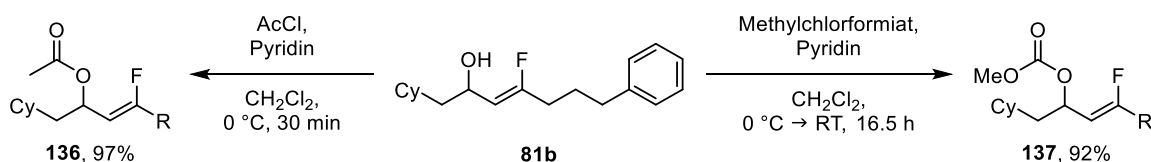


**Schema 71:** Terminale Allylsubstitution mit unterschiedlichen Nukleophilen. <sup>[a]</sup>+33% Regioisomer; <sup>[b]</sup>+26% Regioisomer.

### 3.3.2 Interne Allylsubstitution

Wie in Abschnitt 3.1 beschrieben, konnte in Zusammenarbeit mit LUKAS ZYGALSKI die Allylsubstitution mit einem Nitril erfolgreich an den verschiedenen (*Z*)-3-Fluorallyltrifluoroacetaten **73** durchgeführt werden. Da es sich bei einem Nitril um ein hartes bzw. nicht-stabilisiertes Nukleophil handelt, sollten ebenfalls Reaktionsbedingungen zur Allylsubstitution mit weichen bzw. stabilisierten Nukleophilen, entwickelt werden. Als Testsubstrate wurden die Derivate des Allylalkohols **81b** ausgewählt, da dieser keine anspruchsvollen funktionellen Gruppen aufweist und das aromatische System eine Untersuchung der Enantioselektivität mittels HPLC ermöglicht.

Aufgrund der häufigen Verwendung von Palladium in der Literatur und den Ergebnissen aus Abschnitt 3.3.1, wurden zuerst Palladium-katalysierte Bedingungen getestet. Dazu wurde zusätzlich zum Trifluoroacetat **73b** zunächst ebenfalls Acetat **136** und Carbonat **137** durch Reaktion des Alkohols **81b** mit Acetylchlorid oder mit Methylchlorformiat dargestellt. Beide Verbindungen konnten in sehr guter Ausbeute erhalten werden (Schema 72).

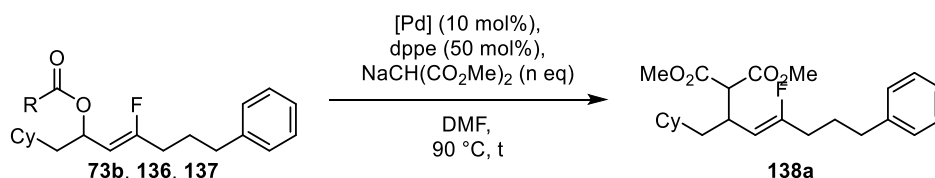


**Schema 72:** Darstellung des Acetats **136** und des Carbonats **137**.

## Ergebnisse & Diskussion

Nach Darstellung von Acetat **136** und Carbonat **137** sollten diese, ebenso Trifluoracetat **73b**, unter Palladium-katalysierten Bedingungen mit dem Natriumsalz des Malonsäuredimethylesters<sup>[149]</sup> umgesetzt werden. Die in Tabelle 8 dargestellt, konnte Diester **138a** nicht unter den Bedingungen von T. TANAKA *et al.* dargestellt werden (Eintrag 1). Es wurde lediglich das Eliminierungsprodukt erhalten. Ein ähnliches Ergebnis wurde auch unter den Bedingungen von M. G. ORGAN *et al.* erhalten (Eintrag 2). Im Gegensatz dazu lieferte das Katalysatorsystem aus [Pd(allyl)Cl]<sub>2</sub> und dem zweizähligen Liganden dppe nach D. STEINHUEBEL *et al.* die gewünschte Verbindung **138a** in einer geringen Ausbeute und Selektivität (Eintrag 3). Durch die Verwendung des Carbonats **137** als Startmaterial konnte die Ausbeute bei gleichbleibender Selektivität verdoppelt werden (Eintrag 4). Die Verwendung des Trifluoracetats **73b** führte lediglich zum Eliminierungsprodukt (Eintrag 5).

**Tabelle 8:** Bedingungen zur Palladium-katalysierten Darstellung von Verbindung **138a**.



Eintrag	R	[Pd]	n	t/ h	Ausbeute
1 <sup>[156][a]</sup>	CH <sub>3</sub>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	2.00	21	–
2 <sup>[106][a,b]</sup>	CH <sub>3</sub>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	2.00	24	–
3 <sup>[157]</sup>	CH <sub>3</sub>	[Pd(allyl)Cl] <sub>2</sub>	1.10	7	10% (Z/E = 6.4:1)
4	OMe	[Pd(allyl)Cl] <sub>2</sub>	1.10	17	20% (Z/E = 6.4:1)
5	CF <sub>3</sub>	[Pd(allyl)Cl] <sub>2</sub>	1.10	4.0	–

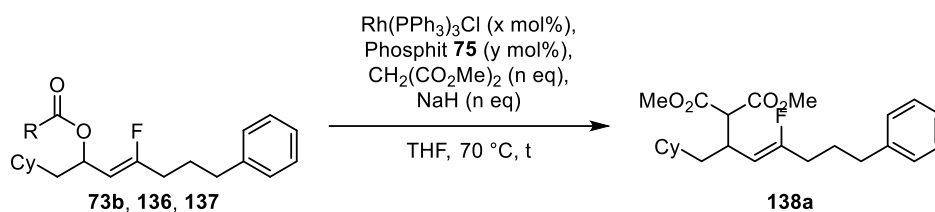
<sup>[a]</sup>ohne dppe; <sup>[b]</sup>in THF bei Raumtemperatur.

Aufgrund der Ergebnisse der Palladium-katalysierten Substitution wurden im Anschluss Rhodium-katalysierte Bedingungen untersucht, da unter diesen bereits bei der Allylcyanierung gute Ergebnisse erzielt werden konnten (Tabelle 9). Wurde Trifluoracetat **73b** Rhodium-katalysiert mit dem *in situ* dargestellten Natriumsalz des Dimethylmalonats umgesetzt, konnte das gewünschte Produkt entweder nur in Spuren (Eintrag 1) oder gar nicht isoliert werden (Eintrag 2). Als Hauptprodukt wurde unter diesen Bedingungen der Allylalkohol **81b** durch Angriff des Nucleophils an den Carboxylkohlenstoff der Trifluoracetatgruppe gebildet. Die Verwendung des Acetats **136** als Startmaterial lieferte daraufhin das gewünschte Produkt in mittlerer Ausbeute und guter Z/E-Selektivität (Eintrag 3). Allerdings gestaltete sich die genaue Bestimmung

## Ergebnisse & Diskussion

der Ausbeute, aufgrund einer bisher unbekannt, nicht zu entfernenden Verunreinigung, als schwierig. Variation der Reaktionsbedingungen lieferten ähnliche Ergebnisse und resultierten immer in der Bildung dieser nicht zu entfernenden Verunreinigung (Eintrag 4–7). Bei der Verwendung von Triphenylphosphin als Ligand konnte hingegen keine Produktbildung beobachtet werden (Eintrag 8).

**Tabelle 9:** Bedingungen zur Rhodium-katalysierten Darstellung von Verbindung **138a**.



	<b>R</b>	<b>x</b>	<b>y</b>	<b>n</b>	<b>t/ h</b>	<b>Ausbeute</b>
1	CF <sub>3</sub>	20	80	2.00	2	Spuren
2 <sup>[a]</sup>	CF <sub>3</sub>	20	80	2.00	4	–
3	CH <sub>3</sub>	5	20	5.00	23	~57% ( <i>Z/E</i> = 17:1)
4	CH <sub>3</sub>	20	80	1.50	4	~59% ( <i>Z/E</i> > 25:1)
5	OCH <sub>3</sub>	20	80	1.50	4.5	~45% ( <i>Z/E</i> = 6:1)
6	CH <sub>3</sub>	5	20	1.50	17	~62% ( <i>Z/E</i> = 13:1)
7	CH <sub>3</sub>	5	20	2.00	18	~69% ( <i>Z/E</i> = 15:1)
8	CH <sub>3</sub>	5	20 <sup>[b]</sup>	2.00	18	–

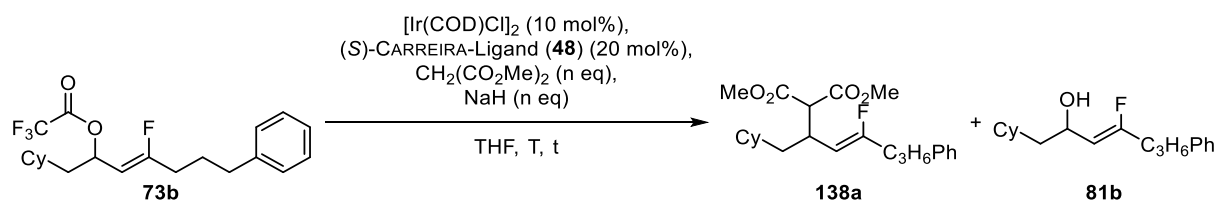
<sup>[a]</sup>bei Raumtemperatur; <sup>[b]</sup>Triphenylphosphin als Ligand.

Aufgrund der nicht zu entfernenden Verunreinigung und teilweise mäßigen *Z/E*-Selektivität bei der Rhodium-katalysierten Allylsubstitution, wurde im Folgenden die Iridium-katalysierte Allylsubstitution untersucht, welche neben Palladium und Rhodium ebenfalls eine breite Anwendung in der Literatur findet (Tabelle 10).<sup>[80,86,89,90]</sup> Die Umsetzung des Acetats **136** unter den Reaktionsbedingungen aus Eintrag 1 ergab das gewünschte Produkt **138a** zwar nur in einer Ausbeute von 20%, jedoch mit exzellenter *Z/E*-Selektivität. Durch die Verwendung von Trifluoracetat **73b** als Startmaterial konnte die Ausbeute auf 54% gesteigert werden. Allerdings wurde dabei, ähnlich zu der Rhodium-katalysierten Allylsubstitution ebenfalls die Bildung des Allylalkohols **81b** beobachtet (Eintrag 2). Variierung der Äquivalente an Nukleophil führten lediglich zu einer geringeren Ausbeute des Produkts **138a**, während Allylalkohol **81b** weiterhin

## Ergebnisse & Diskussion

gebildet wurde (Eintrag 3&4). Eine Verringerung der Reaktionstemperatur wirkte sich hingegen positiv auf die Ausbeute aus (Eintrag 5), welche durch eine leichte Erhöhung der Äquivalente an Nukleophil weiter auf 80% gesteigert werden konnte (Eintrag 6). Die Halbierung der Äquivalente an Katalysator und Ligand führte lediglich zu einer etwas geringeren Ausbeute bei gleichbleibender *Z/E*-Selektivität. Zudem konnte unter diesen Bedingungen keine Bildung des Alkohols beobachtet werden (Eintrag 7). Da das Lösungsmittel ebenfalls einen Einfluss auf den Reaktionsverlauf der Allylsubstitution besitzt,<sup>[53,151,152]</sup> wurde die Reaktion in Acetonitril als Lösungsmittel durchgeführt. Dabei wurde zwar ebenfalls keine Bildung des Allylalkohols **81b** beobachtet, jedoch konnte auch das Produkt **138a** nur in einer Ausbeute von 48% isoliert werden (Eintrag 8). Diethylether sowie Dichlormethan waren aufgrund von Löslichkeitsproblemen ungeeignet und die Verwendung von DMF resultierte in der Bildung eines 1:1-Gemisches aus S<sub>N</sub>2- und S<sub>N</sub>2'-Produkt.

**Tabelle 10:** Bedingungen zur Iridium-katalysierten Darstellung von Verbindung **138a**.



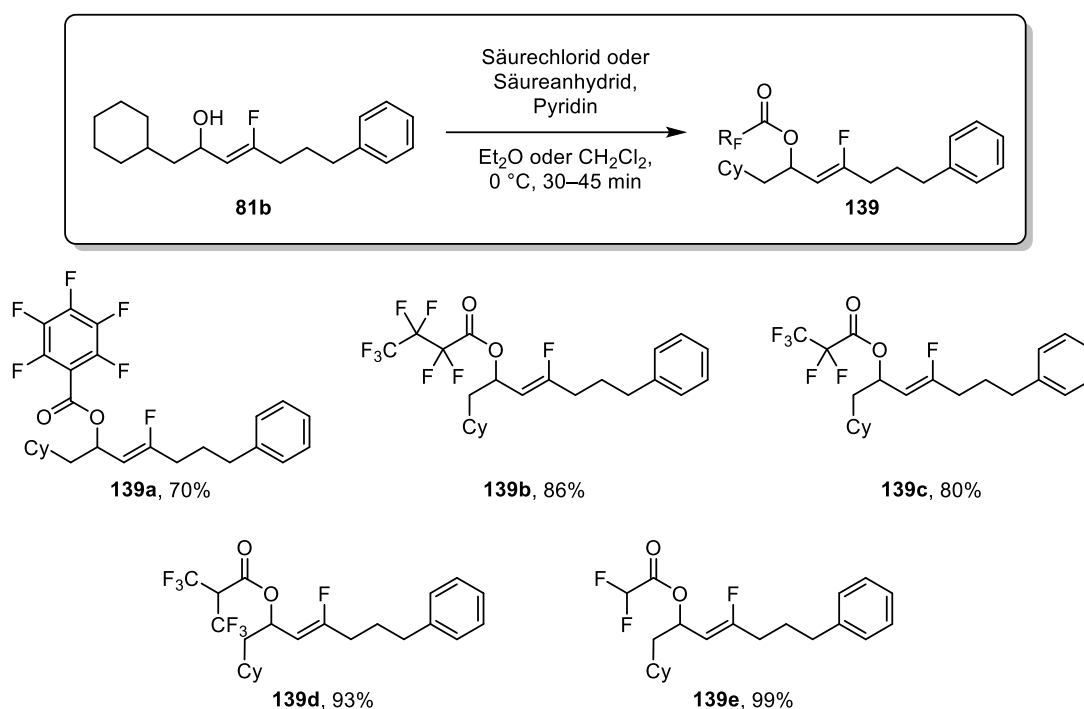
	<b>n</b>	<b>T</b>	<b>t/ h</b>	<b>Ausbeute 138a</b>	<b>Ausbeute 81b</b>
1 <sup>[a]</sup>	2.00	70 °C	7.5	20% ( <i>Z/E</i> > 25:1)	–
2	2.00	70 °C	1.5	54% ( <i>Z/E</i> > 25:1)	n.D.
3	3.00	70 °C	1.5	23% ( <i>Z/E</i> > 25:1)	n.D.
4	1.10	70 °C	3	42% ( <i>Z/E</i> > 25:1)	11%
5	2.00	RT	4	69% ( <i>Z/E</i> > 25:1)	–
6	2.50	RT	2	80% ( <i>Z/E</i> > 25:1)	3%
7 <sup>[b]</sup>	2.50	RT	3	76% ( <i>Z/E</i> > 25:1)	–
8 <sup>[c]</sup>	2.00	RT	2.5	48% ( <i>Z/E</i> > 25:1)	–

<sup>[a]</sup>Acetat **136** statt Trifluoracetat **73b**; <sup>[b]</sup>[Ir(COD)Cl]<sub>2</sub> (5 mol%) und Ligand **48** (10 mol%); <sup>[c]</sup>Acetonitril als Lösungsmittel.

Der Angriff des Nukleophils am Carboxylkohlenstoff der Abgangsgruppe während einer Übergangsmetall-katalysierten Allylsubstitution unter Rückbildung des entsprechenden Alkohols ist

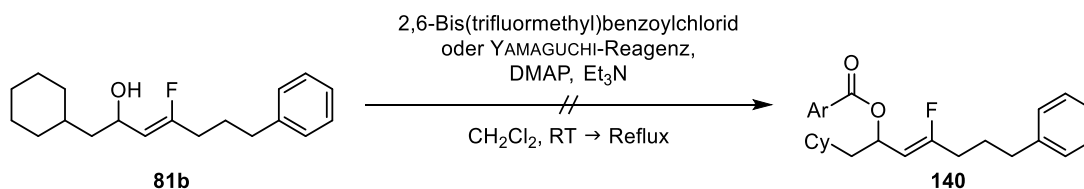
## Ergebnisse & Diskussion

ein literaturbekanntes Problem.<sup>[158–160]</sup> Durch Verwendung anderer fluorierter, sterisch anspruchsvoller Abgangsgruppen konnten ALEXAKIS *et al.* die Bildung des Alkohols so gut wie unterbinden und eine nahezu quantitative Ausbeute des gewünschten Produkts erhalten.<sup>[160]</sup> Aufgrund dessen wurden zusätzlich zu der Trifluoracetatgruppe, weitere fluorierte Abgangsgruppen dargestellt. Dazu wurde Allylalkohol **81b** durch Reaktion mit dem entsprechenden Säurechlorid oder Säureanhydrid und Pyridin in einem geeigneten Lösungsmittel in die zugehörigen Organofluorverbindungen **139a–e** überführt, welche in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten werden konnten (Schema 73).



**Schema 73:** Überführung der Hydroxyfunktion in verschiedene fluorierte Abgangsgruppen.

Zusätzlich zu den fluorierten Abgangsgruppen sollte die Hydroxylgruppe des Allylalkohols **81b** in andere sterisch anspruchsvolle und zugleich elektronenarme, aromatische Abgangsgruppen überführt werden. Allerdings konnte trotz Zugabe von DMAP als Katalysator und erhöhter Reaktionstemperatur kein Umsatz beobachtet werden (Schema 74).

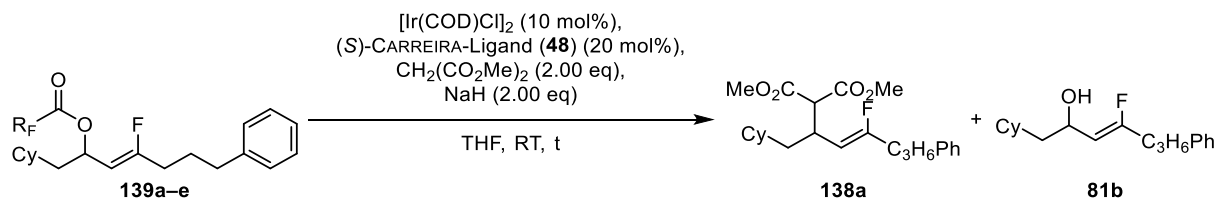


**Schema 74:** Versuchte Darstellung sterisch anspruchsvoller und zugleich elektronenarmer, aromatischer Abgangsgruppen.

## Ergebnisse & Diskussion

Nach erfolgreicher Darstellung der Organofluorverbindungen **139a–e** wurden diese hinsichtlich ihrer möglichen Verwendung als Edukt für die Iridium-katalysierte Allylsubstitution untersucht (Tabelle 11).

**Tabelle 11:** Verwendung anderer Organofluorverbindungen in der Iridium-katalysierten Allylsubstitution.



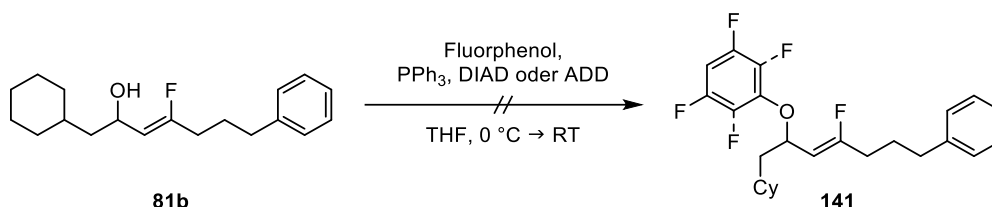
	<b>R</b>	<b>t/ h</b>	<b>Ausbeute 138a</b>	<b>Ausbeute 81b</b>
1 <sup>[a]</sup>	C <sub>6</sub> F <sub>5</sub>	4	29% ( <i>Z/E</i> > 25:1)	–
2 <sup>[b]</sup>	C <sub>3</sub> F <sub>7</sub>	4	76% ( <i>Z/E</i> > 25:1)	–
3	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	3	39% ( <i>Z/E</i> > 25:1)	18%.
4	C <sub>3</sub> HF <sub>6</sub>	23	–	n.D.
5	CHF <sub>2</sub>	76	31% ( <i>Z/E</i> > 25:1)	53%

<sup>[a]</sup>Reaktion bei 70 °C durchgeführt; <sup>[b]</sup>2.50 eq Nukleophil und 2.50 eq NaH.

Da ALEXAKIS *et al.* besonders gute Ergebnisse mit der Pentafluorbenzoyl- und Heptafluorbutyrylgruppe erzielen konnten, wurden diese zuerst untersucht.<sup>[160]</sup> Allerdings konnte unter Verwendung von Verbindung **139a** als Startmaterial kein Umsatz bei Raumtemperatur festgestellt werden, sodass die Reaktionslösung bei 70 °C gerührt wurde. Dabei konnte das gewünschte Produkt **138a** ohne Bildung des Allylalkohols **81b** in einer Ausbeute von 29% mit exzellenter *Z/E*-Selektivität erhalten werden (Tabelle 11, Eintrag 1). Zwar führte die Verwendung dieser Abgangsgruppe bei ALEXAKIS *et al.* zu einem nahezu quantitativen Umsatz, jedoch merken die Autoren an, dass sie vermutlich das S<sub>N</sub>2'-Produkt erhalten haben, was auch schon an anderer Stelle in der Literatur beschrieben ist.<sup>[161]</sup> Diese Position wird jedoch bei Verbindung **139** durch den Fluorsubstituenten abgeschirmt. Im Gegensatz dazu führte die Umsetzung der Organfluorverbindung **139b** unter den Bedingungen aus Eintrag 2 zu einem ähnlichen Ergebnis wie die Umsetzung des Trifluoracetats **73b** aus Tabelle 10, Eintrag 6. Die Verwendung der kürzeren Pentafluorpropionylgruppe resultierte im Vergleich dazu in einer geringeren Bildung des Produkts **138a** sowie Allylalkohol **81b** (Eintrag 3). Bei der Umsetzung von Verbindung **139d** konnte bei der Reaktionskontrolle ausschließlich die Bildung des Nebenproduk-

tes **81b** beobachtet werden, welches jedoch nicht isoliert wurde (Eintrag 4). Die Difluoracetylgruppe scheint sich ebenfalls nicht als Abgangsgruppe zu eignen, da bei Verwendung von Verbindung **139e** hauptsächlich der Alkohol **81b** gebildet wurde (Eintrag 5).

Eine andere Möglichkeit zur Unterdrückung der Alkoholbildung wäre die Verwendung einer Abgangsgruppe, ohne Carboxylkohlenstoff. Dabei fiel die Wahl auf fluoriierte Phenolderivate, bei denen das korrespondierende, durch die Allylsubstitution entstehende Carbanion aufgrund des elektronenarmen aromatischen Rings gut stabilisiert ist. Ausgehend von Allylalkohol **81b** sollten nun durch eine MITSUNOBU-Reaktion Fluorolefine mit unterschiedlich fluorierten Phenolgruppen als Abgangsgruppe dargestellt werden. Allerdings konnte, trotz verschiedener Bedingungen, weder bei der Verwendung von 3,5-Difluorphenol, noch bei 2,3,5,6-Tetrafluorphenol ein Umsatz des Startmaterials beobachtet werden (Schema 75).

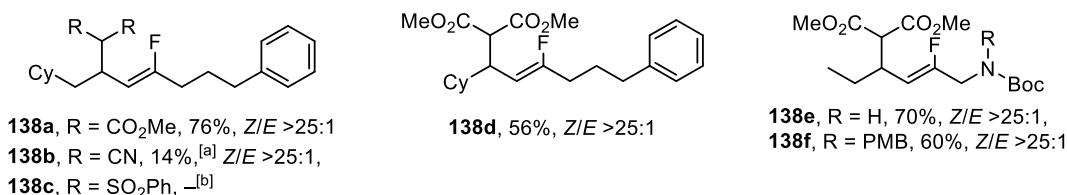
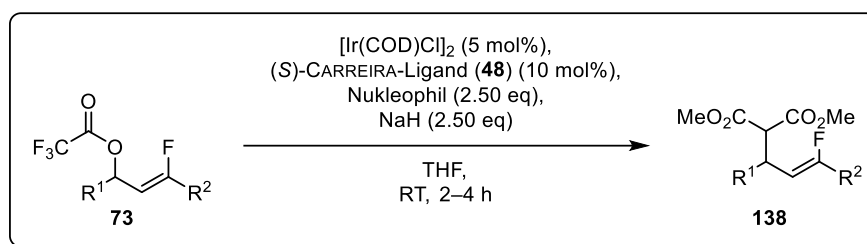


**Schema 75:** Versuchte Darstellung von Fluorolefinen mit verschiedenen fluorierten Phenolderivaten als Abgangsgruppe.

Nachdem Reaktionsbedingungen zur Iridium-katalysierten Umsetzung des Trifluoracetats **73b** mit Dimethylmalonsäureester gefunden wurden, sollten nun Malonsäuredinitril und Bis(phenylsulfonyl)methan hinsichtlich ihrer Eignung als Nukleophil untersucht werden. Zusätzlich dazu wurden weitere Trifluoracetate mit anderen funktionellen Gruppen als mögliche Edukte getestet. Wie in Schema 76 dargestellt, ergab die Umsetzung des Trifluoracetats **73b** mit Malonsäuredinitril zwar das Produkt **138b** in einer hohen *Z/E*-Selektivität, jedoch nur in einer Ausbeute von 14%. Es wurde hauptsächlich die Bildung des Alkohols **81b** beobachtet, welcher in einer Ausbeute von 63% erhalten wurde. Wurde Bis(phenylsulfonyl)methan als Nukleophil verwendet, konnte ausschließlich die Bildung des Alkohols **81b** beobachtet und kein Produkt isoliert werden. Durch die erfolgreiche Umsetzung des Trifluoracetats **73i** konnte gezeigt werden, dass, im Gegensatz zur Rhodium-katalysierten Allylnitrierung,<sup>[114,117]</sup> die Iridium-katalysierte Allylsubstitution sterisch anspruchsvolle Gruppen in  $\alpha$ -Position zur Abgangsgruppe toleriert und keine Isomerisierung der Doppelbindung auftritt. Weiterhin ist Trifluoracetat **73h** mit einer Allylcarbamatgruppe, welches nur bedingt in der Allylcyanierung eingesetzt werden kann, ein geeignetes Edukt für die in Schema 76 dargestellten Reaktionsbedingungen und liefert das entsprechende Produkt **138e** in guter Ausbeute von hervorragender *Z/E*-Selektivität. Ist die Allylcarbamatgruppe mit einer sterisch anspruchsvollen Schutzgruppe substituiert, konnte der

## Ergebnisse & Diskussion

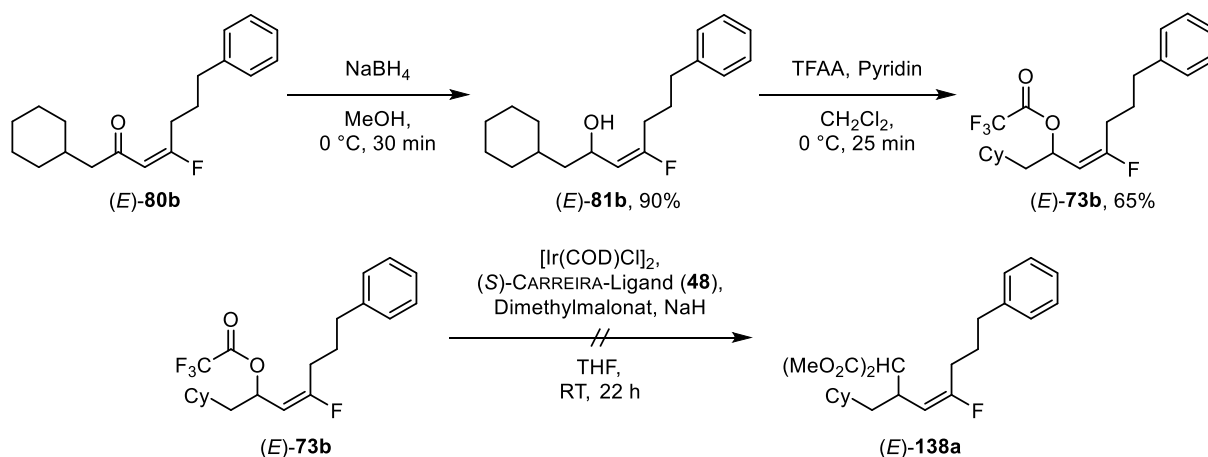
Diester **138f** mit einer etwas geringeren Ausbeute, jedoch weiterhin mit einer exzellenten *Z/E*-Selektivität erhalten werden. Die Bildung des Regioisomers konnte wie schon bei der Allylcyanierung,<sup>[117]</sup> bei keinem der umgesetzten Trifluoracetate beobachtet werden. Andere Malonat-ähnliche Nucleophile und Trifluoracetate mit weiteren funktionellen Gruppen, z. B. Ether, Ester, Aromaten, etc., sind ebenfalls denkbar, konnten allerdings aus zeitlichen Gründen nicht getestet werden.



**Schema 76:** Umsetzung unterschiedlicher Trifluoracetate **73** mit Dimethylmalonsäureester oder davon abgeleiteten Nucleophilen. <sup>[a]</sup>+63% Alkohol **81b**; <sup>[b]</sup>ausschließlich Bildung des Alkohols **81b**.

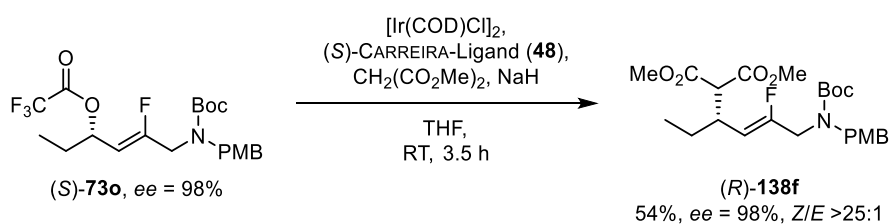
Aufgrund der exzellenten *Z/E*-Selektivität der Iridium-katalysierten Allylsubstitution bei (*Z*)-konfigurierten Fluorolefinen, wurde im Anschluss die Verwendung des (*E*)-konfigurierten Trifluoracetats (*E*)-**81b** untersucht. Dieses wurde nach bekannter Reaktionssequenz, ausgehend vom (*E*)- $\beta$ -Fluorolefin (*E*)-**80b**, welches als Nebenprodukt bei der Hydrofluorierung von Inon **79b** isoliert wurde, dargestellt. (*E*)- $\beta$ -Fluorolefin (*E*)-**80b** wurde zunächst durch Natriumborhydrid in einer Ausbeute von 90% in den Allylalkohol (*E*)-**81b** reduziert, welcher anschließend durch Verwendung von TFAA und Pyridin in das Trifluoracetat (*E*)-**73b** überführt wurde. Wurde dieser anschließend in der Iridium-katalysierten Allylsubstitution eingesetzt, so konnte nach längerer Reaktionszeit lediglich Edukt **73b** und Alkohol **81b** isoliert werden (Schema 77).

## Ergebnisse & Diskussion



**Schema 77:** Darstellung des (*E*)-Trifluoracetats (*E*)-73b und Umsetzung in der Iridium-katalysierten Allylsubstitution.

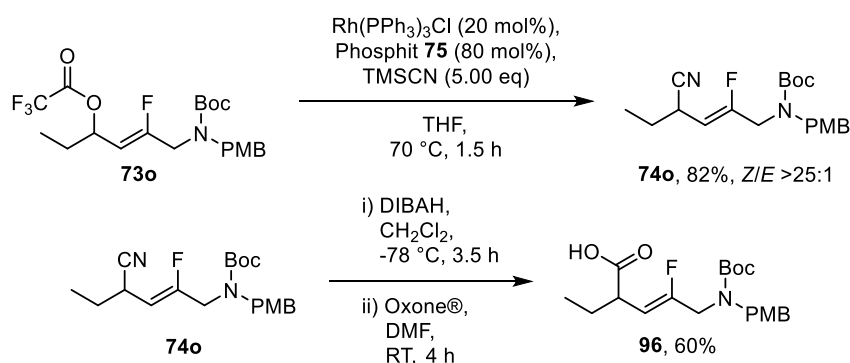
Neben der Regioselektivität und der Verwendung von Trifluoracetaten mit verschiedenen funktionellen Gruppen, ist ebenso die Enantio- und Stereoselektivität der Iridium-katalysierten Allylsubstitution wichtig. Da es sich bei dem (*S*)-CARREIRA-Liganden (48) um einen chiralen Liganden handelt, war die Generierung eines Stereozentrums, ausgehend vom racemischen Trifluoracetat 73o, denkbar. Allerdings konnte nach Umsetzung des racemischen Trifluoracetats 73o lediglich ein leichter Enantiomerenüberschuss von 25% festgestellt werden. Aufgrund dessen wurde das in Schema 46 dargestellte scalemische Trifluoracetat (*S*)-73o unter den zuvor beschriebenen Verbindungen umgesetzt (Schema 78). Dabei wurde der scalemische Diester (*R*)-138f in nahezu identischer Ausbeute wie der racemische Diester 138f und mit exzellentem Enantiomerenüberschuss isoliert. Somit verläuft die Iridium-katalysierte Allylsubstitution hoch stereoselektiv. Da es sich bei dem Dimethylmalonsäureester im Gegensatz zum Cyanid um ein stabilisiertes Nukleophil handelt, wird basierend auf der Literatur eine Retention des Stereozentrums angenommen.<sup>[38,51]</sup>



**Schema 78:** Untersuchung der Stereoselektivität der Iridium-katalysierten Allylsubstitution.

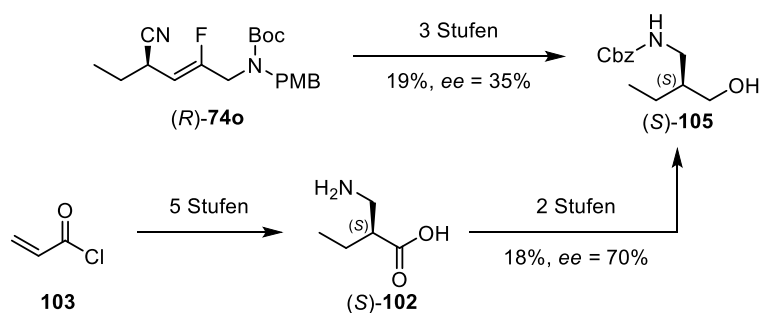
## 4 Zusammenfassung & Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit konnte in Zusammenarbeit mit LUKAS ZYGALSKI eine Methode zur Darstellung von 3-Fluorallylnitrilen entwickelt werden. Dabei wurden die Trifluoracetate **73** mit unterschiedlichen funktionellen Gruppen hoch regio- und hoch stereoselektiv in die entsprechenden Allylnitrile **74** überführt, welche in guter Ausbeute und guter *Z/E*-Selektivität erhalten werden konnten.<sup>[117]</sup> Die Umsetzung von Trifluoracetaten mit aromatischen Substituenten in Konjugation zum Fluorolefin oder einer Allylcarbamatgruppe mit freiem Proton gestalteten sich schwierig. Wurde jedoch das Trifluoracetat **73o** mit einer PMB-geschützten Allylcarbamatfunktion verwendet, konnte das entsprechende Nitril **74o** erfolgreich dargestellt werden. Durch zwei weitere Reaktionsschritte konnte das Nitril **74o** in die Carbonsäure **96** überführt werden, sodass ein Zugang zu PMB- und Boc-geschützten Peptidmimetika entwickelt wurde (Schema 79).



**Schema 79:** Darstellung des Allylnitrils **74o** und anschließender Überführung in das PMB- und Boc-geschützte Peptidmimetikum **96**.

Die Konfigurationsbestimmung des Stereozentrums erfolgte, in Zusammenarbeit mit JANNICK MEINECKE, durch eine parallele Synthese des scalemischen Cbz-geschützten Aminoalkohol (*S*)-**105**. Zum einen ausgehend von Nitril (*R*)-**74o** und zum anderen ausgehend von Acryloylchlorid (**103**) nach einer Vorschrift von JUARISTI *et al.*<sup>[131,132]</sup> und anschließendem Vergleich des Laufverhaltens auf der chiralen HPLC (Schema 80).

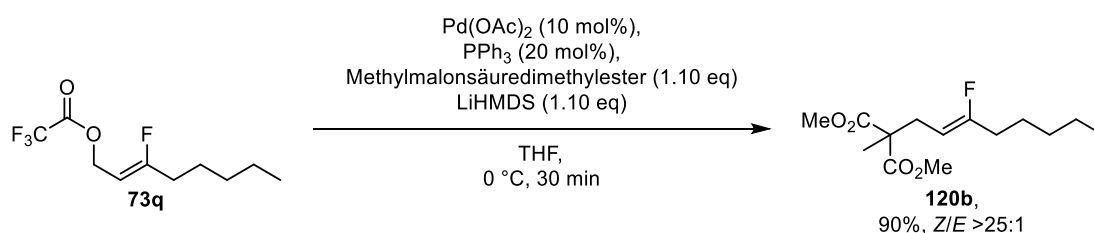


**Schema 80:** Darstellung des Cbz-geschützten Aminoalkohols (*S*)-**105**.

Weiterhin wurde eine mögliche Syntheseroute für Dipeptidmimetika mit zweitem Stereozentrum untersucht. Allerdings erfolgte hier zum einen eine Racemisierung und zum anderen war eine Hydrofluorierung des Inons **79p** nach bekannten Methoden nicht möglich, sodass zur erfolgreichen Darstellung eine andere Synthesestrategie gewählt werden muss.

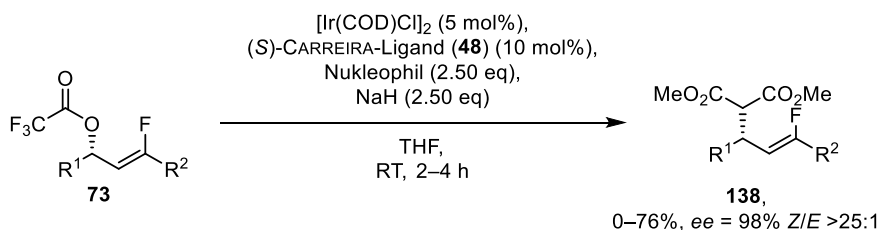
Eine Entschützung der Carbonsäure **96** unter Standardbedingungen war leider nicht erfolgreich und aus zeitlichen Gründen konnten lediglich einige Hinweise für weitere Untersuchungen gesammelt werden.

Es wurde ebenfalls eine regioselektive, Palladium-katalysierte Allylsubstitution in terminaler Position mit Methylmalonsäuredimethylester entwickelt, die den entsprechenden Diester **120b** nach kurzer Reaktionszeit in sehr guter Ausbeute und *Z/E*-Selektivität, ohne Bildung des Regioisomers, ergibt (Schema 81). Die Verwendung anderer Nukleophile gestaltete sich allerdings schwierig und die Untersuchung anderer terminaler Trifluoracetate als mögliche Edukte steht noch aus.



**Schema 81:** Regioselektive Palladium-katalysierte terminale Allylsubstitution mit Methylmalonsäuredimethylester.

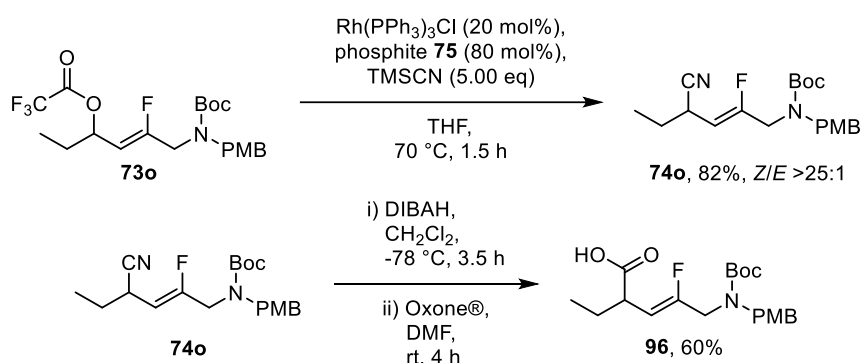
Weiterhin wurde eine Methode zur Iridium-katalysierten Allylsubstitution zur Umsetzung der Trifluoracetate **73** mit Dimethylmalonsäureester entwickelt, welche die entsprechenden Produkte **138** in guten Ausbeuten mit exzellenter *Z/E*-Selektivität ergibt. Aus zeitlichen Gründen war zwar bisher nur eine begrenzte Variation von Nukleophil und Fluorolefin möglich, jedoch konnte gezeigt werden, dass die Reaktion hoch regio- und stereoselektiv verläuft (Schema 82). Die experimentelle Bestimmung des Stereozentrums und eine mögliche Diastereoselektivität bei der Verwendung von unsymmetrischen Nukleophilen stehen noch aus.



**Schema 82:** Regio- und stereoselektive Iridium-katalysierte Allylsubstitution zur Darstellung des Diester **138**.

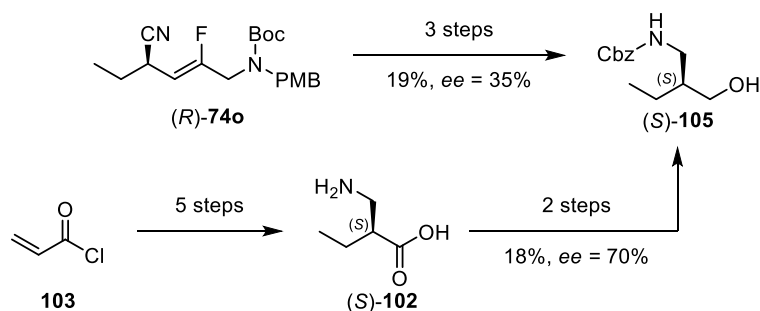
## 5 Summary

As part of this work, a method for the preparation of 3-fluoroallylnitriles was developed in cooperation with LUKAS ZYGALSKI. Trifluoroacetates **73** with different functional groups are converted into the corresponding allylic nitriles **74** in a highly regio- and stereoselective manner, which could be obtained in good yield and good *Z/E*-selectivity.<sup>[117]</sup> The reaction of trifluoroacetates with aromatic substituents conjugated to the fluoroolefine or an allyl carbamate group with a free proton proved challenging. However, when trifluoroacetate **73o** with a PMB-protected allylic carbamate function was used, the corresponding nitrile **74o** could be successfully prepared. The nitrile **74o** could be converted into the carboxylic acid **96** by two further reaction steps, so that access to PMB- and Boc-protected peptidomimetics was developed (Scheme 83).



**Scheme 83:** Preparation of the allylic nitrile **74o** and subsequent conversion into the PMB- and Boc-protected peptidomimetic **96**.

The configuration of the stereocenter was determined, in collaboration with JANNICK MEINECKE, by a parallel synthesis of the scalemic Cbz-protected amino alcohol (*S*)-**105**. On the one hand starting from nitrile (*R*)-**74o** and on the other hand starting from acryloyl chloride (**103**) according to a procedure by JUARISTI *et al.*<sup>[131,132]</sup> and subsequent comparison of the flow properties on the chiral HPLC (Scheme 84).



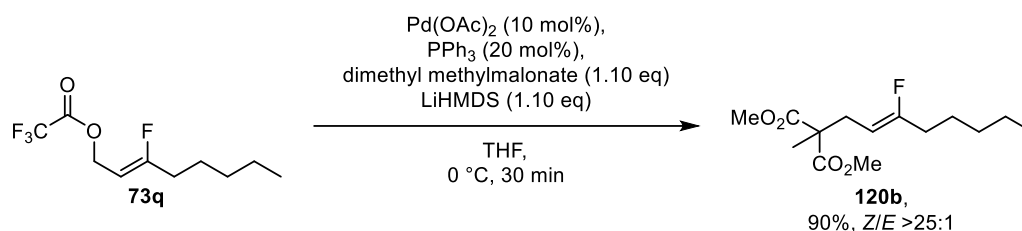
**Scheme 84:** Preparation of the Cbz-protected aminoalcohol (*S*)-**105**.

## Summary

Furthermore, a possible synthetic route for dipeptidomimetics with a second stereocenter was investigated. However, racemisation took place and hydrofluorination of ynone **79p** using known methods was not possible, so that a different synthesis strategy would have to be chosen.

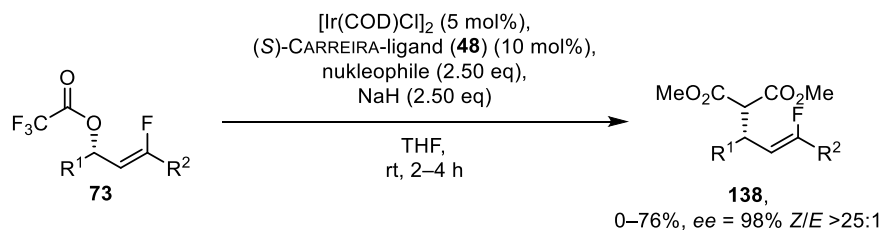
Unfortunately, deprotection of the carboxylic acid **96** under standard conditions was not successful and due to time constraints, only a few indications for further investigations could be collected.

A regioselective palladium-catalysed terminal allylic substitution with dimethyl methylmalonate was also developed, giving the corresponding diester **120b** after a short reaction time in very good yield and *Z/E*-selectivity (Scheme 85). However, the use of other nucleophiles turned out to be difficult and the investigation of other terminal trifluoroacetates as possible starting materials is still pending.



**Scheme 85:** Regioselective palladium-catalysed terminal allylic substitution with dimethyl methylmalonate.

Furthermore, a method for iridium-catalysed allyl substitution for the reaction of trifluoroacetates **73** with dimethylmalonate was developed, which gives the corresponding products **138** in good yields with excellent *Z/E*-selectivity. Due to time constraints, only a limited variation of nucleophile and fluoroolefines was possible but the reaction was shown to be highly regio- and stereoselective (Scheme 86). The experimental determination of the stereocenter and a possible diastereoselectivity when using asymmetrical nucleophiles are still pending.



**Scheme 86:** Regio- and stereoselective iridium-catalysed allylic substitution to prepare diester **138**.

## 6 Experimenteller Teil

### 6.1 Allgemeine Information

#### 6.1.1 Materialien und Methoden

Alle eingesetzten Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer bei 40 °C und unter vermindertem Druck von höher siedenden Verunreinigungen befreit. Kommerziell erhältliche Reagenzien wurden, sofern nicht anders erwähnt, ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Mit sauerstoff- oder hydrolyseempfindlichen Substanzen oder bei tiefen Temperaturen durchgeführte Reaktionen, wurden in ausgeheizten Apparaturen und unter Argon-Schutzatmosphäre durchgeführt. Dazu wurde eine Wechselhahnanlage mit einer Drehschiebervakuumpumpe (*VACUUBRAND* RZ6, Enddruck  $4 \times 10^{-2}$  mbar) verwendet. Spritzen und Kanülen wurden vor Gebrauch mehrfach mit Argon gespült.

Lösungsmittel für luft- oder feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen und NMR-Lösungsmittel wurden unmittelbar vor dem Gebrauch folgendermaßen getrocknet und destilliert:

**Acetonitril** wurde unter Rückfluss mit Calciumhydrid erhitzt und anschließend unter Stickstoff destilliert und gelagert.

**Deuteroaceton-d<sub>6</sub>** wurde von der Firma *euriso-top*<sup>®</sup> erworben.

**Deuterobenzol-d<sub>6</sub>** wurde von der Firma *Deutero GmbH* erworben und über Molekularsieb (4 Å) gelagert.

**Deuterochloroform-d<sub>3</sub>** wurde von der Firma *euriso-top*<sup>®</sup> erworben.

**Dichlormethan** wurde unter Rückfluss mit Calciumhydrid erhitzt und anschließend unter Stickstoff destilliert und gelagert.

**Diethylether** wurde mit Kaliumhydroxid vorgetrocknet, unter Rückfluss über Solvona<sup>®</sup> der Firma *Dr. Bilger Umweltconsulting GmbH* erhitzt und anschließend unter Stickstoff destilliert und gelagert.

**Diethylether-d<sub>10</sub>** wurde von der Firma *VWR International* erworben.

**N,N-Dimethylformamid:** wurde von der Firma *VWR International* unter Argon destilliert und über Molekularsieb (4 Å) gelagert.

**Tetrahydrofuran** wurde mit Kaliumhydroxid vorgetrocknet, unter Rückfluss mit Natrium/Benzophenon erhitzt und anschließend unter Stickstoff destilliert und gelagert.

**Toluol** wurde von der Firma *Acros Organics*, gelagert über Molsieb und unter Schutzgasatmosphäre, gekauft und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

**Wasser** wurde durch einen Ionentauscher gereinigt.

### 6.1.2 Chromatographie

**Dünnschichtchromatographie:** Es wurden mit Kieselgel 60 und Fluoreszenzindikator F<sub>254</sub> beschichtete Dünnschichtchromatographie-Glasplatten von *Merck KGaA* verwendet. Die Detektion der Fluoreszenzlöschung erfolgte mittels UV-Lampe ( $\lambda = 254$  nm) oder Eintauchen der Chromatogramme in eine der folgenden Lösungen mit anschließender Wärmebehandlung (Heißluftfön):

**Kaliumpermanganat-Tauchlösung:** 3.0 g Kaliumpermanganat, 20.0 g Natriumcarbonat, 240 mL Wasser und 1 Plättchen Natriumhydroxid.

**Flashchromatographie:**<sup>[162]</sup> Für die säulenchromatographische Aufreinigung wurde Kieselgel 60 (Korngröße 40-63  $\mu\text{m}$ ) der Firma *Merck KGaA* als stationäre Phase verwendet. Dieses wurde mit dem jeweiligen Laufmittel aufgeschlämmt, als Suspension in die Säule gefüllt und unter Druck verdichtet. Das Produkt wurde, sofern nicht anders angegeben, in wenig Laufmittel gelöst und auf die Säule aufgetragen. Schwerlösliche Produkte wurden in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst, mit wenig Kieselgel versetzt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Anschließend wurde das auf Kieselgel gebundene Produkt auf die Säule aufgetragen und mit Sand überschichtet.

### 6.1.3 Physikalische Daten

**Molekulare Massen, Dichten:** Alle molekularen Massen  $M$  sind in g/mol in eckigen Klammern angegeben. Für Flüssigkeiten ist die Dichte  $\rho$  in  $\text{g/cm}^3$  und für Lösungen die Konzentration als Molarität  $M$  angegeben.

**Kernresonanzspektroskopie:** Die NMR-Spektren wurden bei 300 K an den Spektrometern AV-II 300 MHz, AV-III HD 300 MHz, AV-III 500 MHz und AV-III HD 500 MHz Spektrometern der Firma *Bruker* gemessen. Messungen an den AV-III HD 300 MHz, AV-III 500 MHz und AV-III HD 500 MHz Spektrometern wurden in der NMR-Ableitung des Fachbereiches Chemie der Philipps-Universität von C. Mischke, Dr. R. Wagner und Dr. X. Xie durchgeführt.

## Experimenteller Teil

Als interner Standard dienen die Restprotonen des verwendeten Lösungsmittels ( $\text{CDCl}_3$ :  $^1\text{H}$   $\delta = 7.26$  ppm,  $^{13}\text{C}$   $\delta = 77.16$  ppm; Benzol- $d_6$ :  $^1\text{H}$   $\delta = 7.16$  ppm,  $^{13}\text{C}$   $\delta = 128.06$  ppm).<sup>[??]</sup> Die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden breitbandenkoppelt aufgenommen. Die chemische Verschiebung ( $\delta$ ) wird relativ zu Tetramethylsilan in ppm angegeben und bezieht sich jeweils auf die Mitte eines Kopplungsmusters. Die Angaben zu den Signalformen sind phänomenologisch und beschreiben somit das Erscheinungsbild des Signals im gemessenen Spektrum und nicht die theoretisch erwartete Multiplizität: s (Singulett), bs (breites Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett). Nicht aufgelöste Signalsätze werden als m (Multiplett) gekennzeichnet und deren chemische Verschiebung als Bereich angegeben. Die Kopplungskonstanten  $J$  sind in Hertz (Hz) angegeben. In Spektren von Diastereomerenmischungen sind Signale des Hauptisomers als H, C bzw. F und des Nebenisomers als H', C' bzw. F' gekennzeichnet. Dort wo sich beide Signale überlagern, ist nur das Hauptisomer vermerkt. Die Zuordnung der Signale wurde mithilfe von Korrelationsspektren (COSY, HSQC, HMBC) erstellt. Die Auswertung der Kernresonanzspektren erfolgte mit dem Programm *MestReNova Version 6.0.2-5475*.

**Infrarotspektroskopie:** Die IR-Spektren wurden in Reinsubstanz mit einem *ALPHA FT-IR* Interferometer der Firma *Bruker* aufgenommen. Die Lage der Absorptionsbanden ist in Wellenzahlen  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) angegeben; die Intensitäten mit br (breit), s (stark), m (mittel) und w (schwach).

**Hochaufgelöste Massenspektren (HRMS):** Die *Electron Impact (EI)*-, *ElectroSpray Ionisation (ESI)*-, *Atmospheric Pressure Chemical Ionisation (APCI)*- und *Field Desorption (FD)*-Massenspektren wurden von Mitarbeitern der massenspektrometrischen Abteilung an einem *AccuTOF-GCv* von *JEOL* sowie an einem *Finnigan LTQ-FT* von *Thermo Fischer Scientific* aufgenommen. Die Ionenmassen  $m/z$  sind in  $u$  angegeben.

**Schmelzpunkte:** Alle Schmelzpunkte wurden an einem MP70 der Firma *Mettler-Toledo* mit einseitig offenen Kapillaren gemessen.

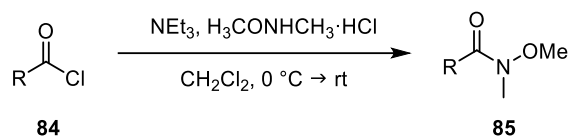
**Drehwerte:** Die Drehwerte wurden bei Raumtemperatur an einem Polarimeter des Typs *P8000-T* der Firma *Krüss* gemessen.

### 6.1.4 Sprache

Der folgende Teil der Arbeit ist in Absprache mit dem Prüfungsausschuss in englischer Sprache verfasst, um eine mögliche spätere Veröffentlichung der Ergebnisse zu vereinfachen.

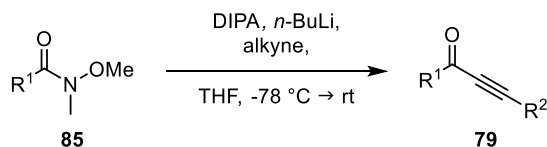
## 6.2 General Procedures (GP)

### 6.2.1 GP I: Syntheses of WEINREB Amide **85**

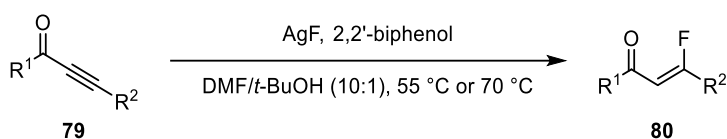


Triethylamine (2.00 eq) was added slowly at 0 °C to a suspension of *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochlorid (1.00 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.00 mL/mmol). After 15 min acid chloride **84** (1.00 eq) was added slowly at 0 °C and the reaction mixture was stirred at room temperature until TLC confirmed complete consumption of the starting material. A saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>-solution was added, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x). The combined organic phases were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered before the solvent was removed under reduced pressure. WEINREB amide **85** was used without further purification.

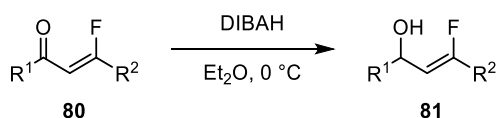
### 6.2.2 GP II: Syntheses of Ynone **79**



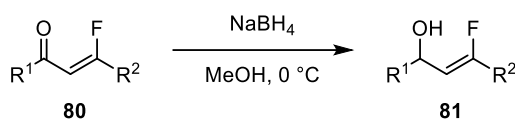
Diisopropylamine (1.30 eq) was dissolved in THF (3.00 ml/mmol) and *n*-BuLi (1.15 eq) was added at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h and cooled to -78 °C before alkyne (1.00 eq) was added. WEINREB amide **85** (1.00 eq) was added and the reaction mixture was stirred and warmed up to room temperature until TLC confirmed complete consumption of the starting material. Aqueous HCl-solution (2 M) was added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3x). The combined organic phases were washed with a saturated NaHCO<sub>3</sub>-solution and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica providing the desired ynone **79**.

6.2.3 GP III: Syntheses of (*Z*)- $\beta$ -Fluoroenone **80**

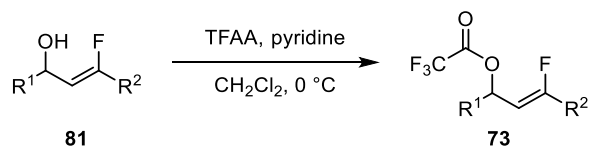
Silver(I) fluoride (3.00 eq), 2,2'-biphenol (0.45 eq) and *t*-BuOH (0.20 mL/mmol) were added successively to a solution of ynone **79** (1.00 eq) in anhydrous DMF (2.00 mL/mmol). The reaction mixture was stirred at either 55 °C or 70 °C under exclusion of light until TLC confirmed complete consumption of the starting material. The black suspension was filtered over a pad of silica and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica providing the desired (*Z*)- $\beta$ -fluoroenone **80**.

6.2.4 GP IV: Syntheses of Allylic Alcohol **81** using DIBAH

DIBAH (1.05 eq) was added slowly to a solution of (*Z*)- $\beta$ -fluoroenone **80** (1.00 eq) in anhydrous Et<sub>2</sub>O (3.00 mL/mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C until TLC confirmed complete consumption of the starting material. Aqueous HCl-solution (2 M) was added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3x). The combined organic phases were washed with a saturated NaHCO<sub>3</sub>-solution and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica providing the desired allylic alcohol **81**.

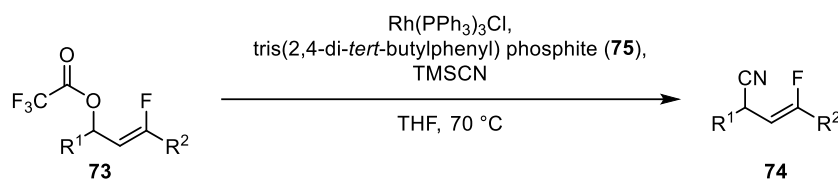
6.2.5 GP V: Syntheses of Allylic Alcohol **81** using NaBH<sub>4</sub>

NaBH<sub>4</sub> (1.20 eq) was added slowly to a solution of (*Z*)- $\beta$ -fluoroenone **80** (1.00 eq) in anhydrous MeOH at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C until TLC confirmed complete consumption of the starting material. Aqueous HCl-solution (2 M) was added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3x). The combined organic phases were washed with a saturated NaHCO<sub>3</sub>-solution and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure providing the desired allylic alcohol **81**. If not otherwise noted the resulting allylic alcohol **81** was used without further purification.

6.2.6 GP VI: Syntheses of Trifluoroacetate **73**

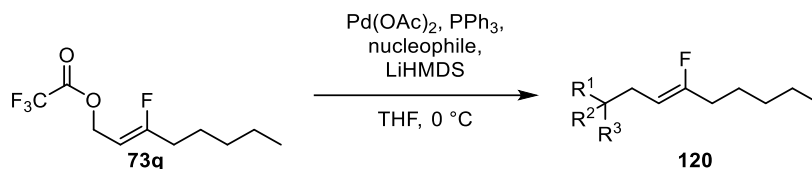
Pyridine (5.00 eq) and trifluoroacetic anhydride (2.50 eq) were added to a solution of allylic alcohol **81** (1.00 eq) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.50 mL/mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C until TLC confirmed complete consumption of the starting material. The solution was diluted with n-pentane, filtered over a short pad of silica and the filtrate was concentrated under reduced pressure. If not otherwise noted the resulting trifluoroacetate **73** was used without further purification.

## 6.2.7 GP VII: Syntheses of Nitrile 74



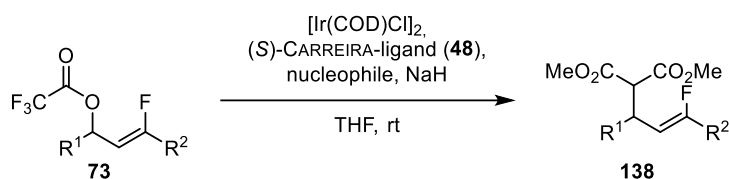
Rh(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl (0.20 eq) and tris(2,4-di-*tert*-butylphenyl) phosphite (**75**, 0.80 eq) were dissolved in anhydrous THF (3.5 mL/mmol) and stirred at 70 °C for 15 min. The solution was cooled to ambient temperature and trifluoroacetate **73** (1.00 eq) as well as TMSCN (5.00 eq) were added successively. The reaction mixture was stirred at 70 °C until TLC confirmed complete consumption of the starting material. A saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>-solution was added, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3x). The combined organic phases were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica providing the desired nitrile **74**.

## 6.2.8 GP VIII: Terminal Allylic Substitution



Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.10 eq) was added to a solution of triphenylphosphine (0.20 eq) in anhydrous THF (1.00 mL) and the resulting reaction mixture was stirred at ambient temperature for 15 min. In another flask, LiHMDS (1.10 eq) was added to a solution of nucleophile (1.10 eq) in anhydrous THF (1.00 mL) at 0 °C and the resulting reaction mixture was stirred at 0 °C for 15 min. A solution of trifluoroacetate **73q** (1.00 eq) in anhydrous THF (0.50 mL) and the nucleophile solution were added to the catalyst solution and the resulting reaction mixture was stirred at 0 °C until TLC confirmed complete consumption of the starting material. Water was added, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3x). The combined organic phases were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> or MgSO<sub>4</sub> and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica providing the desired product **120**.

## 6.2.9 GP IX: Allylic Substitution with Stabilised Nucleophiles

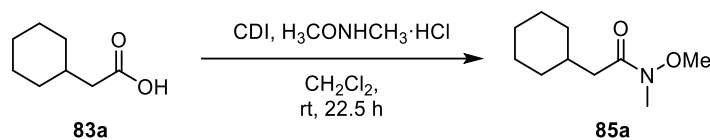


[Ir(COD)Cl]<sub>2</sub> (0.05 eq) and (*S*)-CARREIRA-ligand (**48**, 0.10 eq) were dissolved in anhydrous THF (1.00 mL) and the resulting solution was stirred at ambient temperature for 15 min. In another flask, nucleophile (2.50 eq) and anhydrous sodium hydride (2.50 eq) were dissolved in anhydrous THF (1.00 mL) and stirred at ambient temperature for 15 min. A solution of trifluoroacetate **73** (1.00 eq) in anhydrous THF (1.00 mL) and the nucleophile solution were added to the red catalyst solution and stirred at ambient temperature until TLC confirmed complete consumption of the starting material. A saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>-solution was added, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3x). The combined organic phases were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica providing the desired diester **138**.

## 6.3 Syntheses

### 6.3.1 Allylcyanation

#### 2-Cyclohexyl-*N*-methoxy-*N*-methylacetamide (**85a**)



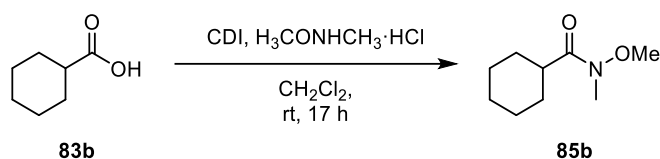
Cyclohexanecarboxylic acid ( <b>83a</b> ) [142.10]	1.00 eq	70.3 mmol	10.0 g
<i>N,O</i> -Dimethylhydroxylamine hydrochloride [97.54]	1.00 eq	70.3 mmol	6.86 g
CDI [162.15]	1.20 eq	84.4 mmol	13.7 g

CDI (13.7 g, 84.4 mmol, 1.20 eq) was added portionwise to a solution of cyclohexanecarboxylic acid (**83a**, 10.0 g, 70.3 mmol, 1.00 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 mL) and the yellowish solution was stirred at ambient temperature for 1 h. *N,O*-Dimethylhydroxylamine hydrochloride (6.86 g, 70.3 mmol, 1.00 eq) was added and the reaction mixture was stirred at ambient temperature for 22.5 h. Aqueous HCl-solution (2 M, 250 mL) was added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3x 100 mL). The combined organic phases were washed with a saturated NaHCO<sub>3</sub>-solution (100 mL) and brine (100 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1) providing 2-cyclohexyl-*N*-methoxy-*N*-methylacetamide (**85a**, 12.3 g, 66.3 mmol, 94%) as colourless oil.

**TLC**  $R_f = 0.49$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 3.67 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.17 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.29 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.9 Hz, 2H, CH<sub>Cy</sub>CH<sub>2</sub>), 1.92–1.64 (m, 6H, H<sub>Cy</sub>), 1.37–1.10 (m, 3H, H<sub>Cy</sub>), 1.07–0.88 (m, 2H, H<sub>Cy</sub>).

Analytical data is in agreement with the reported values.<sup>[115]</sup>

***N*-Methoxy-*N*-methylcyclohexanecarboxamide (85b)**

Carboxylic acid <b>83b</b> [128.17, $\rho = 1.03 \text{ g/cm}^3$ ]	1.00 eq	24.1 mmol	3.00 mL
<i>N,O</i> -Dimethylhydroxylamine hydrochloride [97.54]	1.00 eq	24.1 mmol	2.35 g
CDI [162.15]	1.20 eq	28.9 mmol	4.69 g

CDI (4.69 g, 28.9 mmol, 1.20 eq) was added portionwise to a solution of cyclohexanecarboxylic acid (**83b**, 3.00 mL, 24.1 mmol, 1.00 eq) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (70.0 mL) and the solution was stirred at ambient temperature for 1 h. *N,O*-Dimethylhydroxylamine hydrochloride (2.35 g, 24.1 mmol, 1.00 eq) was added and the reaction mixture was stirred at ambient temperature for 17 h. Aqueous HCl-solution (2 M, 250 mL) was added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x 100 mL). The combined organic phases were washed with a saturated  $\text{NaHCO}_3$ -solution (100 mL) and brine (100 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  1:1) providing *N*-Methoxy-*N*-methylcyclohexanecarboxamide (**85b**, 2.90 g, 17.0 mmol, 70%) as colourless oil.

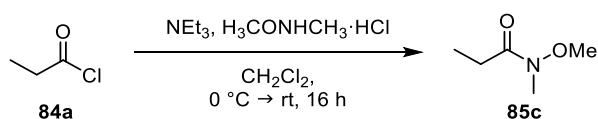
**TLC**  $R_f = 0.46$  (*n*-pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  1:1).

**$^1\text{H-NMR}$**  300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  (ppm) = 3.69 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.17 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.72–2.64 (m,  $H_{\text{Cy}}$ ), 1.83–1.67 (m, 5H,  $H_{\text{Cy}}$ ), 1.54–1.41 (m, 2H,  $H_{\text{Cy}}$ ), 1.36–1.21 (m, 2H,  $H_{\text{Cy}}$ ).

Analytical data is in agreement with the reported values.<sup>[115]</sup>

## Experimenteller Teil

### *N*-Methoxy-*N*-methylpropionamide (**85c**)



Propionyl chloride ( <b>84a</b> ) [ $92.52, \rho = 1.06 \text{ g/cm}^3$ ]	1.00 eq	172 mmol	15.0 mL
<i>N,O</i> -Dimethylhydroxylamine hydrochloride [ $97.54$ ]	1.00 eq	172 mmol	16.8 g
Triethylamine [ $101.19, \rho = 0.73 \text{ g/cm}^3$ ]	2.00 eq	344 mmol	47.9 mL

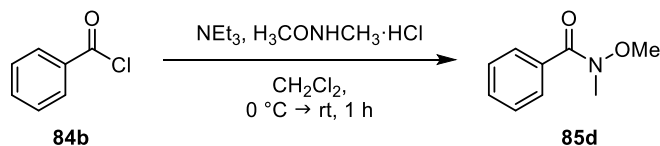
*N*-Methoxy-*N*-methylpropionamide (**85c**) was synthesised according to **GP I** using propionyl chloride (**84a**, 15.0 mL, 172 mmol, 1.00 eq), *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (16.8 g, 172 mmol, 1.00 eq) and triethylamine (47.9 mL, 344 mmol, 2.00 eq) in anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 mL). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 16 h. Since the product evaporated during removal of the solvent, *N*-Methoxy-*N*-methylpropionamide (**85c**, 18.0 g, 153 mmol, 89%) was isolated as colourless oil by distillation.

**TLC**  $R_f = 0.61$  ( $\text{Et}_2\text{O}$ ).

**$^1\text{H-NMR}$**  250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  (ppm) = 3.67 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.17 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.44 (q,  $^3J = 7.5 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.13 (t,  $^3J = 7.5 \text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ).

Analytical data is in agreement with the reported values.<sup>[164]</sup>

### *N*-Methoxy-*N*-methylbenzamide (**85d**)



Benzoyl chloride ( <b>84b</b> ) [ $140.57, \rho = 1.21 \text{ g/cm}^3$ ]	1.00 eq	86.1 mmol	10.0 mL
<i>N,O</i> -Dimethylhydroxylamine hydrochloride [ $97.54$ ]	1.00 eq	86.1 mmol	8.40 g
Triethylamine [ $101.19, \rho = 0.73 \text{ g/cm}^3$ ]	2.00 eq	172 mmol	24.0 mL

## Experimenteller Teil

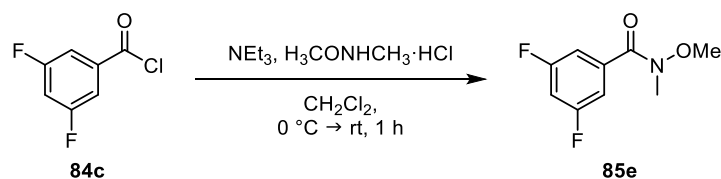
*N*-Methoxy-*N*-methylbenzamide (**85d**) was synthesised according to **GPI** using benzoyl chloride (**84b**, 10.0 mL, 86.1 mmol, 1.00 eq), *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (8.40 g, 86.1 mmol, 1.00 eq) and triethylamine (24.0 mL, 172 mmol, 2.00 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 1.0 h. *N*-Methoxy-*N*-methylbenzamide (**85d**, 13.3 g, 80.4 mmol, 93%) was obtained as yellowish oil.

**TLC**  $R_f = 0.34$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 250 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 7.70–7.65 (m, 2H, *H*<sub>Arom</sub>), 7.46–7.36 (m, 3H, *H*<sub>Arom</sub>), 3.55 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.36 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>).

Analytical data is in agreement with the reported values.<sup>[165]</sup>

### 3,5-Difluoro-*N*-methoxy-*N*-methylbenzamide (**85e**)



Acid chloride <b>84c</b> [176.55, $\rho = 1.41$ g/cm <sup>3</sup> ]	1.00 eq	79.9 mmol	10.0 mL
<i>N,O</i> -Dimethylhydroxylamine hydrochloride [97.54]	1.05 eq	83.9 mmol	8.18 g
Triethylamine [101.19, $\rho = 0.73$ g/cm <sup>3</sup> ]	2.00 eq	160 mmol	22.3 mL

3,5-Difluoro-*N*-methoxy-*N*-methylbenzamide (**85e**) was synthesised according to **GPI** using 3,5-difluorobenzoyl chloride (**84c**, 10.0 mL, 79.9 mmol, 1.00 eq), *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (8.18 g, 83.9 mmol, 1.05 eq) and triethylamine (22.3 mL, 160 mmol, 2.00 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 1 h. 3,5-Difluoro-*N*-methoxy-*N*-methylbenzamide (**85e**, 15.9 g, 78.9 mmol, 99%) was obtained as orange oil.

**TLC**  $R_f = 0.30$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1).

## Experimenteller Teil

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 7.28–7.20 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 6.91 (tt,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^4J = 2.4$  Hz, 1H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 3.56 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.36 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>).

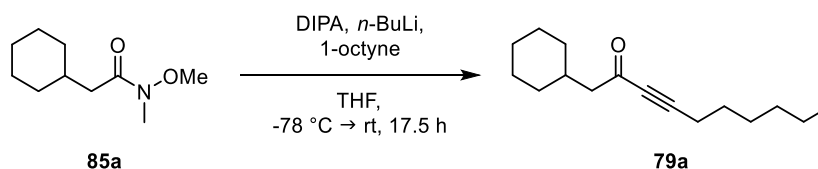
**<sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 167.2 (CO), 162.6 (dd,  $^1J = 249.5$  Hz,  $^3J = 12.1$  Hz, 2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 137.0 (t,  $^3J = 9.1$  Hz,  $C_{\text{Arom}}$ ), 111.9–111.6 (m, 2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 106.2 (t,  $^2J = 25.2$  Hz,  $C_{\text{Arom}}$ ), 61.5 (OCH<sub>3</sub>), 33.6 (NCH<sub>3</sub>).

**<sup>19</sup>F-NMR** 235 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = -109.1 (2F,  $F_{\text{Arom}}$ ).

**HRMS** EI+;  $m/z$  calc. for C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>F<sub>2</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 206.06013, found: 206.05926.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu} = 3076$  (w), 2975 (w), 2939 (w), 1727 (w), 1649 (w), 1621 (w), 1590 (s), 1479 (w), 1436 (s), 1414 (w), 1380 (m), 1306 (m), 1222 (w), 1183 (w), 1119 (s), 1076 (w), 985 (s), 939 (m), 868 (m), 811 (s), 745 (m), 655 (m), 605 (w), 534 (w), 510 (m), 467 (m), 426 (w) cm<sup>-1</sup>.

### 1-Cyclohexyldec-3-yn-2-one (79a)



WEINREB amide <b>85a</b> [185.27]	1.00 eq	18.1 mmol	3.36 g
1-Octyne [110.20, $\rho = 0.75$ g/cm <sup>3</sup> ]	1.00 eq	18.1 mmol	2.68 mL
<i>n</i> -BuLi [64.05, 2.5 M in hexane]	1.15 eq	20.9 mmol	8.35 mL
DIPA [101.19, $\rho = 0.72$ g/cm <sup>3</sup> ]	1.30 eq	23.6 mmol	3.32 mL

1-Cyclohexyldec-3-yn-2-one (**79a**) was synthesised according to **GP II** using WEINREB amide **85a** (3.36 g, 18.1 mmol, 1.00 eq), 1-octyne (2.68 mL, 18.1 mmol, 1.00 eq), *n*-BuLi (8.35 mL, 20.9 mmol, 1.15 eq) and DIPA (3.32 mL, 23.6 mmol, 1.30 eq) in anhydr. THF (100 mL). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 17.5 h. Purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 10:1) provided 1-cyclohexyldec-3-yn-2-one (**79a**, 3.44 g, 14.7 mmol, 81%) as colourless oil.

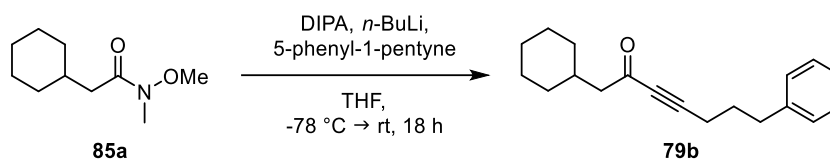
## Experimenteller Teil

**TLC**  $R_f = 0.59$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 10:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 2.41–2.33 (m, 4H, CH<sub>Cy</sub>CH<sub>2</sub>, CCH<sub>2</sub>), 2.02–1.85 (m, 1H, H<sub>Cy</sub>), 1.76–1.52 (m, 7H, H<sub>Cy</sub>, H<sub>Aliph</sub>), 1.47–1.10 (m, 9H, H<sub>Cy</sub>, H<sub>Aliph</sub>), 1.03–0.87 (m, 5H, H<sub>Aliph</sub>, CH<sub>3</sub>).

Analytical data is in agreement with the reported values.<sup>[115]</sup>

### 1-Cyclohexyl-7-phenylhept-3-yn-2-one (79b)



WEINREB amide <b>85a</b> [185.27]	1.00 eq	0.69 mmol	129 mg
5-phenyl-1-pentyne [144.21, $\rho = 0.95$ g/cm <sup>3</sup> ]	1.00 eq	0.69 mmol	105 $\mu$ L
<i>n</i> -BuLi [64.05, 2.5 M in hexane]	1.15 eq	0.80 mmol	0.32 mL
DIPA [101.19, $\rho = 0.72$ g/cm <sup>3</sup> ]	1.30 eq	0.90 mmol	127 $\mu$ L

1-Cyclohexyl-7-phenylhept-3-yn-2-one (**79b**) was synthesised according to **GP II** using WEINREB amide **85a** (129 mg, 0.69 mmol, 1.00 eq), 5-phenyl-1-pentyne (105  $\mu$ L, 0.69 mmol, 1.00 eq), *n*-BuLi (0.32 mL, 0.80 mmol, 1.15 eq) and DIPA (127  $\mu$ L, 0.90 mmol, 1.30 eq) in anhydr. THF (1.50 mL). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 18 h. Purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 10:1) provided 1-cyclohexyl-7-phenylhept-3-yn-2-one (**79b**, 197 mg, 0.69 mmol, quant.) as yellowish oil.

**TLC**  $R_f = 0.59$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 10:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 7.33–7.28 (m, 2H, H<sub>Arom</sub>), 7.23–7.17 (m, 3H, H<sub>Arom</sub>), 2.74 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>Ar</sub>), 2.43–2.35 (m, 4H, CH<sub>Cy</sub>CH<sub>2</sub>, CCH<sub>2</sub>), 2.01–1.86 (m, 3H, H<sub>Cy</sub>, H<sub>Aliph</sub>), 1.77–1.63 (m, 5H, H<sub>Cy</sub>), 1.36–1.07 (m, 3H, H<sub>Cy</sub>), 1.03–0.90 (m, 2H, H<sub>Cy</sub>).

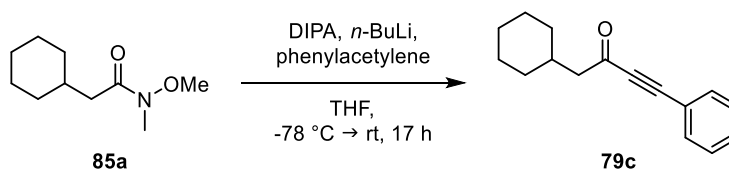
## Experimenteller Teil

**<sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 188.2 (CO), 141.0 (C<sub>Arom</sub>), 128.6 (4C, C<sub>Arom</sub>), 126.3 (C<sub>Arom</sub>), 93.5 (CCH<sub>2</sub>), 81.8 (COC), 53.4 (CH<sub>Cy</sub>CH<sub>2</sub>), 34.9 (CH<sub>2</sub>C<sub>Arom</sub>), 34.6 (C<sub>Cy</sub>), 33.2 (2C, C<sub>Cy</sub>), 29.4 (C<sub>Aliph</sub>), 26.3 (C<sub>Cy</sub>), 26.2 (2C, C<sub>Cy</sub>), 18.4 (CCH<sub>2</sub>).

**HRMS** ESI+;  $m/z$  calc. for C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>ONa [M+Na]<sup>+</sup>: 291.1719, found: 291.1720.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 3062 (w), 3027 (w), 2922 (s), 2851 (w), 2209 (m), 1667 (s), 1603 (w), 1495 (w), 1449 (m), 1425 (w), 1401 (w), 1350 (w), 1327 (w), 1283 (w), 1254 (w), 1233 (w), 1175 (w), 1154 (m), 1111 (w), 1079 (w), 1050 (w), 1010 (w), 953 (w), 933 (w), 910 (w), 846 (w), 799 (w), 743 (m), 698 (s), 598 (w), 561 (w), 488 (w) cm<sup>-1</sup>.

### 1-Cyclohexyl-4-phenylbut-3-yn-2-one (79c)



WEINREB amide <b>85a</b> [185.27]	1.00 eq	29.4 mmol	5.44 g
Phenylacetylene [101.13, $\rho = 0.93$ g/cm <sup>3</sup> ]	1.00 eq	29.4 mmol	3.23 mL
<i>n</i> -BuLi [64.05, 2.5 M in hexane]	1.15 eq	33.8 mmol	13.5 mL
DIPA [101.19, $\rho = 0.72$ g/cm <sup>3</sup> ]	1.30 eq	38.2 mmol	5.37 mL

1-Cyclohexyl-4-phenylbut-3-yn-2-one (**79c**) was synthesised according to **GP II** using WEINREB amide **85a** (5.44 g, 29.4 mmol, 1.00 eq), phenylacetylene (3.23 mL, 29.4 mmol, 1.00 eq), *n*-BuLi (13.5 mL, 33.8 mmol, 1.15 eq) and DIPA (5.37 mL, 38.2 mmol, 1.30 eq) in anhydr. THF (200 mL). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 17 h. Purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 10:1) provided 1-cyclohexyl-4-phenylbut-3-yn-2-one (**79c**, 5.90 g, 26.1 mmol, 89%) as yellow oil.

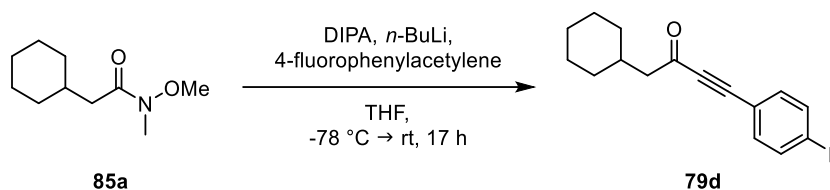
**TLC**  $R_f = 0.78$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 10:1).

## Experimenteller Teil

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 7.60–7.56 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 7.49–7.35 (m, 3H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 2.54 (d,  $^3J = 7.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ), 2.09–1.95 (m, 1H,  $H_{\text{Cy}}$ ), 1.83–1.63 (m, 5H,  $H_{\text{Cy}}$ ), 1.39–0.95 (m, 5H,  $H_{\text{Cy}}$ ).

Analytical data is in agreement with the reported values.<sup>[166]</sup>

### 1-Cyclohexyl-4-(4-fluorophenyl)but-3-yn-2-one (79d)



WEINREB amide <b>85a</b> [185.27]	1.00 eq	33.3 mmol	6.17 g
4-Fluorophenylacetylene [120.12, $\rho = 1.05$ g/cm <sup>3</sup> ]	1.00 eq	33.3 mmol	3.82 mL
<i>n</i> -BuLi [64.05, 2.5 M in hexane]	1.15 eq	38.3 mmol	15.3 mL
DIPA [101.19, $\rho = 0.72$ g/cm <sup>3</sup> ]	1.30 eq	43.3 mmol	6.08 mL

1-Cyclohexyl-4-(4-fluorophenyl)but-3-yn-2-one (**79d**) was synthesised according to **GP II** using WEINREB amide **85a** (6.17 g, 33.3 mmol, 1.00 eq), 4-fluorophenylacetylene (3.82 mL, 33.3 mmol, 1.00 eq), *n*-BuLi (15.3 mL, 38.3 mmol, 1.15 eq) and DIPA (6.08 mL, 43.3 mmol, 1.30 eq) in anhydr. THF (200 mL). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 17 h. Purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 10:1  $\rightarrow$  5:1) provided 1-cyclohexyl-4-(4-fluorophenyl)but-3-yn-2-one (**79d**, 7.38 g, 30.2 mmol, 91%) as yellow oil.

**TLC**  $R_f = 0.65$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 10:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 7.61–7.54 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 7.12–7.04 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 2.53 (d,  $^3J = 7.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ), 2.07–1.93 (m, 1H,  $H_{\text{Cy}}$ ), 1.82–1.63 (m, 5H,  $H_{\text{Cy}}$ ), 1.38–0.94 (m, 5H,  $H_{\text{Cy}}$ ).

**<sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 187.9 (CO), 164.1 (d,  $^1J = 253.6$  Hz,  $C_{\text{Arom}}$ ), 135.4 (d,  $^3J = 8.9$  Hz, 2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 116.4–116.1 (m, 3C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 89.4 ( $\text{CC}_{\text{Arom}}$ ), 88.3 (COC), 53.3 ( $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ), 34.6 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 33.2 (2C,  $C_{\text{Cy}}$ ), 26.3 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 26.2 (2C,  $C_{\text{Cy}}$ ).

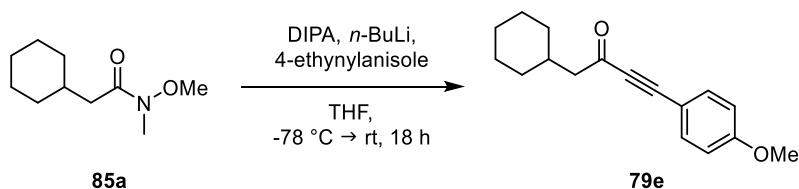
## Experimenteller Teil

**<sup>19</sup>F-NMR** 235 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -106.5 ( $F_{\text{Arom}}$ ).

**HRMS** EI+;  $m/z$  calc. for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>FO [M]<sup>+</sup>: 244.12634, found: 244.12692.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 2923 (m), 2851 (w), 2201 (s), 1665 (s), 1598 (m), 1504 (s), 1448 (w), 1402 (w), 1374 (w), 1353 (w), 1290 (w), 1231 (s), 1173 (w), 1154 (m), 1132 (w), 1094 (w), 1061 (s), 1015 (w), 965 (w), 936 (w), 896 (w), 837 (s), 811 (w), 799 (w), 708 (w), 649 (w), 595 (w), 575 (w), 535 (m), 511 (w), 467 (w) cm<sup>-1</sup>.

### 1-Cyclohexyl-4-(4-methoxyphenyl)but-3-yn-2-one (79e)



WEINREB amide <b>85a</b> [185.27]	1.00 eq	37.8 mmol	7.01 g
4-Ethynylanisole [132.16, $\rho = 1.02$ g/cm <sup>3</sup> ]	1.00 eq	37.8 mmol	4.91 mL
<i>n</i> -BuLi [64.05, 2.5 M in hexane]	1.15 eq	43.5 mmol	17.4 mL
DIPA [101.19, $\rho = 0.72$ g/cm <sup>3</sup> ]	1.30 eq	49.2 mmol	6.91 mL

1-Cyclohexyl-4-(4-methoxyphenyl)but-3-yn-2-one (**79e**) was synthesised according to **GP II** using WEINREB amide **85a** (7.01 g, 37.8 mmol, 1.00 eq), 4-ethynylanisole (4.91 mL, 37.8 mmol, 1.00 eq), *n*-BuLi (17.4 mL, 43.5 mmol, 1.15 eq) and DIPA (6.91 mL, 49.2 mmol, 1.30 eq) in anhydr. THF (300 mL). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 18 h. Purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 10:1  $\rightarrow$  5:1) provided 1-cyclohexyl-4-(4-methoxyphenyl)but-3-yn-2-one (**79e**, 7.91 g, 30.8 mmol, 82%) as yellow oil.

**TLC**  $R_f = 0.28$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 10:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 7.54–7.50 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 6.92–6.87 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.51 (d, <sup>3</sup> $J = 7.0$  Hz, 2H, CH<sub>Cy</sub>CH<sub>2</sub>), 2.07–1.93 (m, 1H,  $H_{\text{Cy}}$ ), 1.82–1.63 (m, 5H,  $H_{\text{Cy}}$ ), 1.38–0.92 (m, 5H,  $H_{\text{Cy}}$ ).

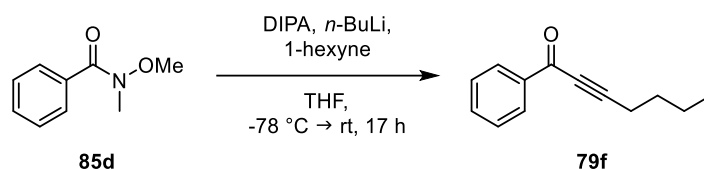
## Experimenteller Teil

**<sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 188.0 (CO), 161.7 (C<sub>Arom</sub>), 135.2 (2C, C<sub>Arom</sub>), 114.5 (2C, C<sub>Arom</sub>), 112.1 (C<sub>Arom</sub>), 91.6 (CC<sub>Arom</sub>), 88.3 (COC), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 53.2 (CH<sub>Cy</sub>CH<sub>2</sub>), 34.7 (C<sub>Cy</sub>), 33.2 (2C, C<sub>Cy</sub>), 26.3 (C<sub>Cy</sub>), 26.2 (2C, C<sub>Cy</sub>).

**HRMS** ESI+;  $m/z$  calc. for C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 257.1536, found: 257.1543.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 2922 (m), 2848 (w), 2191 (s), 1659 (s), 1601 (s), 1568 (w), 1507 (s), 1445 (m), 1402 (w), 1352 (w), 1287 (w), 1250 (s), 1204 (w), 1169 (m), 1101 (w), 1061 (s), 1027 (w), 965 (w), 935 (w), 912 (w), 832 (s), 804 (w), 782 (w), 732 (w), 704 (w), 641 (w), 581 (w), 540 (m), 497 (w) cm<sup>-1</sup>.

### 1-Phenylhept-2-yn-1-one (79f)



WEINREB amide <b>85d</b> [165.19]	1.00 eq	30.4 mmol	5.03 g
1-Hexyne [82.14, $\rho = 0.72$ g/cm <sup>3</sup> ]	1.00 eq	30.4 mmol	3.49 mL
<i>n</i> -BuLi [64.05, 2.5 M in hexane]	1.15 eq	35.0 mmol	14.0 mL
DIPA [101.19, $\rho = 0.72$ g/cm <sup>3</sup> ]	1.30 eq	39.6 mmol	5.56 mL

1-Phenylhept-2-yn-1-one (**79f**) was synthesised according to **GP II** using WEINREB amide **85d** (5.03 g, 30.4 mmol, 1.00 eq), 1-hexyne (3.49 mL, 30.4 mmol, 1.00 eq), *n*-BuLi (14.0 mL, 35.0 mmol, 1.15 eq) and DIPA (5.56 mL, 39.6 mmol, 1.30 eq) in anhydr. THF (100 mL). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 17 h. Purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1) provided 1-phenylhept-2-yn-1-one (**79f**, 4.08 g, 21.9 mmol, 72%) as yellow oil.

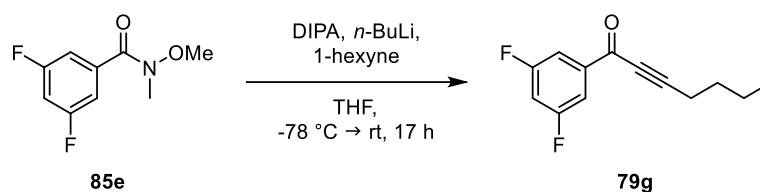
**TLC**  $R_f = 0.51$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 10:1).

## Experimenteller Teil

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 8.16–8.12 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 7.63–7.57 (m, 1H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 7.51–7.46 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 2.51 (t,  $^3J = 7.0$  Hz, 2H, CCH<sub>2</sub>), 1.72–1.62 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.57–1.45 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.97 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

Analytical data is in agreement with the reported values.<sup>[167]</sup>

### 1-(3,5-Difluorophenyl)hept-2-yn-1-one (79g)



WEINREB amide <b>85e</b> [201.17]	1.00 eq	18.3 mmol	3.67 g
1-Hexyne [82.14, $\rho = 0.72$ g/cm <sup>3</sup> ]	1.00 eq	18.3 mmol	2.10 mL
<i>n</i> -BuLi [64.05, 2.5 M in hexane]	1.15 eq	21.0 mmol	8.40 mL
DIPA [101.19, $\rho = 0.72$ g/cm <sup>3</sup> ]	1.30 eq	23.7 mmol	3.34 mL

1-(3,5-Difluorophenyl)hept-2-yn-1-one (**79g**) was synthesised according to **GP II** using WEINREB amide **85e** (3.67 g, 18.3 mmol, 1.00 eq), 1-hexyne (2.10 mL, 18.3 mmol, 1.00 eq), *n*-BuLi (8.40 mL, 21.0 mmol, 1.15 eq) and DIPA (3.34 mL, 23.7 mmol, 1.30 eq) in anhydr. THF (100 mL). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 17 h. 1-(3,5-Difluorophenyl)hept-2-yn-1-one (**79g**, 4.06 g, 18.3 mmol, quant.) was obtained as yellow oil and used without further purification.

**TLC**  $R_f = 0.90$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 7.67–7.59 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 7.04 (tt,  $^3J = 8.4$  Hz,  $^4J = 2.4$  Hz, 1H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 2.52 (t,  $^3J = 7.1$  Hz, 2H, CCH<sub>2</sub>), 1.72–1.62 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.56–1.44 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.97 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 175.5–175.4 (m, CO), 164.8–161.3 (m, 2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 140.0 (t,  $^3J = 8.1$  Hz,  $C_{\text{Arom}}$ ), 112.6–112.2 (m, 2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 109.2 (t,  $^2J = 25.6$  Hz,

## Experimenteller Teil

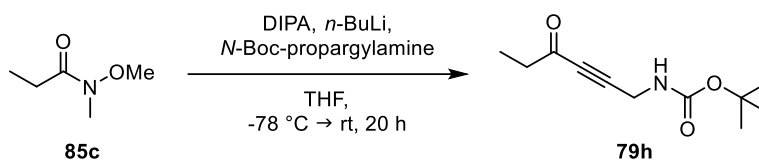
$C_{\text{Arom}}$ , 98.5 (CCH<sub>2</sub>), 79.2 (COCC), 29.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 19.1 (CCH<sub>2</sub>), 13.6 (CH<sub>3</sub>).

**<sup>19</sup>F-NMR** 235 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = -108.1 (2F,  $F_{\text{Arom}}$ ).

**HRMS** FD+;  $m/z$  calc. for C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>O [M]<sup>+</sup>: 222.08562, found: 222.08399.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 3091 (w), 2961 (w), 2935 (w), 2872 (w), 2297 (w), 2216 (m), 1653 (m), 1591 (s), 1442 (m), 1381 (w), 1317 (s), 1252 (w), 1220 (w), 1205 (m), 1122 (s), 985 (m), 872 (m), 817 (w), 795 (m), 744 (s), 660 (w), 636 (w), 571 (w), 537 (w), 508 (w) cm<sup>-1</sup>.

### *tert*-Butyl (4-oxohex-2-yn-1-yl)carbamate (**79h**)



WEINREB amide <b>85c</b> [117.15]	1.05 eq	33.8 mmol	3.96 g
<i>N</i> -Boc-propargylamine [155.19]	1.00 eq	32.2 mmol	5.00 g
<i>n</i> -BuLi [64.05, 2.5 M in hexane]	2.10 eq	67.7 mmol	27.1 mL
DIPA [101.19, $\rho = 0.72$ g/cm <sup>3</sup> ]	2.30 eq	74.1 mmol	10.4 mL

*tert*-Butyl (4-oxohex-2-yn-1-yl)carbamate (**79h**) was synthesised according **GP II** using WEINREB amide **85c** (3.96 g, 33.8 mmol, 1.05 eq), *N*-Boc-propargylamine (5.00 g, 32.2 mmol, 1.00 eq), *n*-BuLi (27.1 mL, 67.7 mmol, 2.10 eq) and DIPA (10.4 mL, 74.1 mmol, 2.30 eq) in anhydr. THF (200 mL). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 20 h. Purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 2:1) provided *tert*-butyl (4-oxohex-2-yn-1-yl)carbamate (**79h**, 5.23 g, 24.7 mmol, 77%) as yellow oil.

**TLC**  $R_f = 0.52$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1).

## Experimenteller Teil

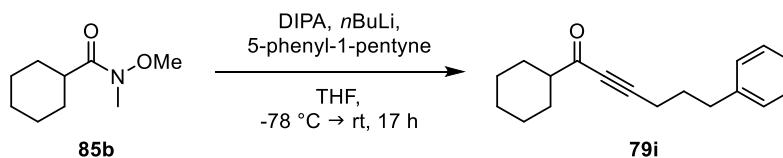
**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 4.78 (bs, 1H, NH), 4.09 (d, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 2.57 (q, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.45 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.13 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** 63 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 188.2 (CO), 155.2 (NCO), 88.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.9 (COC), 80.5 (CCH<sub>2</sub>), 38.7 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>NH), 28.4 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 7.9 (CH<sub>3</sub>).

**HRMS** ESI+; *m/z* calc. for C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 234.1101, found: 234.1101.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 3318 (m), 2975 (w), 2941 (w), 2911 (w), 2213 (w), 1676 (s), 1532 (m), 1453 (w), 1415 (w), 1392 (w), 1366 (w), 1348 (m), 1276 (m), 1249 (w), 1164 (s), 1139 (w), 1069 (w), 1044 (w), 1029 (w), 918 (m), 852 (m), 797 (w), 779 (w), 764 (w), 718 (w), 649 (m), 545 (w), 486 (w), 461 (w), 434 (w), 416 (w) cm<sup>-1</sup>.

### 1-Cyclohexyl-6-phenylhex-2-yn-1-one (79i)



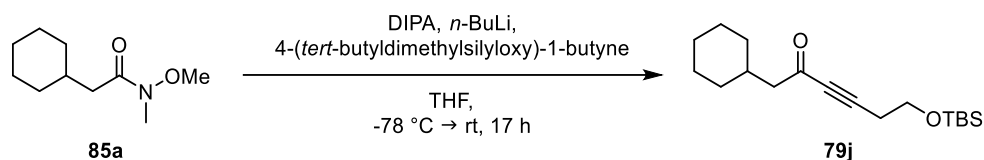
WEINREB amide <b>85b</b> [171.24]	1.00 eq	16.9 mmol	2.90 g
5-Phenyl-1-pentyne [144.21, $\rho = 0.95$ g/cm <sup>3</sup> ]	1.00 eq	16.9 mmol	2.57 mL
<i>n</i> -BuLi [64.05, 2.5 M in hexane]	1.15 eq	19.5 mmol	7.79 mL
DIPA [101.19, $\rho = 0.72$ g/cm <sup>3</sup> ]	1.30 eq	22.0 mmol	3.09 mL

1-Cyclohexyl-6-phenylhex-2-yn-1-one (**79i**) was synthesised according to **GP II** using WEINREB amide **85b** (2.90 g, 16.9 mmol, 1.00 eq), 5-phenyl-1-pentyne (2.57 mL, 16.9 mmol, 1.00 eq), *n*-BuLi (7.79 mL, 19.5 mmol, 1.15 eq) and DIPA (3.09 mL, 22.0 mmol, 1.30 eq) in anhydr. THF (100 mL). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 17 h. Purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 10:1) provided 1-cyclohexyl-6-phenylhex-2-yn-1-one (**79i**, 3.48 g, 13.7 mmol, 81%) as yellow oil.

## Experimenteller Teil

- TLC**  $R_f = 0.53$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 10:1).
- <sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 7.32–7.25 (m, 2H, *H*<sub>Arom</sub>), 7.23–7.17 (m, 3H, *H*<sub>Arom</sub>), 2.74 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>Ar</sub>), 2.42–2.32 (m, 3H, *H*<sub>Cy</sub>, CCH<sub>2</sub>), 2.02–1.86 (m, 4H, *H*<sub>Cy</sub>, *H*<sub>Aliph</sub>), 1.82–1.75 (m, 2H, *H*<sub>Cy</sub>), 1.69–1.61 (m, 1H, *H*<sub>Cy</sub>), 1.51–1.13 (m, 5H, *H*<sub>Cy</sub>).
- <sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 191.7 (CO), 141.0 (*C*<sub>Arom</sub>), 128.6 (4C, *C*<sub>Arom</sub>), 126.3 (*C*<sub>Arom</sub>), 94.3 (CCH<sub>2</sub>), 80.7 (COC), 52.4 (*C*<sub>Cy</sub>), 34.9 (CH<sub>2</sub>C<sub>Arom</sub>), 29.5 (*C*<sub>Aliph</sub>), 28.4 (2C, *C*<sub>Cy</sub>), 26.0 (*C*<sub>Cy</sub>), 25.5 (2C, *C*<sub>Cy</sub>), 18.5 (CCH<sub>2</sub>).
- HRMS** ESI+; *m/z* calc. for C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 255.1743, found: 255.1754.
- FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 3062 (w), 3026 (w), 2928 (m), 2854 (w), 2210 (m), 1664 (s), 1603 (w), 1495 (w), 1449 (m), 1328 (w), 1307 (w), 1289 (w), 1242 (w), 1215 (w), 1191 (w), 1164 (m), 1127 (w), 1079 (w), 1029 (w), 985 (w), 962 (w), 922 (w), 893 (w), 860 (w), 807 (w), 779 (w), 745 (m), 698 (s), 602 (w), 567 (w), 533 (w), 486 (w) cm<sup>-1</sup>.

### 6-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-cyclohexylhex-3-yn-2-one (79j)



WEINREB amide <b>85a</b> [185.27]	1.00 eq	24.2 mmol	4.49 g
4-TBS-1-butyne [184.36, $\rho = 0.89$ g/cm <sup>3</sup> ]	1.00 eq	24.2 mmol	5.00 mL
<i>n</i> -BuLi [64.05, 2.5 M in hexane]	1.15 eq	27.9 mmol	11.1 mL
DIPA [101.19, $\rho = 0.72$ g/cm <sup>3</sup> ]	1.30 eq	31.5 mmol	4.43 mL

6-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-cyclohexylhex-3-yn-2-one (**79j**) was synthesised according to **GP II** using WEINREB amide **85a** (4.49 g, 24.2 mmol, 1.00 eq), 4-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-butyne (5.00 mL, 24.2 mmol, 1.00 eq), *n*-BuLi (11.1 mL, 27.9 mmol, 1.15 eq) and DIPA (4.43 mL, 31.5 mmol, 1.30 eq) in anhydr. THF (200 mL). The reaction mixture was

## Experimenteller Teil

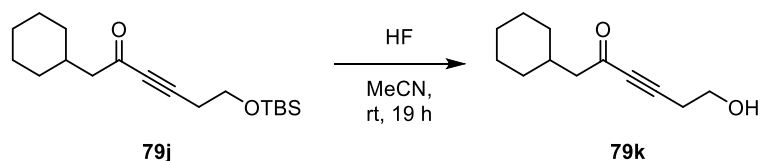
stirred at ambient temperature for 17 h. Purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 20:1) provided 6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-1-cyclohexylhex-3-yn-2-one (**79j**, 5.69 g, 24.3 mmol, quant.) as yellowish oil.

**TLC**  $R_f = 0.65$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 10:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 250 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 3.78 (t, <sup>3</sup>*J* = 6.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OSi), 2.57 (t, <sup>3</sup>*J* = 6.8 Hz, 2H, CCH<sub>2</sub>), 2.40 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.9 Hz, 2H, CH<sub>Cy</sub>CH<sub>2</sub>), 2.00–1.85 (m, 1H, H<sub>Cy</sub>), 1.73–1.61 (m, 5H, H<sub>Cy</sub>), 1.36–1.11 (m, 3H, H<sub>Cy</sub>), 1.03–0.88 (m, 11H, H<sub>Cy</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.08 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

Analytical data is in agreement with the reported values.<sup>[115]</sup>

### 1-Cyclohexyl-6-hydroxyhex-3-yn-2-one (**79k**)



Ynone <b>79j</b> [308.54]	1.00 eq	19.7 mmol	6.08 g
HF [20.01, 48% in water, $\rho = 1.12 \text{ g/cm}^3$ ]	10.0 eq	197 mmol	7.14 mL

Hydrofluoric acid (7.14 mL, 197 mmol, 10.0 eq) was added to a solution of ynone **79j** (6.08 g, 19.7 mmol, 1.00 eq) in acetonitrile (180 mL) and the reaction mixture was stirred at ambient temperature for 19 h. A saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>-solution (150 mL) was added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3x 100 mL). The combined organic phases were washed with brine (100 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1) providing 1-cyclohexyl-6-hydroxyhex-3-yn-2-one (**79k**, 3.77 g, 19.4 mmol, 99%) as colourless oil.

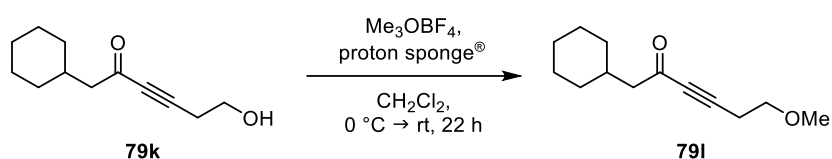
**TLC**  $R_f = 0.33$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1).

## Experimenteller Teil

**<sup>1</sup>H-NMR** 250 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 3.81 (q, <sup>3</sup>*J* = 6.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.64 (t, <sup>3</sup>*J* = 6.3 Hz, 2H, CCH<sub>2</sub>), 2.42 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.9 Hz, 2H, CH<sub>Cy</sub>CH<sub>2</sub>), 2.00–1.85 (m, 2H, H<sub>Cy</sub>, OH), 1.75–1.61 (m, 5H, H<sub>Cy</sub>), 1.36–1.11 (m, 3H, H<sub>Cy</sub>), 1.08–0.88 (m, 2H, H<sub>Cy</sub>).

Analytical data is in agreement with the reported values.<sup>[115]</sup>

### 1-Cyclohexyl-6-methoxyhex-3-yn-2-one (**79l**)



Ynone <b>79k</b> [194.27]	1.00 eq	17.0 mmol	3.30 g
Me <sub>3</sub> OBF <sub>4</sub> [147.91]	2.00 eq	34.0 mmol	5.03 g
Proton sponge <sup>®</sup> [214.31]	2.00 eq	34.0 mmol	7.28 g

Proton sponge<sup>®</sup> (7.28 g, 34.0 mmol, 2.00 eq) was added to a suspension of Me<sub>3</sub>OBF<sub>4</sub> (5.03 g, 34.0 mmol, 2.00 eq) in anhydr. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL). The suspension was cooled to 0 °C and ynone **79k** (3.30 g, 17.0 mmol, 1.00 eq) was added. The reaction mixture was stirred for 22 h while it was warmed up to ambient temperature. A saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>-solution (100 mL) was added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x 100 mL). The combined organic phases were washed with brine (100 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 8:1) providing 1-cyclohexyl-6-methoxyhex-3-yn-2-one (**79l**, 1.04 g, 5.33 mmol, 31%) as yellowish oil

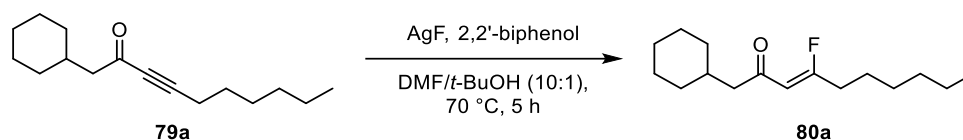
**TLC**  $R_f = 0.65$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1).

## Experimenteller Teil

**<sup>1</sup>H-NMR** 250 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 3.55 (t, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.38 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.63 (t, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 2H, CCH<sub>2</sub>), 2.41 (d, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 2H, CH<sub>Cy</sub>CH<sub>2</sub>), 2.00–1.81 (m, 1H, H<sub>Cy</sub>), 1.73–1.63 (m, 5H, H<sub>Cy</sub>), 1.37–1.10 (m, 3H, H<sub>Cy</sub>), 1.06–0.87 (m, 2H, H<sub>Cy</sub>).

Analytical data is in agreement with the reported values.<sup>[115]</sup>

### (Z)-1-Cyclohexyl-4-fluorodec-3-en-2-one (80a)



Ynone <b>79a</b> [234.38]	1.00 eq	8.53 mmol	2.00 g
2,2'-Biphenol [186.21]	0.45 eq	3.84 mmol	0.72 g
Silver(I) fluoride [126.87]	3.00 eq	25.6 mmol	3.25 g

(Z)-1-Cyclohexyl-4-fluorodec-3-en-2-one (**80a**) was synthesised according to **GP III** using ynone **79a** (2.00 g, 8.53 mmol, 1.00 eq), 2,2'-biphenol (0.72 g, 3.84 mmol, 0.45 eq) and silver(I) fluoride (3.25 g, 25.6 mmol, 3.00 eq) in anhydr. DMF (20.0 mL) and *tert*-butanol (2.00 mL). The reaction mixture was stirred at 70 °C for 5 h. Purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 10:1) provided (Z)-1-cyclohexyl-4-fluorodec-3-en-2-one (**80a**, 1.34 g, 5.28 mmol, 62%, *Z/E* = 4.6:1) as yellow oil.

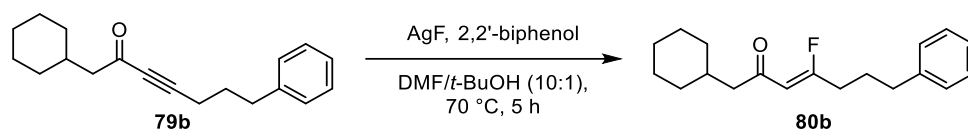
**TLC**  $R_f$  = 0.54 (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 10:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 250 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 5.20 (d, <sup>3</sup>J = 39.7 Hz, 1H, CHCF), 2.54 (dd, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, <sup>4</sup>J = 2.3 Hz, 2H, CH<sub>Cy</sub>CH<sub>2</sub>), 2.13–1.96 (m, 1H, H<sub>Cy</sub>), 1.84–1.53 (m, 7H, H<sub>Cy</sub>, H<sub>Aliph</sub>), 1.34–0.81 (m, 16H, H<sub>Cy</sub>, H<sub>Aliph</sub>, CH<sub>3</sub>).

**<sup>19</sup>F-NMR** 235 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -81.9 (CF).

Analytical data is in agreement with the reported values.<sup>[115]</sup>

**(Z)-1-Cyclohexyl-4-fluoro-7-phenylhept-3-en-2-one (80b)**



Ynone <b>79b</b> [268.40]	1.00 eq	14.8 mmol	3.97 g
2,2'-Biphenol [186.21]	0.45 eq	6.66 mmol	1.24 g
Silver(I) fluoride [126.87]	3.00 eq	44.4 mmol	5.63 g

(Z)-1-Cyclohexyl-4-fluoro-7-phenylhept-3-en-2-one (**80**) was synthesised according to **GP III** using ynone **79b** (3.97 g, 14.8 mmol, 1.00 eq), 2,2'-biphenol (1.24 g, 6.66 mmol, 0.45 eq) and silver(I) fluoride (5.63 g, 44.4 mmol, 3.00 eq) in anhydr. DMF (40.0 mL) and *tert*-butanol (4.00 mL). The reaction mixture was stirred at 70 °C for 5 h. Purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 14:1) provided (Z)-1-cyclohexyl-4-fluoro-7-phenylhept-3-en-2-one (**80b**, 2.76 g, 9.58 mmol, 65%, *Z/E* = 7.1:1) as yellow oil.

**Z-isomer:**

**TLC**  $R_f = 0.44$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 10:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 7.17–7.04 (m, 3H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 6.94–6.90 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 5.13 (d,  $^3J = 39.6$  Hz, 1H,  $\text{CHCF}$ ), 2.50 (dd,  $^3J = 6.7$  Hz,  $^4J = 2.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ), 2.26 (t,  $^3J = 7.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 2.09–1.94 (m, 1H,  $H_{\text{Cy}}$ ), 1.83–1.42 (m, 9H,  $H_{\text{Cy}}$ ,  $\text{CFCH}_2$ ,  $H_{\text{Aliph}}$ ), 1.32–0.85 (m, 5H,  $H_{\text{Cy}}$ ).

**<sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 196.5 (d,  $^3J = 2.4$  Hz, CO), 167.4 (d,  $^1J = 280.9$  Hz, CF), 141.3 ( $C_{\text{Arom}}$ ), 128.8 (2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 128.7 (2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 126.5 ( $C_{\text{Arom}}$ ), 109.6 (d,  $^2J = 8.2$  Hz,  $\text{CHCF}$ ), 51.3 (d,  $^4J = 4.9$  Hz,  $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ), 35.0 ( $\text{CH}_2\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 34.2 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 33.7 (2C,  $C_{\text{Cy}}$ ), 32.2 (d,  $^2J = 25.6$  Hz,  $\text{CFCH}_2$ ), 27.4 (d,  $^3J = 1.7$  Hz,  $C_{\text{Aliph}}$ ), 26.7 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 26.6 (2C,  $C_{\text{Cy}}$ ).

**<sup>19</sup>F-NMR** 282 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -82.1 (CF).

**HRMS** APCI+;  $m/z$  calc. for C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>FO  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 289.1962, found: 289.1962.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu} = 3062$  (w), 3027 (w), 2922 (m), 2850 (w), 1704 (w), 1665 (s), 1605 (w), 1496 (w), 1449 (m), 1403 (w), 1376 (w), 1332 (w), 1288 (w),

## Experimenteller Teil

1261 (w), 1217 (w), 1188 (m), 1143 (w), 1080 (w), 1029 (w), 971 (w), 893 (w), 812 (w), 745 (m), 699 (s), 563 (w), 540 (w), 517 (w), 492 (w), 444 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

### ***E*-isomer:**

**TLC**  $R_f = 0.71$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 10:1).

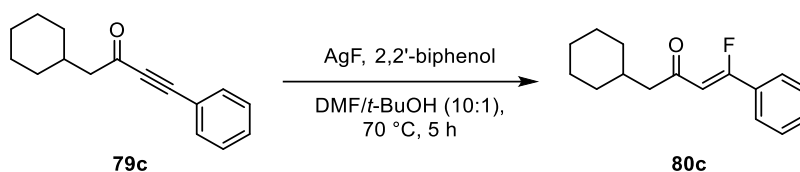
**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 7.13–7.11 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 7.07–6.98 (m, 3H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 5.73 (d,  $^3J = 20.8$  Hz, 1H, CHCF), 2.81 (dt,  $^3J = 26.0, 7.2$  Hz, 2H, CFCH<sub>2</sub>), 2.49 (t,  $^3J = 8.0$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>Arom</sub>), 1.96 (d,  $^3J = 6.8$  Hz, 2H, CH<sub>Cy</sub>CH<sub>2</sub>), 1.87–1.71 (m, 3H,  $H_{\text{Cy}}, H_{\text{Aliph}}$ ), 1.64–1.51 (m, 5H,  $H_{\text{Cy}}, H_{\text{Aliph}}$ ), 1.23–0.96 (m, 3H,  $H_{\text{Cy}}$ ), 0.84–0.71 (m, 2H,  $H_{\text{Cy}}$ ).

**<sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 198.1 (d,  $^3J = 18.6$  Hz, CO), 175.7 (d,  $^1J = 279.3$  Hz, CF), 141.8 ( $C_{\text{Arom}}$ ), 128.7 (2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 128.7 (2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 126.3 ( $C_{\text{Arom}}$ ), 108.0 (d,  $^2J = 18.7$  Hz, CHCF), 52.5 (d,  $^4J = 4.3$  Hz, CH<sub>Cy</sub>CH<sub>2</sub>), 35.6 (CH<sub>2</sub>C<sub>Arom</sub>), 34.3 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 33.4 (2C,  $C_{\text{Cy}}$ ), 30.0 (d,  $^2J = 22.1$  Hz, CFCH<sub>2</sub>), 28.2 ( $C_{\text{Aliph}}$ ), 26.6 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 26.4 (2C,  $C_{\text{Cy}}$ ).

**<sup>19</sup>F-NMR** 282 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -77.8 (CF).

**HRMS** APCI+;  $m/z$  calc. for C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>FO [M+H]<sup>+</sup>: 289.1962, found: 289.1969.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu} = 3063$  (w), 3027 (w), 2922 (s), 2851 (w), 1699 (m), 1628 (s), 1496 (w), 1449 (m), 1427 (w), 1405 (w), 1372 (m), 1349 (w), 1278 (w), 1249 (w), 1224 (w), 1172 (w), 1124 (w), 1100 (w), 1061 (m), 980 (w), 930 (m), 911 (w), 892 (w), 858 (w), 833 (w), 746 (w), 718 (w), 698 (s), 649 (w), 622 (w), 581 (w), 565 (w), 486 (w), 433 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**(Z)-1-Cyclohexyl-4-fluoro-4-phenylbut-3-en-2-one (80c)**


Ynone <b>80c</b> [262.32]	1.00 eq	13.2 mmol	3.00 g
2,2'-Biphenol [186.21]	0.45 eq	5.96 mmol	1.11 g
Silver(I) fluoride [126.87]	3.00 eq	39.7 mmol	5.04 g

(Z)-1-Cyclohexyl-4-fluoro-4-phenylbut-3-en-2-one (**80c**) was synthesised according to **GP III** using ynone **79c** (3.00 g, 13.2 mmol, 1.00 eq), 2,2'-biphenol (1.11 g, 5.96 mmol, 0.45 eq) and silver(I) fluoride (5.04 g, 39.7 mmol, 3.00 eq) in anhydr. DMF (30.0 mL) and *tert*-butanol (3.00 mL). The reaction mixture was stirred at 70 °C for 5.0 h. Purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 10:1) provided (Z)-1-cyclohexyl-4-fluoro-4-phenylbut-3-en-2-one (**80c**, 2.09 g, 8.50 mmol, 64%, *Z/E* = 4.3:1) as yellow-green solid.

**TLC**  $R_f = 0.35$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 10:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 250 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 7.27–7.22 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 7.02–6.88 (m, 3H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 5.93 (d,  $^3J = 39.9$  Hz, 1H, CHCF), 2.59 (dd,  $^3J = 6.7$  Hz,  $^4J = 2.4$  Hz, 2H, CH<sub>Cy</sub>CH<sub>2</sub>), 2.11–1.97 (m, 1H,  $H_{\text{Cy}}$ ), 1.86–1.79 (m, 2H,  $H_{\text{Cy}}$ ), 1.68–1.54 (m, 2H,  $H_{\text{Cy}}$ ), 1.35–0.86 (m, 6H,  $H_{\text{Cy}}$ ).

**<sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 196.6 (d,  $^3J = 2.9$  Hz, CO), 164.2 (d,  $^1J = 271.8$  Hz, CF), 131.2 ( $C_{\text{Arom}}$ ), 131.2 (d,  $^2J = 27.7$  Hz,  $C_{\text{Arom}}$ ), 128.9 (d,  $^4J = 2.1$  Hz, 2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 125.9 (d,  $^3J = 7.9$  Hz, 2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 107.5 (d,  $^2J = 10.2$  Hz, CHCF), 51.6 (d,  $^4J = 5.2$  Hz, CH<sub>Cy</sub>CH<sub>2</sub>), 34.3 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 33.7 (2C,  $C_{\text{Cy}}$ ), 26.7 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 26.6 (2C,  $C_{\text{Cy}}$ ).

**<sup>19</sup>F-NMR** 235 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -98.7 (CF).

**HRMS** FD+;  $m/z$  calc. for C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>FO [M]<sup>+</sup>: 246.14199, found: 246.14388.

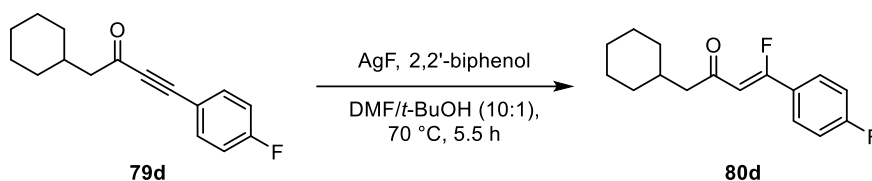
**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu} = 3065$  (w), 2916 (s), 2847 (m), 2664 (w), 1721 (w), 1642 (s), 1616 (w), 1494 (w), 1445 (m), 1402 (w), 1375 (w), 1356 (w), 1328 (m), 1288 (m), 1258 (w), 1214 (w), 1180 (w), 1158 (m), 1123 (w), 1101 (w), 1076 (w), 1052 (w), 1031 (w), 1001 (m), 967 (w), 936 (w), 918 (w), 900 (w), 873 (w),

## Experimenteller Teil

852 (w), 807 (w), 762 (s), 681 (s), 639 (m), 625 (w), 549 (w), 498 (w), 466 (w), 431 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**m.p.** 61 °C.

### (Z)-1-Cyclohexyl-4-fluoro-4-(4-fluorophenyl)but-3-en-2-one (80d)



Ynone <b>79d</b> [244.31]	1.00 eq	12.2 mmol	2.99 g
2,2'-Biphenol [186.21]	0.45 eq	5.51 mmol	1.03 g
Silver(I) fluoride [126.87]	3.00 eq	36.7 mmol	4.66 g

(Z)-1-Cyclohexyl-4-fluoro-4-(4-fluorophenyl)but-3-en-2-one (**80d**) was synthesised according to **GP III** using ynone **79d** (2.99 g, 12.2 mmol, 1.00 eq), 2,2'-biphenol (1.03 g, 5.51 mmol, 0.45 eq) and silver(I) fluoride (4.66 g, 36.7 mmol, 3.00 eq) in anhydr. DMF (30.0 mL) and *tert*-butanol (3.00 mL). The reaction mixture was stirred at 70 °C for 5.5 h. Purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 20:1) provided (Z)-1-cyclohexyl-4-fluoro-4-(4-fluorophenyl)but-3-en-2-one (**80d**, 1.67 g, 6.31 mmol, 52%, *Z/E* > 25:1) as grey-green solid.

**TLC**  $R_f = 0.35$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 10:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 7.03–6.96 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 6.60–6.52 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 5.76 (d,  $^3J = 39.8$  Hz, 1H,  $\text{CHCF}$ ), 2.57 (dd,  $^3J = 6.7$  Hz,  $^4J = 2.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ), 2.14–1.99 (m, 1H,  $H_{\text{Cy}}$ ), 1.86–1.79 (m, 2H,  $H_{\text{Cy}}$ ), 1.69–1.54 (m, 3H,  $H_{\text{Cy}}$ ), 1.34–0.88 (m, 5H,  $H_{\text{Cy}}$ ).

**<sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 196.4 (d,  $^3J = 3.1$  Hz, CO), 164.7 (d,  $^1J = 252.3$  Hz, CF), 163.2 (d,  $^1J = 271.4$  Hz,  $C_{\text{Arom}}$ ), 116.0 (dd,  $^2J = 22.1$  Hz,  $^4J = 2.0$  Hz, 2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 107.3 (dd,  $^2J = 10.1$  Hz,  $^6J = 1.8$  Hz,  $\text{CHCF}$ ), 51.6 (d,  $^4J = 5.1$  Hz,  $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ), 34.3 (d,  $^5J = 0.9$  Hz,  $C_{\text{Cy}}$ ), 33.7 (2C,  $C_{\text{Cy}}$ ), 26.7 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 26.6 (2C,  $C_{\text{Cy}}$ ).

## Experimenteller Teil

**Annotation:** The signals of three aromatic carbons are under the solvent signal of C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>.

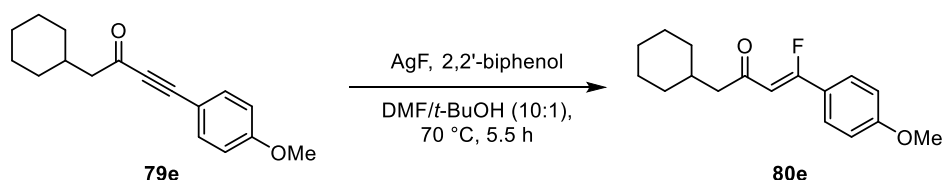
**<sup>19</sup>F-NMR** 235 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -98.4 (CF), -108.2 (F<sub>Arom</sub>).

**HRMS** EI+;  $m/z$  calc. for C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>O [M]<sup>+</sup>: 264.13257, found: 264.13247.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 2915 (m), 2847 (m), 1644 (s), 1603 (m), 1509 (s), 1443 (w), 1413 (w), 1326 (w), 1284 (w), 1237 (s), 1215 (m), 1183 (m), 1161 (s), 1102 (w), 1002 (m), 936 (w), 835 (s), 719 (w), 637 (m), 580 (s), 487 (m) cm<sup>-1</sup>.

**m.p.** 51 °C

### (Z)-1-Cyclohexyl-4-fluoro-4-(4-methoxyphenyl)but-3-en-2-one (80e)



Ynone <b>79e</b> [256.35]	1.00 eq	7.78 mmol	2.00 g
2,2'-Biphenol [186.21]	0.45 eq	3.50 mmol	652 mg
Silver(I) fluoride [126.87]	3.00 eq	23.3 mmol	2.96 g

(Z)-1-Cyclohexyl-4-fluoro-4-(4-methoxyphenyl)but-3-en-2-one (**80e**) was synthesised according to **GP III** using ynone **79e** (2.00 g, 7.78 mmol, 1.00 eq), 2,2'-biphenol (652 mg, 3.50 mmol, 0.45 eq) and silver(I) fluoride (2.96 g, 23.3 mmol, 3.00 eq) in anhydr. DMF (20.0 mL) and *tert*-butanol (2.00 mL). The reaction mixture was stirred at 70 °C for 5.5 h. Purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 10:1) provided (Z)-1-cyclohexyl-4-fluoro-4-(4-methoxyphenyl)but-3-en-2-one (**80e**, 904 mg, 3.27 mmol, 42%, *Z/E* > 25:1) as orange solid.

**TLC**  $R_f$  = 0.64 (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 7.28–7.23 (m, 2H, *H*<sub>Arom</sub>), 6.58–6.53 (m, 2H, *H*<sub>Arom</sub>), 5.94 (d, <sup>3</sup>*J* = 40.3 Hz, 1H, *CHCF*), 3.18 (s, 3H, *OCH*<sub>3</sub>), 2.63 (dd, <sup>3</sup>*J* = 6.7 Hz,

## Experimenteller Teil

$^4J = 2.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ), 2.15–2.05 (m, 1H,  $H_{\text{Cy}}$ ), 1.89–1.82 (m, 2H,  $H_{\text{Cy}}$ ), 1.69–1.54 (m, 3H,  $H_{\text{Cy}}$ ), 1.34–0.90 (m, 5H,  $H_{\text{Cy}}$ ).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** 75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = 196.6 (d,  $^3J = 2.8$  Hz, CO), 164.5 (d,  $^1J = 270.6$  Hz, CF), 162.5 ( $C_{\text{Arom}}$ ), 127.6 (2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 123.4 (d,  $^2J = 27.8$  Hz,  $C_{\text{Arom}}$ ), 114.5 ( $C_{\text{Arom}}$ ), 114.5 ( $C_{\text{Arom}}$ ), 106.0 (d,  $^2J = 10.2$  Hz, CHCF), 54.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 51.6 (d,  $^4J = 5.3$  Hz,  $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ), 34.4 (d,  $^5J = 1.0$  Hz,  $C_{\text{Cy}}$ ), 33.7 (2C,  $C_{\text{Cy}}$ ), 26.8 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 26.6 (2C,  $C_{\text{Cy}}$ ).

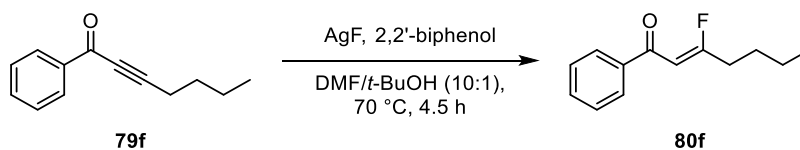
**$^{19}\text{F}$ -NMR** 235 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = -98.2 (CF).

**HRMS** ESI+;  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{FO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 277.1598, found: 277.1606.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu} = 3071$  (w), 2995 (w), 2916 (m), 2848 (m), 1636 (s), 1602 (m), 1575 (w), 1510 (s), 1453 (w), 1420 (w), 1399 (w), 1375 (w), 1358 (w), 1329 (w), 1291 (m), 1246 (s), 1215 (m), 1178 (s), 1122 (w), 1030 (s), 997 (w), 966 (w), 935 (w), 914 (w), 899 (w), 863 (w), 837 (s), 810 (m), 777 (w), 729 (w), 661 (w), 642 (m), 583 (s), 549 (w), 501 (m), 449 (w), 432 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**m.p.** 62 °C.

### (Z)-3-Fluoro-1-phenylhept-2-en-1-one (80f)



Ynone <b>79f</b> [186.25]	1.00 eq	10.7 mmol	2.00 g
2,2'-Biphenol [186.21]	0.45 eq	4.82 mmol	0.90 g
Silver(I) fluoride [126.87]	3.00 eq	32.2 mmol	4.08 g

(Z)-3-Fluoro-1-phenylhept-2-en-1-one (**80f**) was synthesised according to **GP III** using ynone **79f** (2.00 g, 10.7 mmol, 1.00 eq), 2,2'-biphenol (0.90 g, 4.82 mmol, 0.45 eq) and silver(I) fluoride (4.08 g, 32.2 mmol, 3.00 eq) in anhydr. DMF (20.0 mL) and *tert*-butanol

## Experimenteller Teil

(2.00 mL). The reaction mixture was stirred at 70 °C for 4.5 h. Purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 10:1) provided (*Z*)-3-fluoro-1-phenylhept-2-en-1-one (**80f**, 741 mg, 3.59 mmol, 34%, *Z/E* = 3.3:1) as yellow oil.

**TLC**  $R_f = 0.22$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 10:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 7.91–7.7.87 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 7.14–7.06 (m, 3H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 5.67 (d,  $^3J = 34.8$  Hz, 1H,  $\text{CHCF}$ ), 1.81 (dt,  $^3J = 16.9, 7.5$  Hz, 2H,  $\text{CFCH}_2$ ), 1.25–1.15 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.11–0.99 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.71 (t,  $^3J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

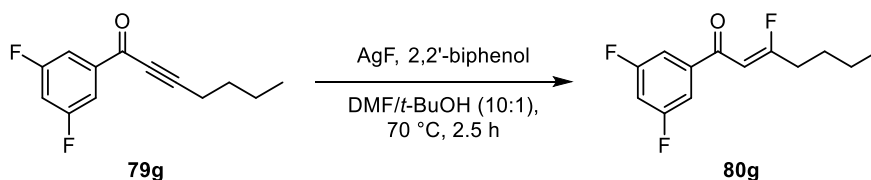
**<sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 187.9 (CO), 170.2 (d,  $^1J = 285.4$  Hz, CF), 139.2 ( $C_{\text{Arom}}$ ), 132.5 ( $C_{\text{Arom}}$ ), 128.7 (2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 128.6 (2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 104.1 (d,  $^2J = 6.4$  Hz,  $\text{CHCF}$ ), 32.8 (d,  $^2J = 24.2$  Hz,  $\text{CFCH}_2$ ), 28.0 (d,  $^3J = 1.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 22.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 13.8 ( $\text{CH}_3$ ).

**<sup>19</sup>F-NMR** 235 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -80.5 (CF).

**HRMS** EI+;  $m/z$  calc. for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>F<sub>1</sub>O<sub>1</sub> [M]<sup>+</sup>: 206.11069, found: 206.11025.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu} = 3063$  (w), 2960 (m), 2933 (w), 2871 (w), 1683 (s), 1633 (m), 1599 (w), 1580 (w), 1449 (w), 1429 (w), 1377 (w), 1331 (w), 1305 (w), 1236 (s), 1179 (w), 1160 (w), 1102 (w), 1039 (w), 1023 (w), 1000 (w), 933 (w), 895 (w), 847 (w), 779 (w), 746 (w), 706 (m), 633 (w), 523 (w) cm<sup>-1</sup>.

### (*Z*)-1-(3,5-Difluorophenyl)-3-fluorohept-2-en-1-one (**80g**)



Ynone <b>79g</b> [222.23]	1.00 eq	454 $\mu\text{mol}$	101 mg
2,2'-Biphenol [186.21]	0.45 eq	205 $\mu\text{mol}$	38.1 mg
Silver(I) fluoride [126.87]	3.00 eq	1.63 mmol	173 mg

## Experimenteller Teil

(*Z*)-1-(3,5-Difluorophenyl)-3-fluorohept-2-en-1-one (**80g**) was synthesised according to **GP III** using ynone **79g** (101 mg, 454  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq), 2,2'-biphenol (38.1 mg, 205  $\mu\text{mol}$ , 0.45 eq) and silver(I) fluoride (173 mg, 1.36 mmol, 3.00 eq) in anhydr. DMF (1.00 mL) and *tert*-butanol (0.10 mL). The reaction mixture was stirred at 70 °C for 2.5 h. Purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 20:1) provided (*Z*)-1-(3,5-difluorophenyl)-3-fluorohept-2-en-1-one (**80g**, 38.0 mg, 157  $\mu\text{mol}$ , 35%, *Z/E* >25:1) as yellow oil.

**TLC**  $R_f = 0.43$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 10:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 250 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 7.30–7.20 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 6.46 (tt,  $^3J = 8.5$  Hz,  $^4J = 2.4$  Hz, 1H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 5.39 (d,  $^3J = 33.8$  Hz, CHCF), 1.74 (dt,  $^3J = 17.2$ , 7.3 Hz, 2H, CFCH<sub>2</sub>), 1.21–0.96 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.71 (t,  $^3J = 7.0$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 185.0–184.9 (m, CO), 171.8 (d,  $^1J = 288.5$  Hz, CF), 163.3 (dd,  $^1J = 250.2$  Hz,  $^3J = 11.8$  Hz, 2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 141.9 (t,  $^3J = 7.3$  Hz,  $C_{\text{Arom}}$ ), 111.5–111.2 (m, 2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 107.7 (t,  $^2J = 25.5$  Hz,  $C_{\text{Arom}}$ ), 103.2 (d,  $^2J = 5.9$  Hz, CHCF), 32.8 (d,  $^2J = 23.6$  Hz, CFCH<sub>2</sub>), 27.8 (d,  $^3J = 1.5$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.7 (CH<sub>3</sub>).

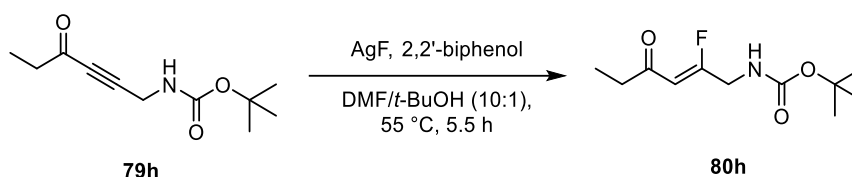
**<sup>19</sup>F-NMR** 235 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -77.6 (CF), -108.6 (2F,  $F_{\text{Arom}}$ ).

**HRMS** EI+;  $m/z$  calc. for C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>O<sub>1</sub> [M]<sup>+</sup>: 242.09185, found: 242.09171.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu} = 3146$  (w), 3014 (w), 2986 (w), 2923 (w), 1713 (m), 1666 (w), 1644 (w), 1620 (s), 1463 (m), 1401 (w), 1332 (s), 1281 (w), 1217 (m), 1165 (w), 1140 (s), 1076 (w), 1003 (s), 917 (w), 872 (m), 837 (w), 786 (m), 743 (w), 676 (m), 583 (w), 550 (w), 517 (m) cm<sup>-1</sup>.

## Experimenteller Teil

### *tert*-Butyl (*Z*)-(2-fluoro-4-oxohex-2-en-1-yl)carbamate (**80h**)



Ynone <b>79h</b> [211.26]	1.00 eq	9.47 mmol	2.00 g
2,2'-Biphenol [186.21]	0.45 eq	4.26 mmol	0.79 g
Silver(I) fluoride [126.87]	3.00 eq	28.4 mmol	3.60 g

*tert*-Butyl (*Z*)-(2-fluoro-4-oxohex-2-en-1-yl)carbamate (**80h**) was synthesised according to **GP III** using ynone **79h** (2.00 g, 9.47 mmol, 1.00 eq), silver(I) fluoride (3.60 g, 28.4 mmol, 3.00 eq) and 2,2'-biphenol (0.79 g, 4.26 mmol, 0.45 eq) in in anhydr. DMF (20.0 mL) and *tert*-butanol (2.00 mL). The reaction mixture was stirred at 55 °C for 5.5 h. Purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 3:1) provided *tert*-butyl (*Z*)-(2-fluoro-4-oxohex-2-en-1-yl)carbamate (**80h**, 1.81 g, 7.81 mmol, 82%, *Z/E* = 5.3:1) as orange oil.

**TLC**  $R_f = 0.41$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1).

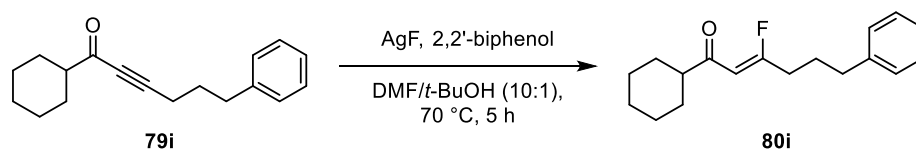
**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 5.27 (d, <sup>3</sup>*J* = 39.2 Hz, 1H, CHCF), 4.23 (bs, 1H, NH), 3.37 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 2.33 (qd, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.3 Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.37 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.98 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 197.1 (d, <sup>3</sup>*J* = 2.7 Hz, CO), 166.1 (d, <sup>1</sup>*J* = 282.0 Hz, CF), 155.3 (NCO), 108.1 (d, <sup>2</sup>*J* = 6.7 Hz, CHCF), 79.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 41.2 (d, <sup>2</sup>*J* = 35.3 Hz, CH<sub>2</sub>NH), 36.7 (d, <sup>4</sup>*J* = 5.2 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 28.3 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 7.9 (d, <sup>5</sup>*J* = 1.5 Hz, CH<sub>3</sub>).

**<sup>19</sup>F-NMR** 235 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -91.9 (CF).

**HRMS** ESI+; *m/z* calc. for C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>F<sub>1</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 254.1163, found: 254.1164.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 3349 (w), 2979 (w), 2938 (w), 1699 (w), 1672 (s), 1514 (m), 1457 (w), 1413 (w), 1391 (w), 1366 (m), 1270 (w), 1249 (m), 1204 (w), 1159 (s), 1049 (m), 944 (w), 917 (w), 893 (w), 859 (m), 782 (w), 728 (w), 612 (w), 522 (w), 460 (w) cm<sup>-1</sup>.

**(Z)-1-Cyclohexyl-3-fluoro-6-phenylhex-2-en-1-one (80i)**


Ynone <b>79i</b> [254.37]	1.00 eq	7.86 mmol	2.00 g
2,2'-Biphenol [186.21]	0.45 eq	3.54 mmol	0.66 g
Silver(I) fluoride [126.87]	3.00 eq	23.6 mmol	2.99 g

(Z)-1-Cyclohexyl-3-fluoro-6-phenylhex-2-en-1-one (**80i**) was synthesised according to **GP III** using ynone **79i** (2.00 g, 7.86 mmol, 1.00 eq), 2,2'-biphenol (0.66 g, 3.54 mmol, 0.45 eq) and silver(I) fluoride (2.99 g, 23.6 mmol, 3.00 eq) in anhydr. DMF (20.0 mL) and *tert*-butanol (2.00 mL). The reaction mixture was stirred at 70 °C for 5 h. Purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 14:1 → 5:1) provided (Z)-1-cyclohexyl-3-fluoro-6-phenylhex-2-en-1-one (**80i**, 1.27 g, 4.72 mmol, 60%, *Z/E* = 4.5:1) as yellow oil.

**TLC**  $R_f = 0.42$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 10:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 7.19–7.13 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 7.11–7.05 (m, 1H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 6.96–6.93 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 5.13 (d,  $^3J = 39.0$  Hz, 1H, CHCF), 2.60 (tt,  $^3J = 11.2$  Hz,  $^4J = 3.4$  Hz, 1H,  $H_{\text{Cy}}$ ), 2.28 (t,  $^3J = 7.5$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>Arom</sub>), 1.91–1.86 (m, 2H,  $H_{\text{Cy}}$ ), 1.81–1.65 (m, 4H, CFCH<sub>2</sub>,  $H_{\text{Aliph}}$ ), 1.57–1.41 (m, 5H,  $H_{\text{Cy}}$ ), 1.26–1.01 (m, 3H,  $H_{\text{Cy}}$ ).

**<sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 199.7 (d,  $^3J = 2.4$  Hz, CO), 168.9 (d,  $^1J = 282.0$  Hz, CF), 141.3 ( $C_{\text{Arom}}$ ), 128.8 (2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 128.7 (2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 126.5 ( $C_{\text{Arom}}$ ), 107.8 (d,  $^2J = 7.5$  Hz, CHCF), 50.7 (d,  $^4J = 4.1$  Hz,  $C_{\text{Cy}}$ ), 35.0 (CH<sub>2</sub>C<sub>Arom</sub>), 32.3 (d,  $^2J = 25.6$  Hz, CFCH<sub>2</sub>), 29.1 (2C,  $C_{\text{Cy}}$ ), 27.5 (d,  $^3J = 1.5$  Hz,  $C_{\text{Aliph}}$ ), 26.4 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 26.2 (2C,  $C_{\text{Cy}}$ ).

**<sup>19</sup>F-NMR** 282 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -82.9 (CF).

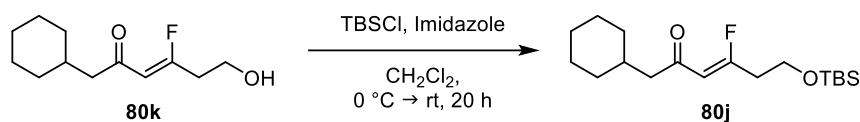
**HRMS** APCI+;  $m/z$  calc. for C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>FO [M+H]<sup>+</sup>: 275.1806, found: 275.1812.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu} = 3062$  (w), 3027 (w), 2928 (m), 2854 (w), 1701 (w), 1661 (s), 1640 (w), 1496 (w), 1450 (m), 1374 (w), 1332 (w), 1291 (w), 1245 (w),

## Experimenteller Teil

1200 (m), 1177 (w), 1144 (w), 1115 (w), 1082 (w), 1013 (w), 977 (w), 897 (m), 871 (w), 746 (m), 699 (s), 634 (w), 586 (w), 546 (w), 491 (w), 437 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

### (Z)-6-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-1-cyclohexyl-4-fluorohex-3-en-2-one (**80j**)



(Z)- $\beta$ -Fluoroenone <b>80k</b> [214.28]	1.00 eq	257 $\mu\text{mol}$	50.0 mg
TBSCl [150.72]	1.05 eq	270 $\mu\text{mol}$	40.7 mg
Imidazole [68.08]	1.20 eq	309 $\mu\text{mol}$	21.0 mg

Imidazole (21.0 mg, 309  $\mu\text{mol}$ , 1.20 eq) and TBSCl (40.7 mg, 270  $\mu\text{mol}$ , 1.05 eq) were added to a solution of (Z)- $\beta$ -fluoroenone **80k** (50.0 mg, 257  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) in anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.00 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 20 h while it was warmed up to ambient temperature. A saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$ -solution (2.00 mL) was added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x 2.00 mL). The combined organic phases were washed with brine (5.00 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  10:1) providing (Z)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-1-cyclohexyl-4-fluorohex-3-en-2-one (**80j**, 59.0 mg, 180  $\mu\text{mol}$ , 70%) as colourless oil.

**TLC**  $R_f = 0.89$  (*n*-pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  1:1).

**$^1\text{H-NMR}$**  300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = 5.28 (d,  $^3J = 39.6$  Hz, 1H,  $\text{CHCF}$ ), 3.43 (t,  $^3J = 6.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OSi}$ ), 2.50 (dd,  $^3J = 6.7$  Hz,  $^4J = 2.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_\text{Cy}\text{CH}_2$ ), 2.07–1.92 (m, 3H,  $H_\text{Cy}$ ,  $\text{CFCH}_2$ ), 1.81–1.73 (m, 2H,  $H_\text{Cy}$ ), 1.66–1.52 (m, 3H,  $H_\text{Cy}$ ), 1.32–1.17 (m, 2H,  $H_\text{Cy}$ ), 1.14–0.84 (m, 12H,  $H_\text{Cy}$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.02 (s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = 196.3 (d,  $^3J = 2.4$  Hz,  $\text{CO}$ ), 167.1 (d,  $^1J = 280.9$  Hz,  $\text{CF}$ ), 111.0 (d,  $^2J = 7.7$  Hz,  $\text{CHCF}$ ), 59.0 ( $\text{CH}_2\text{OSi}$ ), 51.4 (d,  $^4J = 4.8$  Hz,

## Experimenteller Teil

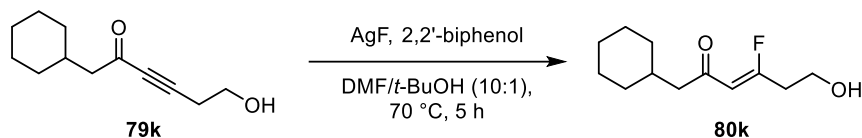
CH<sub>Cy</sub>CH<sub>2</sub>), 36.7 (d, <sup>2</sup>J = 25.3 Hz, CFCH<sub>2</sub>), 34.2 (C<sub>Cy</sub>), 33.6 (2C, C<sub>Cy</sub>), 26.7 (C<sub>Cy</sub>), 26.6 (2C, C<sub>Cy</sub>), 26.0 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 5.4 (2C, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>19</sup>F-NMR** 235 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>; δ (ppm) = -83.7 (CF).

**HRMS** APCI+; *m/z* calc. for C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>FO<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 329.2318, found: 329.2318.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 2927 (s), 2855 (w), 1707 (w), 1672 (s), 1469 (w), 1449 (w), 1386 (w), 1360 (w), 1325 (w), 1287 (w), 1255 (m), 1191 (w), 1106 (s), 1054 (w), 1007 (w), 966 (w), 927 (w), 836 (s), 778 (m), 729 (w) cm<sup>-1</sup>.

### (Z)-1-Cyclohexyl-4-fluoro-6-hydroxyhex-3-en-2-one (80k)



Ynone <b>79k</b> [194.27]	1.00 eq	1.04 mmol	202 mg
2,2'-Biphenol [186.21]	0.45 eq	468 μmol	87.1 mg
Silver(I) fluoride [126.87]	3.00 eq	3.12 mmol	396 mg

(Z)-1-Cyclohexyl-4-fluoro-6-hydroxyhex-3-en-2-one (**80k**) was synthesised according to **GP III** using ynone **79k** (202 mg, 1.04 mmol, 1.00 eq), 2,2'-biphenol (87.1 mg, 468 μmol, 0.45 eq) and silver(I) fluoride (396 mg, 3.12 mmol, 3.00 eq) in anhydr. DMF (2.00 mL) and *tert*-butanol (200 μL). The reaction mixture was stirred at 70 °C for 5 h. Purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 10:1) provided (Z)-1-cyclohexyl-4-fluoro-6-hydroxyhex-3-en-2-one (**80k**, 0.11 g, 0.50 mmol, 48%, *Z/E* > 25:1) as yellowish oil.

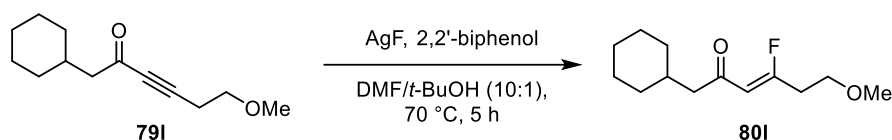
**TLC** *R<sub>f</sub>* = 0.21 (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1).

## Experimenteller Teil

**<sup>1</sup>H-NMR** 250 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 5.22 (d,  $^3J$  = 39.5 Hz, 1H, CHCF), 3.19 (q,  $^3J$  = 5.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.45 (dd,  $^3J$  = 6.7 Hz,  $^4J$  = 2.1 Hz, 2H, CH<sub>Cy</sub>CH<sub>2</sub>), 2.04–1.95 (m, 1H, H<sub>Cy</sub>), 1.89–1.73 (m, 4H, CFCH<sub>2</sub>, H<sub>Cy</sub>), 1.67–1.52 (m, 3H, H<sub>Cy</sub>), 1.33–1.00 (m, 3H, H<sub>Cy</sub>), 0.99–0.77 (m, 3H, H<sub>Cy</sub>, OH).

Analytical data is in agreement with the reported values.<sup>[115]</sup>

### (Z)-1-Cyclohexyl-4-fluoro-6-methoxyhex-3-en-2-one (80I)



Ynone <b>79I</b> [208.30]	1.00 eq	480 $\mu$ mol	100 mg
2,2'-Biphenol [186.21]	0.45 eq	216 $\mu$ mol	40.2 mg
Silver(I) fluoride [126.87]	3.00 eq	1.44 mmol	183 mg

(Z)-1-Cyclohexyl-4-fluoro-6-methoxyhex-3-en-2-one (**80I**) was synthesised according to **GP III** using ynone **79I** (100 mg, 480  $\mu$ mol, 1.00 eq), 2,2'-biphenol (40.2 mg, 216  $\mu$ mol, 0.45 eq) and silver(I) fluoride (183 mg, 1.44 mmol, 3.00 eq) in anhydr. DMF (1.00 mL) and *tert*-butanol (100  $\mu$ L). The reaction mixture was stirred at 70 °C for 5 h. Purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 10:1) provided (Z)-1-cyclohexyl-4-fluoro-6-methoxyhex-3-en-2-one (**80I**, 41.0 mg, 180  $\mu$ mol, 37%, *Z/E* > 25:1) as yellowish oil.

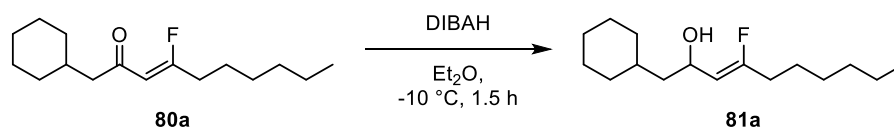
**TLC**  $R_f$  = 0.57 (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 250 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 5.26 (d,  $^3J$  = 39.6 Hz, 1H, CHCF), 3.03 (t,  $^3J$  = 6.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 2.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.47 (dd,  $^3J$  = 6.7 Hz,  $^4J$  = 2.2 Hz, 2H, CH<sub>Cy</sub>CH<sub>2</sub>), 2.03–1.92 (m, 3H, CFCH<sub>2</sub>, H<sub>Cy</sub>), 1.79–1.73 (m, 2H, H<sub>Cy</sub>), 1.66–1.51 (m, 3H, H<sub>Cy</sub>), 1.32–1.01 (m, 3H, H<sub>Cy</sub>), 0.99–0.79 (m, 2H, H<sub>Cy</sub>).

Analytical data is in agreement with the reported values.<sup>[115]</sup>

## Experimenteller Teil

### (Z)-1-Cyclohexyl-4-fluorodec-3-en-2-ol (**81a**)



(Z)- $\beta$ -Fluoroenone <b>80a</b> [254.39]	1.00 eq	4.33 mmol	1.10 g
DIBAH [142.22, 1.55 M in cyclohexane]	1.05 eq	4.55 mmol	2.94 mL

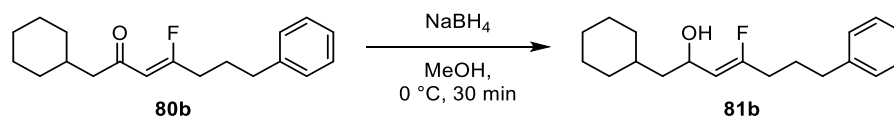
(Z)-1-Cyclohexyl-4-fluorodec-3-en-2-ol (**81a**) was synthesised according to **GP IV** using (Z)- $\beta$ -fluoroenone **80a** (1.10 g, 4.33 mmol, 1.00 eq) and DIBAH (2.94 mL, 4.55 mmol, 1.05 eq) in anhydr. Et<sub>2</sub>O (10.0 mL). The reaction mixture was stirred at -10 °C for 1.5 h. Purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 5:1) provided (Z)-1-cyclohexyl-4-fluorodec-3-en-2-ol (**81a**, 0.85 g, 3.33 mmol, 77%) as yellow oil.

**TLC**  $R_f = 0.23$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 10:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 4.83–4.75 (m, 1H, CHOH), 4.51 (dd, <sup>3</sup>J = 37.4, 8.7 Hz, 1H, CHCF), 2.05–1.86 (m, 2H, H<sub>Cy</sub>, CH<sub>Cy</sub>CH<sub>2</sub>), 1.84–1.75 (m, 2H, H<sub>Cy</sub>), 1.68–1.03 (m, 17H, H<sub>Cy</sub>, CH<sub>Cy</sub>CH<sub>2</sub>, OH, H<sub>Aliph</sub>), 0.97–0.81 (m, 5H, H<sub>Cy</sub>, H<sub>Aliph</sub>, CH<sub>3</sub>).

Analytical data is in agreement with the reported values.<sup>[115]</sup>

### (Z)-1-Cyclohexyl-4-fluoro-7-phenylhept-3-en-2-ol (**81b**)



(Z)- $\beta$ -Fluoroenone <b>80b</b> [288.41]	1.00 eq	7.96 mmol	2.30 g
NaBH <sub>4</sub> [37.83]	1.20 eq	9.56 mmol	362 mg

(Z)-1-Cyclohexyl-4-fluoro-7-phenylhept-3-en-2-ol (**81b**) was synthesised according to **GP V** using (Z)- $\beta$ -fluoroenone **80b** (2.30 g, 7.96 mmol, 1.00 eq) and NaBH<sub>4</sub> (362 mg, 9.56 mmol,

## Experimenteller Teil

1.20 eq) in anhydr. MeOH (100 mL). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min. Removal of the solvent under reduced pressure provided (*Z*)-1-cyclohexyl-4-fluoro-7-phenylhept-3-en-2-ol (**81b**, 2.32 g, 7.99 mmol, quant.) as yellow oil.

**TLC**  $R_f = 0.26$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 5:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 7.19–7.13 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 7.10–6.99 (m, 3H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 4.81–4.74 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 4.47 (dd,  $^3J = 37.2, 8.8$  Hz, 1H,  $\text{CHCF}$ ), 2.41 (t,  $^3J = 7.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 1.97–1.87 (m, 2H,  $\text{CFCH}_2$ ), 1.82–1.42 (m, 9H,  $H_{\text{Cy}}$ ,  $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ,  $H_{\text{Aliph}}$ ), 1.38–1.03 (m, 5H,  $H_{\text{Cy}}$ ,  $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ,  $\text{OH}$ ), 0.97–0.81 (m, 2H,  $H_{\text{Cy}}$ ).

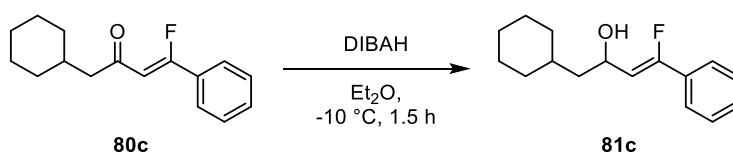
**<sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 160.0 (d,  $^1J = 256.2$  Hz,  $\text{CF}$ ), 141.9 ( $\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 128.7 (2C,  $\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 128.7 (2C,  $\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 126.3 ( $\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 110.9 (d,  $^2J = 13.2$  Hz,  $\text{CHCF}$ ), 63.2 (d,  $^3J = 5.7$  Hz,  $\text{CHOH}$ ), 45.8 ( $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ), 35.2 ( $\text{CH}_2\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 34.5 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ), 34.1 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ), 33.5 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ), 31.5 (d,  $^2J = 27.3$  Hz,  $\text{CFCH}_2$ ), 28.0 (d,  $^3J = 1.5$  Hz,  $\text{C}_{\text{Aliph}}$ ), 27.0 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ), 26.8 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ), 26.7 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ).

**<sup>19</sup>F-NMR** 282 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -106.7 ( $\text{CF}$ ).

**HRMS** APCI+;  $m/z$  calc. for C<sub>19</sub>H<sub>25</sub> [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>: 253.1951, found: 253.1955.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu} = 3339$  (w), 3063 (w), 3027 (w), 2921 (s), 2850 (m), 1704 (m), 1603 (w), 1496 (w), 1449 (m), 1327 (w), 1261 (w), 1206 (w), 1182 (w), 1131 (w), 1081 (w), 1018 (m), 983 (w), 878 (w), 853 (w), 820 (w), 745 (m), 699 (s), 590 (w), 489 (w) cm<sup>-1</sup>.

### (*Z*)-1-Cyclohexyl-4-fluoro-4-phenylbut-3-en-2-ol (**81c**)



( <i>Z</i> )- $\beta$ -Fluoroenone <b>80c</b> [246.33]	1.00 eq	199 $\mu\text{mol}$	49.0 mg
DIBALH [142.22, 1.0 M in cyclohexane]	1.05 eq	209 $\mu\text{mol}$	209 $\mu\text{L}$

## Experimenteller Teil

(*Z*)-1-Cyclohexyl-4-fluoro-4-phenylbut-3-en-2-ol (**81c**) was synthesised according to **GP IV** using (*Z*)- $\beta$ -fluoroenone **80c** (49.0 mg, 199  $\mu$ mol, 1.00 eq) and DIBAH (209  $\mu$ L, 209  $\mu$ mol, 1.05 eq) in anhydr. Et<sub>2</sub>O (1.00 mL). The reaction mixture was stirred at -10 °C for 1.5 h. Purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1) provided (*Z*)-1-cyclohexyl-4-fluoro-4-phenylbut-3-en-2-ol (**81c**, 42.0 mg, 169  $\mu$ mol, 85%) as yellow oil.

**TLC**  $R_f = 0.66$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 7.42–7.39 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 7.08–7.01 (m, 3H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 5.35 (dd,  $^3J = 37.5$ , 8.6 Hz, 1H,  $\text{CHCF}$ ), 4.94–4.87 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 1.83–1.74 (m, 2H,  $H_{\text{Cy}}$ ), 1.69–1.46 (m, 5H,  $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ,  $H_{\text{Cy}}$ ), 1.42–1.33 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ), 1.26–1.03 (m, 4H,  $H_{\text{Cy}}$ ,  $\text{OH}$ ), 0.98–0.81 (m, 2H,  $H_{\text{Cy}}$ ).

**<sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 156.9 (d,  $^1J = 248.5$  Hz, CF), 132.5 (d,  $^2J = 28.9$  Hz,  $C_{\text{Arom}}$ ), 129.2 ( $C_{\text{Arom}}$ ), 128.8 (d,  $^4J = 2.1$  Hz, 2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 124.6 (d,  $^3J = 7.2$  Hz, 2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 110.9 (d,  $^2J = 14.9$  Hz,  $\text{CHCF}$ ), 63.6 (d,  $^3J = 5.5$  Hz,  $\text{CHOH}$ ), 45.7 ( $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ), 34.4 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 34.2 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 33.4 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 27.0 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 26.7 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 26.6 ( $C_{\text{Cy}}$ ).

**<sup>19</sup>F-NMR** 235 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -119.1 (CF).

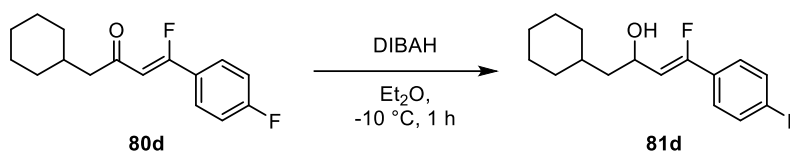
**HRMS** FD+;  $m/z$  calc. for C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>1</sub> [M-HF]<sup>2+</sup>: 228.15205, found: 228.32940.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu} = 3336$  (w), 3062 (w), 2920 (s), 2849 (m), 2665 (w), 1796 (w), 1675 (m), 1617 (w), 1578 (w), 1494 (w), 1447 (m), 1350 (w), 1279 (m), 1199 (w), 1141 (w), 1060 (w), 1034 (w), 1000 (m), 971 (w), 915 (w), 888 (w), 809 (m), 760 (s), 689 (s), 647 (w), 628 (w), 584 (w), 536 (w), 485 (w) cm<sup>-1</sup>.

**m.p.** 44 °C.

## Experimenteller Teil

### (Z)-1-Cyclohexyl-4-fluoro-4-(4-fluorophenyl)but-3-en-2-ol (**81d**)



(Z)- $\beta$ -Fluoroenone <b>80d</b> [264.32]	1.00 eq	2.69 mmol	0.71 g
DIBAH [142.22, 1.0 M in cyclohexane]	1.70 eq	4.58 mmol	4.58 mL

(Z)-1-Cyclohexyl-4-fluoro-4-(4-fluorophenyl)but-3-en-2-ol (**81d**) was synthesised according to **GP IV** using (Z)- $\beta$ -fluoroenone **80d** (0.71 g, 2.69 mmol, 1.00 eq) and DIBAH (4.58 mL, 4.58 mmol, 1.70 eq) in anhydr. Et<sub>2</sub>O (10.3 mL). The reaction mixture was stirred at -10 °C for 1.0 h. Purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1) provided (Z)-1-cyclohexyl-4-fluoro-4-(4-fluorophenyl)but-3-en-2-ol (**81d**, 643 mg, 2.41 mmol, 90%) as yellow oil.

**TLC**  $R_f$  = 0.66 (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 7.14–7.10 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 6.70–6.65 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 5.17 (dd,  $^3J$  = 37.4, 8.6 Hz, 1H,  $\text{CHCF}$ ), 4.89–4.81 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 1.82–1.74 (m, 2H,  $H_{\text{Cy}}$ ), 1.69–1.44 (m, 5H,  $H_{\text{Cy}}$ ,  $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ), 1.40–1.04 (m, 5H,  $H_{\text{Cy}}$ ,  $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ,  $\text{OH}$ ), 0.99–0.82 (m, 2H,  $H_{\text{Cy}}$ ).

**<sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 163.5 (d,  $^1J$  = 248.8 Hz,  $C_{\text{Arom}}$ ), 156.1 (d,  $^1J$  = 248.1 Hz,  $\text{CF}$ ), 126.6 (dd,  $^3J$  = 8.1, 7.3 Hz, 2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 115.8 (dd,  $^2J$  = 22.0 Hz,  $^4J$  = 1.9 Hz, 2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 110.6 (dd,  $^2J$  = 14.9 Hz,  $^6J$  = 2.0 Hz,  $\text{CHCF}$ ), 63.6 (d,  $^3J$  = 5.4 Hz,  $\text{CHOH}$ ), 45.7 (d,  $^4J$  = 0.9 Hz,  $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ), 34.4 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 34.2 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 33.4 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 27.0 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 26.7 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 26.6 ( $C_{\text{Cy}}$ ).

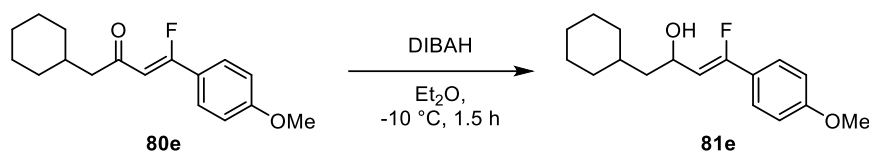
**Annotation:** The signal of one aromatic carbon is under the solvent signal of C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>.

**<sup>19</sup>F-NMR** 235 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -111.8 ( $F_{\text{Arom}}$ ), -118.4 ( $\text{CF}$ ).

**HRMS** EI+;  $m/z$  calc. for C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>O [ $M$ ]<sup>+</sup>: 266.14822, found: 266.14766.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 3334 (w), 2921 (s), 2850 (w), 1678 (w), 1605 (m), 1509 (s), 1448 (m), 1412 (w), 1351 (w), 1301 (w), 1277 (w), 1233 (s), 1160 (m), 1100 (w), 1082 (w), 1060 (w), 1040 (w), 1001 (s), 973 (w), 887 (w), 837 (s), 821 (w), 779 (w), 622 (w), 594 (w), 573 (m), 533 (w), 487 (w) cm<sup>-1</sup>.

**(Z)-1-Cyclohexyl-4-fluoro-4-(4-methoxyphenyl)but-3-en-2-ol (81e)**



(Z)- $\beta$ -Fluoroenone <b>80e</b> [276.35]	1.00 eq	203 $\mu$ mol	56.0 mg
DIBAH [142.22, 1.0 M in cyclohexane]	1.05 eq	213 $\mu$ mol	213 $\mu$ L

(Z)-1-Cyclohexyl-4-fluoro-4-(4-methoxyphenyl)but-3-en-2-ol (**81e**) was synthesised according to **GP IV** using (Z)- $\beta$ -fluoroenone **80e** (56.0 mg, 203  $\mu$ mol, 1.00 eq) and DIBAH (213  $\mu$ L, 213  $\mu$ mol, 1.05 eq) in anhydr. Et<sub>2</sub>O (1.00 mL). The reaction mixture was stirred at -10 °C for 1.5 h. After filtration the solvent was removed under a nitrogen stream providing (Z)-1-cyclohexyl-4-fluoro-4-(4-methoxyphenyl)but-3-en-2-ol (**81e**, 56.5 mg, 203  $\mu$ mol, quant.) as yellow oil.

**TLC**  $R_f = 0.56$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1).

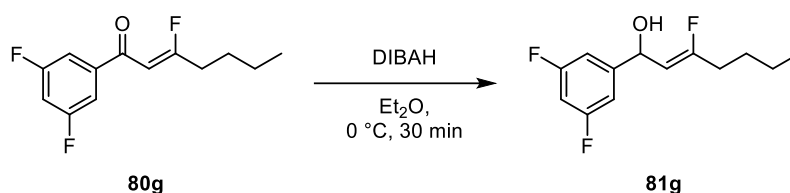
**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 7.41–7.36 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 6.71–6.65 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 5.27 (dd,  $^3J = 37.7, 8.7$  Hz, 1H,  $\text{CHCF}$ ), 4.99–4.91 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 3.23 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 1.84–1.79 (m, 2H,  $H_{\text{Cy}}$ ), 1.69–1.49 (m, 5H,  $H_{\text{Cy}}$ ,  $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ), 1.45–1.08 (m, 5H,  $H_{\text{Cy}}$ ,  $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ,  $\text{OH}$ ), 1.00–0.83 (m, 2H,  $H_{\text{Cy}}$ ).

**<sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 160.9 ( $C_{\text{Arom}}$ ), 157.2 (d,  $^1J = 247.5$  Hz,  $\text{CF}$ ), 126.2 (d,  $^3J = 7.2$  Hz, 2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 125.1 (d,  $^2J = 29.5$  Hz,  $C_{\text{Arom}}$ ), 114.3 (d,  $^4J = 1.9$  Hz, 2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 109.0 (d,  $^2J = 15.2$  Hz,  $\text{CHCF}$ ), 63.7 (d,  $^3J = 5.7$  Hz,  $\text{CHOH}$ ), 54.8 ( $\text{OCH}_3$ ), 45.8 ( $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ), 34.5 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 34.2 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 33.5 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 27.0 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 26.7 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 26.6 ( $C_{\text{Cy}}$ ).

**<sup>19</sup>F-NMR** 235 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -118.3 ( $\text{CF}$ ).

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu} = 3378$  (w), 2921 (s), 2849 (w), 1676 (w), 1607 (m), 1578 (w), 1511 (s), 1446 (m), 1419 (w), 1350 (w), 1304 (w), 1284 (w), 1250 (s), 1177 (m), 1149 (w), 1113 (w), 1033 (s), 998 (w), 970 (w), 887 (w), 831 (s), 766 (w), 625 (w), 598 (w), 578 (w), 536 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

Allylic alcohol **81e** is too unstable for mass spectrometry analysis.

**(Z)-1-(3,5-Difluorophenyl)-3-fluorohept-2-en-1-ol (81g)**


(Z)- $\beta$ -Fluoroenone <b>80g</b> [242.24]	1.00 eq	0.56 mmol	135 mg
DIBAH [142.22, 1.0 M in cyclohexane]	2.50 eq	1.39 mmol	1.39 mL

(Z)-1-(3,5-Difluorophenyl)-3-fluorohept-2-en-1-ol (**81g**) was synthesised according to **GP IV** using (Z)- $\beta$ -fluoroenone **80g** (135 mg, 0.56 mmol, 1.00 eq) and DIBAH (1.39 mL, 1.39 mmol, 2.50 eq) in anhydr. Et<sub>2</sub>O (5.00 mL). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min. Purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 8:1) provided (Z)-1-(3,5-difluorophenyl)-3-fluorohept-2-en-1-ol (**81g**, 73.0 mg, 298  $\mu$ mol, 54%) as yellow oil.

**TLC**  $R_f = 0.16$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 10:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 6.95–6.87 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 6.43 (tt,  $^3J = 8.9$  Hz,  $^4J = 2.4$  Hz, 1H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 5.41 (dd,  $^3J = 8.7$  Hz,  $^4J = 2.4$  Hz, CHOH), 4.45 (ddt,  $^3J = 36.0, 9.0$  Hz,  $^5J = 0.9$  Hz, CHCF), 1.80 (dt,  $^3J = 17.3, 7.4$  Hz, 2H, CFCH<sub>2</sub>), 1.35–1.01 (m, 5H, OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.73 (t,  $^3J = 7.2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

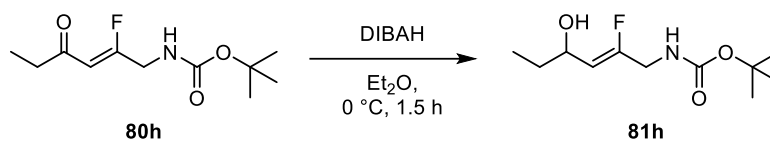
**<sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 163.6 (dd,  $^1J = 248.0$  Hz,  $^3J = 12.5$  Hz, 2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 161.6 (d,  $^1J = 259.4$  Hz, CF), 148.7 (td,  $^3J = 8.2$  Hz,  $^4J = 1.8$  Hz,  $C_{\text{Arom}}$ ), 109.3–108.6 (m, 3C,  $C_{\text{Arom}}$ , CHCF), 102.6 (t,  $^2J = 25.5$  Hz,  $C_{\text{Arom}}$ ), 66.5 (dt,  $^3J = 6.9$  Hz,  $^4J = 2.2$  Hz, CHOH), 31.6 (d,  $^2J = 26.4$  Hz, CFCH<sub>2</sub>), 28.1 (d,  $^3J = 1.9$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.8 (CH<sub>3</sub>).

**<sup>19</sup>F-NMR** 235 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -104.9 (CF), -109.7 (2F,  $F_{\text{Arom}}$ ).

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu} = 3332$  (w), 2960 (w), 2933 (w), 2871 (w), 1702 (w), 1623 (w), 1595 (s), 1456 (m), 1438 (w), 1381 (w), 1315 (m), 1264 (w), 1158 (w), 1116 (s), 1075 (w), 1032 (w), 985 (s), 952 (w), 856 (s), 713 (w), 674 (w), 561 (w), 539 (w), 509 (m) cm<sup>-1</sup>.

Allylic alcohol **81g** is too unstable for mass spectrometry analysis.

***tert*-Butyl (*Z*)-(2-fluoro-4-hydroxyhex-2-en-1-yl)carbamate (**81h**)**



( <i>Z</i> )- $\beta$ -Fluoroenone <b>80h</b> [231.27]	1.00 eq	3.34 mmol	0.82 g
DIBAH [142.22, 1.0 M in cyclohexane]	1.70 eq	5.68 mmol	5.68 mL

*tert*-Butyl (*Z*)-(2-fluoro-4-hydroxyhex-2-en-1-yl)carbamate (**81h**) was synthesised according to **GP IV** using (*Z*)- $\beta$ -fluoroenone **80h** (0.82 g, 3.34 mmol, 1.00 eq) and DIBAH (5.68 mL, 5.68 mmol, 1.70 eq) in anhydr. Et<sub>2</sub>O (10.0 mL). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1.5 h. Purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 2:1) provided *tert*-butyl (*Z*)-(2-fluoro-4-hydroxyhex-2-en-1-yl)carbamate (**81h**, 0.63 g, 2.70 mmol, 81%) as colourless oil.

**TLC**  $R_f = 0.18$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO-*d*<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 6.30 (bs, 1H, NH), 4.82 (dd, <sup>3</sup>*J* = 39.5, 8.9 Hz, 1H, CHCF), 4.44–4.35 (m, 1H, CHOH), 3.80–3.74 (m, 3H, OH, CH<sub>2</sub>NH), 1.62–1.34 (m, 11H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.87 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

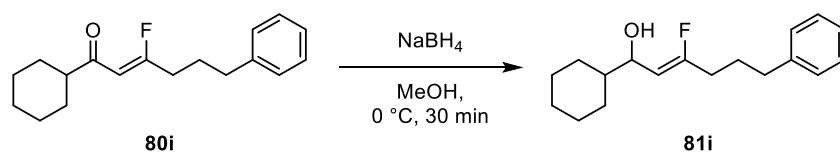
**<sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO-*d*<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 157.4 (d, <sup>1</sup>*J* = 255.8 Hz, CF), 156.4 (NCO), 111.3 (d, <sup>2</sup>*J* = 11.6 Hz, CHCF), 79.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 66.5 (d, <sup>3</sup>*J* = 4.9 Hz, CHOH), 41.3 (d, <sup>2</sup>*J* = 35.4 Hz, CH<sub>2</sub>NH), 31.4 (d, <sup>4</sup>*J* = 1.6 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 28.6 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 9.9 (CH<sub>3</sub>).

**<sup>19</sup>F-NMR** 235 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -114.9 (CF).

**HRMS** ESI+; *m/z* calc. for C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>F<sub>1</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 256.1319, found: 256.1320.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu} = 3337$  (w), 2973 (w), 2933 (w), 2878 (w), 1691 (s), 1515 (m), 1455 (w), 1392 (w), 1367 (m), 1275 (w), 1248 (m), 1161 (s), 1090 (w), 1051 (w), 1012 (w), 964 (w), 946 (w), 863 (m), 783 (w), 569 (w), 498 (m), 454 (w) cm<sup>-1</sup>.

**(Z)-1-Cyclohexyl-3-fluoro-6-phenylhex-2-en-1-ol (81i)**



(Z)- $\beta$ -Fluoroenone <b>80i</b> [274.38]	1.00 eq	3.74 mmol	1.03 g
NaBH <sub>4</sub> [37.83]	1.20 eq	4.49 mmol	170 mg

(Z)-1-Cyclohexyl-3-fluoro-6-phenylhex-2-en-1-ol (**81i**) was synthesised according to **GP V** using (Z)- $\beta$ -fluoroenone **80i** (1.03 g, 3.74 mmol, 1.00 eq) and NaBH<sub>4</sub> (170 mg, 4.49 mmol, 1.20 eq) in anhydr. MeOH (10.0 mL). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min. Removal of the solvent under reduced pressure provided (Z)-1-cyclohexyl-3-fluoro-6-phenylhex-2-en-1-ol (**81i**, 1.03 g, 3.73 mmol, quant.) as yellowish oil.

**TLC**  $R_f = 0.30$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 5:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 7.19–7.13 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 7.10–6.99 (m, 3H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 4.54–4.33 (m, 2H, CHOH, CHCF), 2.41 (t,  $^3J = 7.6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>Arom</sub>), 2.02–1.88 (m, 3H,  $H_{\text{Cy}}$ , CFCH<sub>2</sub>), 1.75–1.56 (m, 6H,  $H_{\text{Cy}}$ , OH,  $H_{\text{Aliph}}$ ), 1.40–0.93 (m, 7H,  $H_{\text{Cy}}$ ).

**<sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 160.6 (d,  $^1J = 256.3$  Hz, CF), 141.9 ( $C_{\text{Arom}}$ ), 128.8 (2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 128.7 (2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 126.3 ( $C_{\text{Arom}}$ ), 108.8 (d,  $^2J = 13.1$  Hz, CHCF), 69.7 (d,  $^3J = 4.8$  Hz, CHOH), 44.4 (d,  $^4J = 1.5$  Hz,  $C_{\text{Cy}}$ ), 35.3 (CH<sub>2</sub>C<sub>Arom</sub>), 31.6 (d,  $^2J = 27.5$  Hz, CFCH<sub>2</sub>), 29.1 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 28.9 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 28.1 (d,  $^3J = 1.5$  Hz,  $C_{\text{Aliph}}$ ), 27.0 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 26.5 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 26.4 ( $C_{\text{Cy}}$ ).

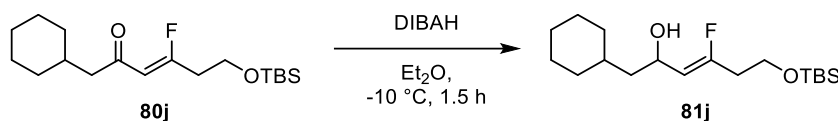
**<sup>19</sup>F-NMR** 282 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -105.9 (CF).

**HRMS** APCI+;  $m/z$  calc. for C<sub>18</sub>H<sub>23</sub> [M-H<sub>2</sub>OF]<sup>+</sup>: 239.1794, found: 239.1798.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu} = 3353$  (w), 3062 (w), 3027 (w), 2923 (s), 2852 (m), 1704 (m), 1603 (w), 1496 (w), 1450 (m), 1385 (w), 1333 (w), 1260 (w), 1184 (w), 1137 (w), 1081 (w), 1005 (m), 949 (w), 891 (m), 874 (w), 850 (w), 830 (w), 745 (m), 699 (s), 565 (w), 489 (w) cm<sup>-1</sup>.

## Experimenteller Teil

### (Z)-6-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-1-cyclohexyl-4-fluorohex-3-en-2-ol (**81j**)



(Z)- $\beta$ -Fluoroenone <b>80j</b> [328.54]	1.00 eq	180 $\mu$ mol	59.0 mg
DIBAH [142.22, 25 w% in cyclohexane]	1.05 eq	189 $\mu$ mol	153 $\mu$ L

DIBAH (153  $\mu$ L, 189  $\mu$ mol, 1.05 eq) was added to a solution of (Z)- $\beta$ -fluoroenone **80j** (59.0 mg, 180  $\mu$ mol, 1.00 eq) in anhydr. Et<sub>2</sub>O (1.00 mL). The reaction mixture was stirred at -10 °C for 1.5 h. Methanol (5.00 mL) was added and the reaction mixture was stirred for 30 min while it was warmed up to 0 °C. Filtration over celite and removal of the solvent under reduced pressure provided (Z)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-1-cyclohexyl-4-fluorohex-3-en-2-ol (**81j**, 59.5 mg, 180  $\mu$ mol, quant.) as colourless oil.

**TLC**  $R_f = 0.75$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 4.83–4.74 (m, 1H, *CHOH*), 4.61 (dd, <sup>3</sup>*J* = 37.4, 8.7 Hz, 1H, *CHCF*), 3.59 (t, <sup>3</sup>*J* = 6.5 Hz, 2H, *CH<sub>2</sub>OSi*), 2.18 (dt, <sup>3</sup>*J* = 18.3, 6.3 Hz, 2H, *CFCH<sub>2</sub>*), 1.81–1.45 (m, 7H, *H<sub>Cy</sub>*, *CH<sub>Cy</sub>CH<sub>2</sub>*), 1.37–1.08 (m, 5H, *H<sub>Cy</sub>*, *CH<sub>Cy</sub>CH<sub>2</sub>*), 1.02–0.87 (m, 11H, *H<sub>Cy</sub>*, *C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*), 0.03 (s, 6H, *Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>*).

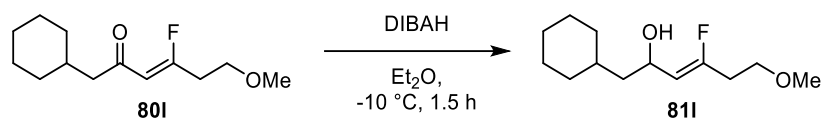
**<sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 157.7 (d, <sup>1</sup>*J* = 255.7 Hz, *CF*), 112.4 (d, <sup>2</sup>*J* = 12.6 Hz, *CHCF*), 63.2 (d, <sup>3</sup>*J* = 5.6 Hz, *CHOH*), 59.8 (*CH<sub>2</sub>OSi*), 45.8 (d, <sup>4</sup>*J* = 0.9 Hz, *CH<sub>Cy</sub>CH<sub>2</sub>*), 36.1 (d, <sup>2</sup>*J* = 26.9 Hz, *CFCH<sub>2</sub>*), 34.4 (*C<sub>Cy</sub>*), 34.2 (*C<sub>Cy</sub>*), 33.5 (*C<sub>Cy</sub>*), 27.0 (*C<sub>Cy</sub>*), 26.7 (*C<sub>Cy</sub>*), 26.7 (*C<sub>Cy</sub>*), 26.1 (3C, *C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*), 18.5 (*C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*), -5.3 (2C, *Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>*).

**<sup>19</sup>F-NMR** 235 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -107.3 (*CF*).

**HRMS** APCI+; *m/z* calc. for C<sub>18</sub>H<sub>35</sub>O<sub>2</sub>Si [*M-F*]<sup>+</sup>: 311.2401, found: 311.2417.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 3350 (w), 2924 (s), 2854 (w), 1708 (w), 1468 (w), 1448 (w), 1389 (w), 1362 (w), 1255 (m), 1203 (w), 1152 (w), 1101 (s), 1043 (w), 1011 (w), 985 (w), 963 (w), 923 (w), 880 (w), 834 (s), 776 (m), 730 (w), 674 (w) cm<sup>-1</sup>.

**(Z)-1-Cyclohexyl-4-fluoro-6-methoxyhex-3-en-2-ol (81I)**



(Z)- $\beta$ -Fluoroenone <b>80I</b> [228.31]	1.00 eq	1.42 mmol	323 mg
DIBAH [142.22, 25 w% in cyclohexane]	1.05 eq	1.49 mmol	1.21 mL

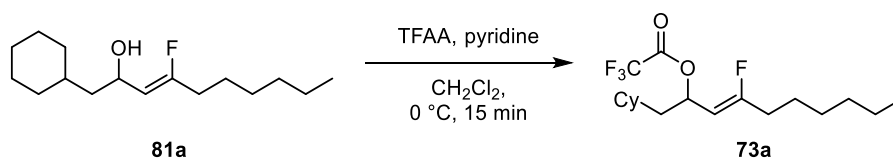
(Z)-1-Cyclohexyl-4-fluoro-6-methoxyhex-3-en-2-ol (**81I**) was synthesised according to **GP IV** using (Z)- $\beta$ -fluoroenone **80I** (323 mg, 1.42 mmol, 1.00 eq) and DIBAH (1.21 mL, 1.49 mmol, 1.05 eq) in anhydr. Et<sub>2</sub>O (3.00 mL). The reaction mixture was stirred at -10 °C for 1.5 h. Purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 2:1) provided (Z)-1-cyclohexyl-4-fluoro-6-methoxyhex-3-en-2-ol (**81I**, 291 mg, 1.26 mmol, 89%) as yellowish oil.

**TLC**  $R_f = 0.25$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 4.79–4.73 (m, 1H, CHOH), 4.58 (dd, <sup>3</sup>J = 37.4, 8.8 Hz, 1H, CHCF), 3.22 (td, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, <sup>4</sup>J = 1.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.02 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.19 (dt, <sup>3</sup>J = 17.5, 6.4 Hz, 2H, CFCH<sub>2</sub>), 1.79–1.42 (m, 7H, CH<sub>Cy</sub>CH<sub>2</sub>, H<sub>Cy</sub>), 1.35–1.03 (m, 5H, CH<sub>Cy</sub>CH<sub>2</sub>, OH, H<sub>Cy</sub>), 0.96–0.79 (m, 2H, H<sub>Cy</sub>).

Analytical data is in agreement with the reported values.<sup>[115]</sup>

**(Z)-1-Cyclohexyl-4-fluorodec-3-en-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate (73a)**



Allylic alcohol <b>81a</b> [256.41]	1.00 eq	1.12 mmol	288 mg
TFAA [210.03, $\rho = 1.51$ g/cm <sup>3</sup> ]	2.50 eq	2.81 mmol	391 $\mu$ L
Pyridine [79.10, $\rho = 0.98$ g/cm <sup>3</sup> ]	5.00 eq	5.62 mmol	453 $\mu$ L

## Experimenteller Teil

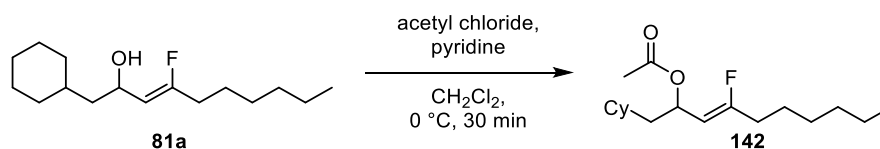
(*Z*)-1-Cyclohexyl-4-fluorodec-3-en-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**73a**) was synthesised according to **GP VI** using allylic alcohol **81a** (288 mg, 1.12 mmol, 1.00 eq), TFAA (391  $\mu$ L, 2.81 mmol, 2.50 eq) and pyridine (453  $\mu$ L, 5.62 mmol, 5.00 eq) in anhydr.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.00 mL). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 15 min. Filtration over silica (*n*-pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  5:1) provided (*Z*)-1-cyclohexyl-4-fluorodec-3-en-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**73a**, 390 mg, 1.11 mmol, 99%) as colourless oil.

**TLC**  $R_f = 0.90$  (*n*-pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  10:1).

**$^1\text{H-NMR}$**  250 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = 6.11 (dt,  $^3J = 9.1, 7.1$  Hz, 1H,  $\text{CHOCO}$ ), 4.35 (dd,  $^3J = 34.6, 9.2$  Hz, 1H,  $\text{CHCF}$ ), 1.80 (dt,  $^3J = 17.6, 7.3$  Hz, 2H,  $\text{CFCH}_2$ ), 1.62–1.49 (m, 6H,  $H_{\text{Cy}}$ ,  $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ,  $H_{\text{Aliph}}$ ), 1.37–0.98 (m, 13H,  $H_{\text{Cy}}$ ,  $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ,  $H_{\text{Aliph}}$ ), 0.89–0.68 (m, 5H,  $H_{\text{Cy}}$ ,  $H_{\text{Aliph}}$ ,  $\text{CH}_3$ ).

Analytical data is in agreement with the reported values.<sup>[117]</sup>

### (*Z*)-1-Cyclohexyl-4-fluorodec-3-en-2-yl acetate (**142**)



Allylic alcohol <b>81a</b> [256.41]	1.00 eq	1.79 mmol	458 mg
Acetyl chloride [78.49, $\rho = 1.10$ g/cm <sup>3</sup> ]	2.00 eq	3.57 mmol	255 $\mu$ L
Pyridine [79.10, $\rho = 0.98$ g/cm <sup>3</sup> ]	2.00 eq	3.57 mmol	288 $\mu$ L

Pyridine (288  $\mu$ L, 3.57 mmol, 2.00 eq) and acetyl chloride (255  $\mu$ L, 3.57 mmol, 2.00 eq) were added to a solution of allylic alcohol **81a** (458 mg, 1.79 mmol, 1.00 eq) in anhydr.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.00 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 30 min at 0 °C. A saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$ -solution (5.00 mL) was added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x 5.00 mL). The combined organic phases were washed with brine (5.00 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and filtered. The filtrate was concentrated under re-

## Experimenteller Teil

duced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 15:1) providing (*Z*)-1-cyclohexyl-4-fluorodec-3-en-2-yl acetate (**142**, 446 mg, 1.49 mmol, 84%) as colourless oil.

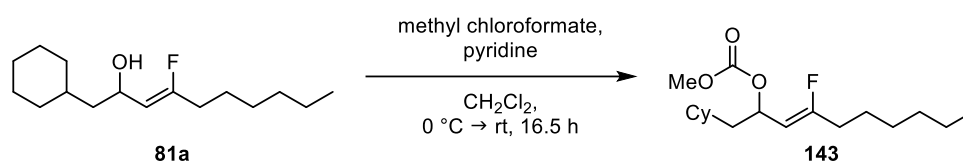
**TLC**  $R_f = 0.63$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 10:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 250 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 6.20 (dt, <sup>3</sup>*J* = 9.0, 7.0 Hz, 1H, CHOCO), 4.56 (dd, <sup>3</sup>*J* = 36.0, 9.0 Hz, 1H, CHCF), 1.98–1.03 (m, 24H, H<sub>Cy</sub>, CH<sub>Cy</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CO, CFCH<sub>2</sub>, H<sub>Aliph</sub>), 1.00–0.82 (m, 5H, H<sub>Cy</sub>, H<sub>Aliph</sub>, CH<sub>3</sub>).

**<sup>19</sup>F-NMR** 235 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -101.9 (CF).

Analytical data is in agreement with the reported values.<sup>[117]</sup>

### (*Z*)-1-cyclohexyl-4-fluorodec-3-en-2-yl methyl carbonate (**143**)



Allylic alcohol <b>81a</b> [256.41]	1.00 eq	0.78 mmol	200 mg
Methyl chloroformate [94.50, $\rho = 1.22$ g/cm <sup>3</sup> ]	3.00 eq	2.34 mmol	181 $\mu$ L
Pyridine [79.10, $\rho = 0.98$ g/cm <sup>3</sup> ]	3.00 eq	2.34 mmol	189 $\mu$ L

Pyridine (189  $\mu$ L, 2.34 mmol, 3.00 eq) and methyl chloroformate (181  $\mu$ L, 2.34 mmol, 3.00 eq) were added to a solution of allylic alcohol **81a** (200 mg, 0.78 mmol, 1.00 eq) in anhydr. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.00 ml) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 16.5 h while it was warmed up to ambient temperature. A saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>-solution (5.00 mL) was added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x 5.00 mL). The combined organic phases were washed with brine (5.00 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 10:1) providing (*Z*)-1-cyclohexyl-4-fluorodec-3-en-2-yl methyl carbonate (**143**, 235 mg, 0.75 mmol, 96%) as colourless oil.

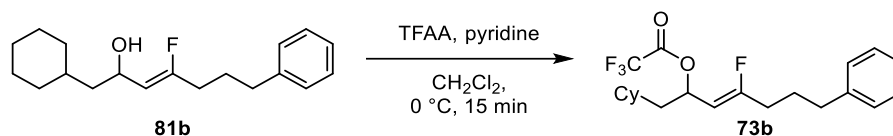
## Experimenteller Teil

**TLC**  $R_f = 0.63$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 10:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 250 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 6.20 (q, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, 1H, CHOCO), 4.57 (dd, <sup>3</sup>*J* = 35.8, 9.1 Hz, 1H, CHCF), 3.36 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.94–1.73 (m, 5H, *H*<sub>Cy</sub>, CFCH<sub>2</sub>), 1.63–1.40 (m, 5H, *H*<sub>Cy</sub>, CH<sub>Cy</sub>CH<sub>2</sub>, *H*<sub>Aliph</sub>), 1.34–1.01 (m, 11H, *H*<sub>Cy</sub>, CH<sub>Cy</sub>CH<sub>2</sub>, *H*<sub>Aliph</sub>), 0.94–0.79 (m, 5H, *H*<sub>Cy</sub>, *H*<sub>Aliph</sub>, CH<sub>3</sub>).

Analytical data is in agreement with the reported values.<sup>[117]</sup>

### (*Z*)-1-Cyclohexyl-4-fluoro-7-phenylhept-3-en-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**73b**)



( <i>Z</i> )-Allylic alcohol <b>81b</b> [290.42]	1.00 eq	0.77 mmol	223 mg
TFAA [210.03, $\rho = 1.51 \text{ g/cm}^3$ ]	2.50 eq	1.92 mmol	267 $\mu\text{L}$
Pyridine [79.10, $\rho = 0.98 \text{ g/cm}^3$ ]	5.00 eq	3.84 mmol	310 $\mu\text{L}$

(*Z*)-1-Cyclohexyl-4-fluoro-7-phenylhept-3-en-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**73b**) was synthesised according to **GP VI** using allylic alcohol **81b** (223 mg, 0.77 mmol, 1.00 eq), TFAA (267  $\mu\text{L}$ , 1.92 mmol, 2.50 eq) and pyridine (310  $\mu\text{L}$ , 3.84 mmol, 5.00 eq) in anhydr. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.00 mL). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 15 min. Filtration over silica (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 10:1) provided (*Z*)-1-cyclohexyl-4-fluoro-7-phenylhept-3-en-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**73b**, 290 mg, 0.75 mmol, 98%) as yellow oil.

**TLC**  $R_f = 0.84$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 10:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 7.19–7.13 (m, 2H, *H*<sub>Arom</sub>), 7.10–7.04 (m, 1H, *H*<sub>Arom</sub>), 7.00–6.95 (m, 2H, *H*<sub>Arom</sub>), 6.08 (dt, <sup>3</sup>*J* = 9.2, 7.1 Hz, 1H, CHOCO), 4.28 (dd, <sup>3</sup>*J* = 34.8, 9.4 Hz, 1H, CHCF), 2.32 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>Arom</sub>), 1.83–1.72 (m, 2H, CFCH<sub>2</sub>), 1.64–1.48 (m, 8H, *H*<sub>Cy</sub>, CH<sub>Cy</sub>CH<sub>2</sub>, *H*<sub>Aliph</sub>), 1.36–0.92 (m, 5H, *H*<sub>Cy</sub>, CH<sub>Cy</sub>CH<sub>2</sub>), 0.83–0.67 (m, 2H, *H*<sub>Cy</sub>).

## Experimenteller Teil

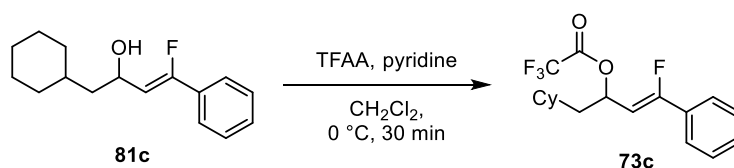
**<sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 163.4 (d, <sup>1</sup>J = 264.6 Hz, CF), 156.5 (d, <sup>2</sup>J = 41.9 Hz, COCF<sub>3</sub>), 141.1 (C<sub>Arom</sub>), 128.4 (2C, C<sub>Arom</sub>), 128.3 (2C, C<sub>Arom</sub>), 126.0 (C<sub>Arom</sub>), 115.1 (d, <sup>1</sup>J = 286.3 Hz, CF<sub>3</sub>), 103.5 (d, <sup>2</sup>J = 12.3 Hz, CHCF), 71.5 (d, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, CHOCO), 41.5 (CH<sub>Cy</sub>CH<sub>2</sub>), 34.6 (CH<sub>2</sub>C<sub>Arom</sub>), 33.9 (C<sub>Cy</sub>), 32.9 (C<sub>Cy</sub>), 32.8 (C<sub>Cy</sub>), 30.8 (d, <sup>2</sup>J = 26.0 Hz, CFCH<sub>2</sub>), 27.1 (d, <sup>3</sup>J = 1.5 Hz, C<sub>Aliph</sub>), 26.2 (C<sub>Cy</sub>), 26.0 (C<sub>Cy</sub>), 26.0 (C<sub>Cy</sub>).

**<sup>19</sup>F-NMR** 282 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -75.1 (3F, CF<sub>3</sub>), -98.8 (CF).

**HRMS** LIFDI+; *m/z* calc. for C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>F<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 386.18689, found: 386.18714.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 3029 (w), 2925 (m), 2853 (w), 1781 (m), 1705 (w), 1604 (w), 1497 (w), 1451 (w), 1378 (w), 1353 (w), 1217 (w), 1149 (s), 1029 (w), 952 (w), 909 (w), 864 (w), 813 (w), 775 (w), 734 (w), 699 (m), 524 (w), 489 (w) cm<sup>-1</sup>.

### (Z)-1-Cyclohexyl-4-fluoro-4-phenylbut-3-en-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**73c**)



Allylic alcohol <b>81c</b> [248.34]	1.00 eq	217 $\mu$ mol	54.0 mg
TFAA [210.03, $\rho$ = 1.51 g/cm <sup>3</sup> ]	2.50 eq	0.54 mmol	75.6 $\mu$ L
Pyridine [79.10, $\rho$ = 0.98 g/cm <sup>3</sup> ]	5.00 eq	1.09 mmol	87.8 $\mu$ L

(Z)-1-Cyclohexyl-4-fluoro-4-phenylbut-3-en-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**73c**) was synthesised according to **GP VI** using allylic alcohol **81c** (54.0 mg, 217  $\mu$ mol, 1.00 eq), TFAA (75.6  $\mu$ L, 0.54 mmol, 2.50 eq) and pyridine (87.8  $\mu$ L, 1.08 mmol, 5.00 eq) in anhydr. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.00 mL). The reaction was stirred at 0 °C for 30 min. Filtration over a short pad of silica (*n*-pentane) provided trifluoroacetate **73c** (75.0 mg, 218  $\mu$ mol, quant.) as yellow oil.

**TLC**  $R_f$  = 0.85 (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 10:1).

## Experimenteller Teil

**<sup>1</sup>H-NMR** 250 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 7.27–7.23 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 7.01–6.94 (m, 3H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 6.26 (dt,  $^3J = 9.0, 7.1$  Hz, 1H,  $\text{CHOCO}$ ), 5.16 (dd,  $^3J = 34.6, 9.1$  Hz, 1H,  $\text{CHCF}$ ), 1.68–1.50 (m, 6H,  $H_{\text{Cy}}$ ), 1.41–1.19 (m, 2H,  $H_{\text{Cy}}$ ,  $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ), 1.15–0.93 (m, 3H,  $H_{\text{Cy}}$ ,  $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ), 0.84–0.68 (m, 2H,  $H_{\text{Cy}}$ ).

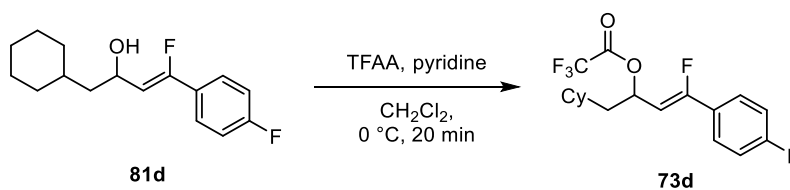
**<sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 160.1 (d,  $^1J = 256.4$  Hz, CF), 156.9 (d,  $^2J = 41.6$  Hz,  $\text{COCF}_3$ ), 131.1 (d,  $^2J = 28.1$  Hz,  $C_{\text{Arom}}$ ), 130.1 ( $C_{\text{Arom}}$ ), 128.8 (d,  $^4J = 2.0$  Hz, 2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 125.1 (d,  $^3J = 7.3$  Hz, 2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 115.5 (d,  $^1J = 286.1$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 103.1 (d,  $^2J = 14.2$  Hz,  $\text{CHCF}$ ), 72.1 (d,  $^3J = 6.3$  Hz,  $\text{CHOCO}$ ), 42.0 ( $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ), 34.2 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 33.3 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 33.2 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 26.6 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 26.3 (2C,  $C_{\text{Cy}}$ ).

**<sup>19</sup>F-NMR** 235 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -75.0 (3F,  $\text{CF}_3$ ), -111.8 (CF).

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 2977 (m), 2904 (w), 1812 (s), 1709 (w), 1523 (w), 1475 (w), 1403 (w), 1375 (w), 1307 (w), 1240 (m), 1167 (s), 1050 (w), 1010 (w), 968 (w), 932 (w), 885 (w), 858 (w), 822 (w), 776 (m), 745 (w), 701 (m), 647 (w), 553 (w), 532 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

Trifluoroacetate **73c** is too unstable for mass spectrometry analysis.

### (Z)-1-Cyclohexyl-4-fluoro-4-(4-fluorophenyl)but-3-en-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**73d**)



Allylic alcohol <b>81d</b> [266.33]	1.00 eq	424 $\mu\text{mol}$	113 mg
TFAA [210.03, $\rho = 1.51$ $\text{g}/\text{cm}^3$ ]	2.50 eq	1.06 mmol	148 $\mu\text{L}$
Pyridine [79.10, $\rho = 0.98$ $\text{g}/\text{cm}^3$ ]	5.00 eq	2.12 mmol	171 $\mu\text{L}$

(Z)-1-Cyclohexyl-4-fluoro-4-(4-fluorophenyl)but-3-en-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**73d**) was synthesised according to **GP VI** using allylic alcohol **81d** (113 mg, 424  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq), TFAA (148  $\mu\text{L}$ , 1.06 mmol, 2.50 eq) and pyridine (171  $\mu\text{L}$ , 2.12 mmol, 5.00 eq) in anhydr.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.50 mL). The reaction was stirred at 0 °C for 20 min. Filtration over a short pad of silica

## Experimenteller Teil

(*n*-pentane) provided (*Z*)-1-cyclohexyl-4-fluoro-4-(4-fluorophenyl)but-3-en-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**73d**, 145 mg, 400  $\mu$ mol, 94%) as yellow oil.

**TLC**  $R_f = 0.81$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 10:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 250 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 7.02–6.94 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 6.60 (t,  $^3J = 8.6$  Hz, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 6.26–6.16 (m, 1H, CHOCO), 4.99 (dd,  $^3J = 34.6, 9.1$  Hz, 1H, CHCF), 1.68–1.46 (m, 6H,  $H_{\text{Cy}}$ , CH<sub>Cy</sub>CH<sub>2</sub>), 1.40–0.98 (m, 5H,  $H_{\text{Cy}}$ , CH<sub>Cy</sub>CH<sub>2</sub>), 0.93–0.67 (m, 2H,  $H_{\text{Cy}}$ ).

**<sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 164.0 (d,  $^1J = 250.4$  Hz,  $C_{\text{Arom}}$ ), 159.2 (d,  $^1J = 256.2$  Hz, CF), 156.9 (d,  $^2J = 41.8$  Hz, COCF<sub>3</sub>), 127.2 (dd,  $^2J = 28.6$  Hz,  $^4J = 3.4$  Hz,  $C_{\text{Arom}}$ ), 127.2 (dd,  $^3J = 8.3, 7.4$  Hz, 2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 115.8 (dd,  $^2J = 22.0$  Hz,  $^4J = 1.9$  Hz, 2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 115.5 (d,  $^1J = 286.1$  Hz, CF<sub>3</sub>), 102.9 (dd,  $^2J = 14.3$  Hz,  $^6J = 1.9$  Hz, CHCF), 72.0 (d,  $^3J = 6.3$  Hz, CHOCO), 42.1 (CH<sub>Cy</sub>CH<sub>2</sub>), 34.2 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 33.3 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 33.2 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 26.6 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 26.3 (2C,  $C_{\text{Cy}}$ ).

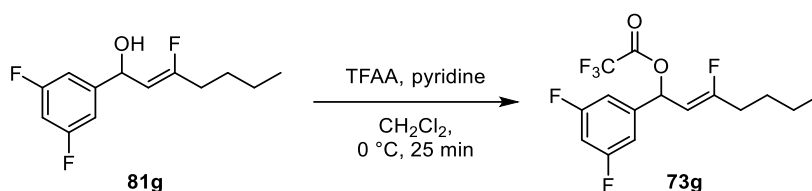
**<sup>19</sup>F-NMR** 235 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -75.0 (3F, CF<sub>3</sub>), -110.1 (CF) -110.1 ( $F_{\text{Arom}}$ ).

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu} = 2926$  (m), 2854 (w), 1781 (m), 1681 (w), 1605 (w), 1511 (m), 1449 (w), 1413 (w), 1379 (w), 1352 (w), 1305 (w), 1281 (w), 1219 (m), 1147 (s), 1102 (w), 1033 (w), 996 (w), 952 (w), 908 (w), 869 (w), 840 (m), 816 (w), 775 (w), 732 (w), 704 (w), 631 (w), 607 (w), 575 (w), 541 (w), 523 (w), 483 (w) cm<sup>-1</sup>.

Trifluoroacetate **73d** is too unstable for mass spectrometry analysis.

## Experimenteller Teil

### (Z)-1-(3,5-Difluorophenyl)-3-fluorohept-2-en-1-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**73g**)



Allylic alcohol <b>81g</b> [244.26]	1.00 eq	123 $\mu\text{mol}$	30.0 mg
TFAA [210.03, $\rho = 1.51\text{ g/cm}^3$ ]	2.50 eq	307 $\mu\text{mol}$	42.7 $\mu\text{L}$
Pyridine [79.10, $\rho = 0.98\text{ g/cm}^3$ ]	5.00 eq	0.61 mmol	49.6 $\mu\text{L}$

(Z)-1-(3,5-Difluorophenyl)-3-fluorohept-2-en-1-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**73g**) was synthesised according to **GP VI** using allylic alcohol **81g** (30.0 mg, 123  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq), TFAA (42.7  $\mu\text{L}$ , 307  $\mu\text{mol}$ , 2.50 eq) and pyridine (49.6  $\mu\text{L}$ , 0.61 mmol, 5.00 eq) in anhydr.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.00 mL). The reaction was stirred at 0 °C for 25 min. Filtration over a short pad of silica (*n*-pentane) provided trifluoroacetate **73g** (34.0 mg, 99.9  $\mu\text{mol}$ , 81%) as yellow oil.

**TLC**  $R_f = 0.84$  (*n*-pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  10:1).

**$^1\text{H-NMR}$**  250 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = 6.66–6.58 (m, 3H,  $H_{\text{Arom}}$ ,  $\text{CHOCO}$ ), 6.32 (tt,  $^3J = 8.8\text{ Hz}$ ,  $^4J = 2.3\text{ Hz}$ , 1H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 4.37 (dd,  $^3J = 33.4$ , 9.3 Hz,  $\text{CHCF}$ ), 1.69 (dt,  $^3J = 17.4$ , 7.2 Hz, 2H,  $\text{CFCH}_2$ ), 1.16–0.93 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.68 (t,  $^3J = 7.0\text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = 165.1 (d,  $^1J = 267.3\text{ Hz}$ , CF), 163.5 (dd,  $^1J = 249.9\text{ Hz}$ ,  $^3J = 12.6\text{ Hz}$ , 2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 156.3 (d,  $^2J = 42.6\text{ Hz}$ ,  $\text{COCF}_3$ ), 141.5 (td,  $^3J = 9.0\text{ Hz}$ ,  $^4J = 1.3\text{ Hz}$ ,  $C_{\text{Arom}}$ ), 115.2 (d,  $^1J = 285.9\text{ Hz}$ ,  $\text{CF}_3$ ), 109.7–109.4 (m, 2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 104.4 (t,  $^2J = 25.3\text{ Hz}$ ,  $C_{\text{Arom}}$ ), 102.3 (d,  $^2J = 12.1\text{ Hz}$ ,  $\text{CHCF}$ ), 72.7 (dt,  $^3J = 7.4\text{ Hz}$ ,  $^4J = 2.1\text{ Hz}$ ,  $\text{CHOCO}$ ), 31.4 (d,  $^2J = 25.2\text{ Hz}$ ,  $\text{CFCH}_2$ ), 27.7 (d,  $^3J = 1.8\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 22.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 13.6 ( $\text{CH}_3$ ).

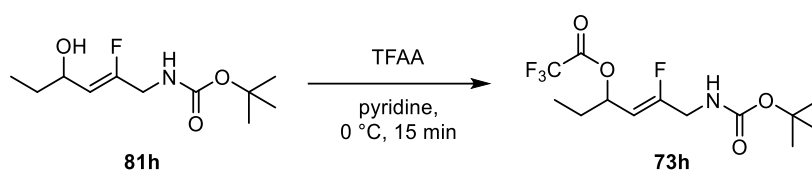
**$^{19}\text{F-NMR}$**  235 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = -75.1 (3F,  $\text{CF}_3$ ), -97.1 (CF), -107.9 (2F,  $F_{\text{Arom}}$ ).

## Experimenteller Teil

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 2962 (w), 2935 (w), 2874 (w), 1789 (m), 1702 (w), 1624 (w), 1597 (m), 1462 (w), 1373 (w), 1332 (w), 1274 (w), 1223 (m), 1169 (w), 1143 (s), 1121 (w), 987 (w), 930 (w), 855 (m), 775 (w), 739 (w), 674 (w), 542 (w), 511 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

Trifluoroacetate **73g** is too unstable for mass spectrometry analysis.

### (Z)-6-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-5-fluorohex-4-en-3-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**73h**)



Allylic alcohol <b>81h</b> [233.28]	1.00 eq	2.14 mmol	0.50 g
TFAA [210.03, $\rho = 1.51 \text{ g/cm}^3$ ]	1.50 eq	3.22 mmol	447 $\mu\text{L}$

Trifluoroacetic anhydride (447  $\mu\text{L}$ , 3.22 mmol, 1.00 eq) was added to a solution of allylic alcohol **81h** (0.50 g, 2.14 mmol, 1.00 eq) in anhydr. Pyridine (5.00 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 15 min. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography (dry load, *n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 2:1) providing (trifluoroacetate **73h** (548 mg, 1.66 mmol, 78%) as colourless oil.

**TLC**  $R_f = 0.71$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 250 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 5.67–5.58 (m, 1H, CHOCO), 4.47 (dd, <sup>3</sup>*J* = 34.2, 9.1 Hz, 1H, CHCF), 3.97 (bs, 1H, NH), 3.48–3.18 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 1.45–1.11 (m, 11H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.58 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 160.3 (d, <sup>1</sup>*J* = 265.2 Hz, CF), 156.8 (q, <sup>2</sup>*J* = 41.7 Hz, COCF<sub>3</sub>), 155.4 (NCO), 115.4 (q, <sup>1</sup>*J* = 286.1 Hz, CF<sub>3</sub>), 103.7 (d, <sup>2</sup>*J* = 10.2 Hz, CHCF), 79.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 74.2 (d, <sup>3</sup>*J* = 5.3 Hz, CHOCO), 40.8 (d, <sup>2</sup>*J* = 32.9 Hz, CH<sub>2</sub>NH), 28.3 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.3 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 8.8 (CH<sub>3</sub>).

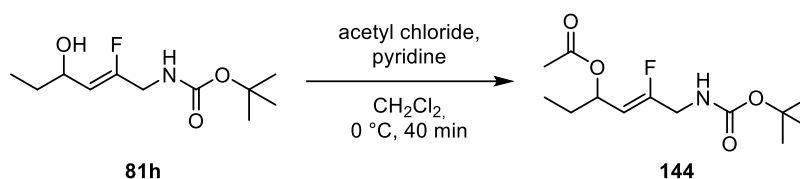
**<sup>19</sup>F-NMR** 235 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -75.2 (3F, CF<sub>3</sub>), -107.7 (CF).

## Experimenteller Teil

**HRMS** ESI+;  $m/z$  calc. for  $C_{13}H_{19}F_4N_1O_4Na$   $[M+Na]^+$ : 352.1142, found: 352.1147.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 3343 (w), 2979 (w), 2938 (w), 1782 (m), 1697 (m), 1512 (w), 1458 (w), 1368 (w), 1342 (w), 1275 (w), 1220 (w), 1151 (s), 1074 (w), 1053 (w), 930 (w), 859 (m), 776 (w), 731 (w), 524 (w), 457 (w)  $cm^{-1}$ .

### (Z)-6-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-5-fluorohex-4-en-3-yl acetate (**144**)



Allylic alcohol <b>81h</b> [233.28]	1.00 eq	1.29 mmol	300 mg
Acetyl chloride [78.49, $\rho = 1.10$ g/cm <sup>3</sup> ]	3.00 eq	3.86 mmol	311 $\mu$ L
Pyridine [79.10, $\rho = 0.98$ g/cm <sup>3</sup> ]	3.00 eq	3.86 mmol	275 $\mu$ L

Pyridine (275  $\mu$ L, 3.86 mmol, 3.00 eq) and acetyl chloride (311  $\mu$ L, 3.86 mmol, 3.00 eq) were added to a solution of allylic alcohol **81h** (300 mg, 1.29 mmol, 1.00 eq) in anhydr.  $CH_2Cl_2$  (5.00 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 40 min. A saturated aqueous  $NaHCO_3$  solution (10.0 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with  $CH_2Cl_2$  (3x 15.0 mL). The combined organic layers were washed with brine (30.0 mL), dried over anhydr.  $Na_2SO_4$  and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* and purification by column chromatography (*n*-pentane/ $Et_2O$  2:1) provided (Z)-6-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-5-fluorohex-4-en-3-yl acetate (**144**, 308 mg, 1.12 mmol, 87%) as colourless oil.

**TLC**  $R_f = 0.63$  (*n*-pentane/ $Et_2O$  1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz,  $C_6D_6$ ;  $\delta$  (ppm) = 5.79 (dt,  $^3J = 8.8, 6.7$  Hz, 1H, *CHOCO*), 4.65 (dd,  $^3J = 35.6, 8.8$  Hz, 1H, *CHCF*), 4.23 (bs, 1H, *NH*), 3.47 (dd,  $^3J = 12.8, 6.2$  Hz, 2H, *CH<sub>2</sub>NH*), 3.35 (s, 3H, *OCH<sub>3</sub>*), 1.67–1.53 (m, 4H, *COCH<sub>3</sub>*, *CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>*), 1.49–1.35 (m, 10H, *CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>*, *C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*), 0.77 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 3H, *CH<sub>3</sub>*).

## Experimenteller Teil

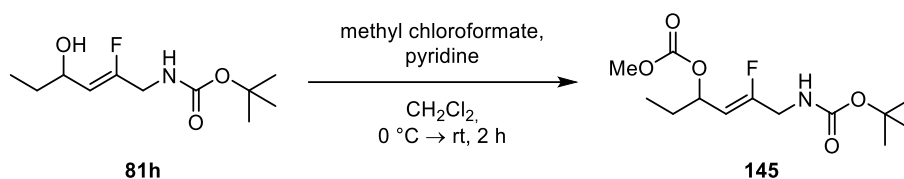
**<sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 169.3 (COCH<sub>3</sub>), 158.3 (d, <sup>1</sup>J = 263.6 Hz, CF), 155.3 (NCO), 106.4 (d, <sup>2</sup>J = 11.4 Hz, CHCF), 79.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 69.1 (d, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, CHOCO), 41.1 (d, <sup>2</sup>J = 33.3 Hz, CH<sub>2</sub>NH), 28.4 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.0 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 20.7 (COCH<sub>3</sub>), 9.4 (CH<sub>3</sub>).

**<sup>19</sup>F-NMR** 235 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -110.6 (CF).

**HRMS** ESI+; *m/z* calc. for C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>F<sub>1</sub>N<sub>1</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 298.1425, found: 298.1424.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 3349 (w), 2974 (w), 2935 (w), 2881 (w), 1698 (s), 1516 (m), 1456 (w), 1391 (w), 1367 (m), 1234 (s), 1162 (s), 1103 (w), 1078 (w), 1047 (w), 1021 (m), 956 (w), 861 (m), 823 (w), 785 (w), 608 (w), 453 (w) cm<sup>-1</sup>.

### *tert*-Butyl (Z)-(2-fluoro-4-((methoxycarbonyl)oxy)hex-2-en-1-yl)carbamate (**145**)



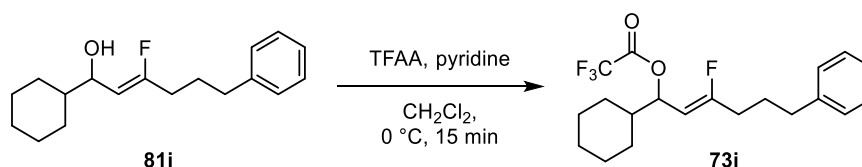
Allylic alcohol <b>81h</b> [233.28]	1.00 eq	1.72 mmol	400 mg
Methyl chloroformate [94.49, $\rho = 1.22$ g/cm <sup>3</sup> ]	3.00 eq	5.14 mmol	398 $\mu$ L
Pyridine [79.10, $\rho = 0.98$ g/cm <sup>3</sup> ]	3.00 eq	5.14 mmol	415 $\mu$ L

Pyridine (415  $\mu$ L, 5.14 mmol, 3.00 eq) and methyl chloroformate (398  $\mu$ L, 5.14 mmol, 3.00 eq) were added to a solution of allylic alcohol **81h** (400 mg, 1.72 mmol, 1.00 eq) in anhydr. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.00 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 2 h. A saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (10.0 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x 15.0 mL). The combined organic layers were washed with brine (30.0 mL), dried over anhydr. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* and purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 2:1) provided *tert*-butyl (Z)-(2-fluoro-4-((methoxycarbonyl)oxy)hex-2-en-1-yl)carbamate (**145**, 418 mg, 1.43 mmol, 84%) as colourless oil.

## Experimenteller Teil

- TLC**  $R_f = 0.56$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1).
- <sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 5.64 (dt, <sup>3</sup>*J* = 8.9, 6.7 Hz, 1H, CHOCO), 4.65 (dd, <sup>3</sup>*J* = 35.2, 9.0 Hz, 1H, CHCF), 4.17 (bs, 1H, NH), 3.48–3.41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 3.35 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.67–1.58 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.49–1.32 (m, 10H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.76 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).
- <sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 157.9 (d, <sup>1</sup>*J* = 369.2 Hz, CF), 155.7 (NCO), 150.2 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 105.8 (d, <sup>2</sup>*J* = 11.3 Hz, CHCF), 79.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 73.2 (d, <sup>3</sup>*J* = 4.7 Hz, CHOCO), 54.1 (OCH<sub>3</sub>), 41.0 (d, <sup>2</sup>*J* = 34.7 Hz, CH<sub>2</sub>NH), 28.3 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.9 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 9.2 (CH<sub>3</sub>).
- <sup>19</sup>F-NMR** 235 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -110.2 (CF).
- HRMS** ESI+; *m/z* calc. for C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>F<sub>1</sub>N<sub>1</sub>O<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 314.1374, found: 314.1383.
- FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 3364 (w), 2975 (w), 2937 (w), 1748 (w), 1700 (m), 1514 (w), 1443 (m), 1391 (w), 1367 (w), 1253 (s), 1161 (m), 1103 (w), 1075 (w), 1052 (w), 1029 (w), 943 (m), 864 (w), 828 (w), 790 (m), 603 (w), 454 (w) cm<sup>-1</sup>.

### (*Z*)-1-Cyclohexyl-3-fluoro-6-phenylhex-2-en-1-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**73i**)



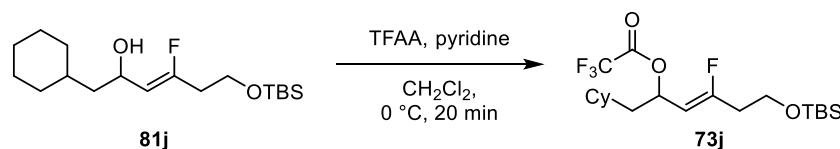
( <i>Z</i> )-Allylic alcohol <b>81i</b> [276.40]	1.00 eq	0.81 mmol	223 mg
TFAA [210.03, $\rho = 1.51$ g/cm <sup>3</sup> ]	2.50 eq	2.02 mmol	281 $\mu$ L
Pyridine [79.10, $\rho = 0.98$ g/cm <sup>3</sup> ]	5.00 eq	4.04 mmol	326 $\mu$ L

(*Z*)-1-Cyclohexyl-3-fluoro-6-phenylhex-2-en-1-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**73i**) was synthesised according to **GP VI** using allylic alcohol **81i** (223 mg, 0.81 mmol, 1.00 eq), TFAA (281  $\mu$ L, 2.02 mmol, 2.50 eq) and pyridine (326  $\mu$ L, 4.04 mmol, 5.00 eq) in anhydr. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.00 mL). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 15 min. Filtration over a short pad of silica (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 10:1) provided (*Z*)-1-cyclohexyl-3-fluoro-6-phenylhex-2-en-1-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**73i**, 116 mg, 312  $\mu$ mol, 39%) as colourless oil.

## Experimenteller Teil

- TLC**  $R_f = 0.88$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 5:1).
- <sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 7.19–7.12 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 7.10–7.05 (m, 1H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 6.99–6.96 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 5.73 (dd,  $^3J = 9.4, 7.5$  Hz, 1H, CHOCO), 4.29 (dd,  $^3J = 34.6, 9.4$  Hz, 1H, CHCF), 2.33 (t,  $^3J = 7.5$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>Arom</sub>), 1.79 (ddd,  $^3J = 17.2, 8.5$  Hz,  $^4J = 6.5$  Hz, 2H, CFCH<sub>2</sub>), 1.70–1.33 (m, 8H,  $H_{\text{Cy}}$ ,  $H_{\text{Aliph}}$ ), 1.08–0.71 (m, 5H,  $H_{\text{Cy}}$ ).
- <sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 164.2 (d,  $^1J = 264.5$  Hz, CF), 156.9 (d,  $^2J = 41.5$  Hz, COCF<sub>3</sub>), 141.5 ( $C_{\text{Arom}}$ ), 128.8 (2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 128.7 (2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 126.4 ( $C_{\text{Arom}}$ ), 115.6 (d,  $^1J = 286.2$  Hz, CF<sub>3</sub>), 102.0 (d,  $^2J = 12.4$  Hz, CHCF), 77.2 (d,  $^3J = 5.5$  Hz, CHOCO), 41.5 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 35.0 (CH<sub>2</sub>C<sub>Arom</sub>), 31.3 (d,  $^2J = 26.2$  Hz, CFCH<sub>2</sub>), 28.5 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 28.1 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 27.5 (d,  $^3J = 1.4$  Hz,  $C_{\text{Aliph}}$ ), 26.3 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 25.9 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 25.7 ( $C_{\text{Cy}}$ ).
- <sup>19</sup>F-NMR** 282 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -75.0 (3F, CF<sub>3</sub>), -98.6 (CF).
- HRMS** LIFDI+;  $m/z$  calc. for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>F<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 372.17124, found: 372.17250.
- FT-IR** Film;  $\tilde{\nu} = 3028$  (w), 2930 (m), 2856 (w), 1781 (m), 1705 (w), 1604 (w), 1497 (w), 1452 (w), 1378 (w), 1218 (w), 1152 (s), 1084 (w), 1030 (w), 967 (w), 932 (w), 910 (w), 880 (w), 823 (w), 775 (w), 735 (w), 699 (m), 525 (w), 490 (w) cm<sup>-1</sup>.

### (*Z*)-6-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-1-cyclohexyl-4-fluorohex-3-en-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**73j**)



Allylic alcohol <b>81j</b> [330.56]	1.00 eq	178 $\mu\text{mol}$	59.0 mg
TFAA [210.03, $\rho = 1.51$ g/cm <sup>3</sup> ]	2.50 eq	446 $\mu\text{mol}$	62.1 $\mu\text{L}$
Pyridine [79.10, $\rho = 0.98$ g/cm <sup>3</sup> ]	5.00 eq	0.89 mmol	72.0 $\mu\text{L}$

## Experimenteller Teil

(*Z*)-6-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-cyclohexyl-4-fluorohex-3-en-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**73j**) was synthesised according to **GP VI** using allylic alcohol **81j** (59.0 mg, 178  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq), TFAA (62.1  $\mu\text{L}$ , 446  $\mu\text{mol}$ , 2.50 eq) and pyridine (72.0  $\mu\text{L}$ , 0.89 mmol, 5.00 eq) in anhydr.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.00 mL). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 20 min. Filtration over silica (*n*-pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  1:1) provided (*Z*)-6-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-cyclohexyl-4-fluorohex-3-en-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**73j**, 75.0 mg, 176  $\mu\text{mol}$ , 99%) as colourless oil.

**TLC**  $R_f = 0.91$  (*n*-pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  10:1).

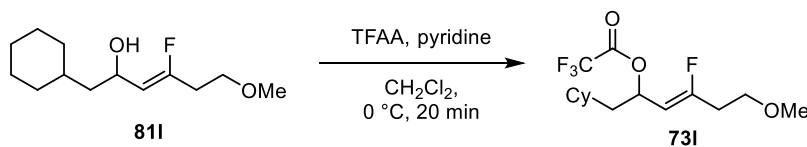
**$^1\text{H-NMR}$**  300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = 6.13 (dt,  $^3J = 9.1, 7.0$  Hz, 1H,  $\text{CHOCO}$ ), 4.51 (dd,  $^3J = 34.9, 9.2$  Hz, 1H,  $\text{CHCF}$ ), 3.44 (t,  $^3J = 5.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OSi}$ ), 2.00 (dtd,  $^3J = 18.0, 5.9$  Hz,  $^4J = 1.8$  Hz, 2H,  $\text{CFCH}_2$ ), 1.64–1.49 (m, 6H,  $H_{\text{Cy}}$ ,  $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ), 1.37–0.88 (m, 14H,  $H_{\text{Cy}}$ ,  $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.83–0.69 (m, 2H,  $H_{\text{Cy}}$ ), 0.01 (s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = 161.5 (d,  $^1J = 264.0$  Hz, CF), 156.9 (d,  $^2J = 41.7$  Hz,  $\text{COCF}_3$ ), 115.5 (d,  $^1J = 286.2$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 105.4 (d,  $^2J = 11.9$  Hz,  $\text{CHCF}$ ), 71.7 (d,  $^3J = 6.4$  Hz,  $\text{CHOCO}$ ), 58.9 ( $\text{CH}_2\text{OSi}$ ), 42.1 ( $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ), 35.7 (d,  $^2J = 25.6$  Hz,  $\text{CFCH}_2$ ), 34.1 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ), 33.2 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ), 33.2 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ), 26.6 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ), 26.3 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ), 26.3 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ), 26.0 (3C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), -5.4 (2C,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ).

**$^{19}\text{F-NMR}$**  235 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = -75.1 ( $\text{CF}_3$ ), -100.7 (CF).

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu} = 2928$  (m), 2856 (w), 1783 (m), 1709 (w), 1469 (w), 1450 (w), 1379 (w), 1355 (w), 1256 (w), 1218 (w), 1152 (s), 1102 (m), 1051 (w), 1008 (w), 953 (w), 922 (w), 833 (s), 776 (m), 732 (w), 665 (w), 524 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

Trifluoroacetate **73j** is too unstable for mass spectrometry analysis.

**(Z)-1-Cyclohexyl-4-fluoro-6-methoxyhex-3-en-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate (73I)**


Allylic alcohol <b>81I</b> [230.32]	1.00 eq	217 $\mu\text{mol}$	50.0 mg
TFAA [210.03, $\rho = 1.51 \text{ g/cm}^3$ ]	2.50 eq	0.54 mmol	75.5 $\mu\text{L}$
Pyridine [79.10, $\rho = 0.98 \text{ g/cm}^3$ ]	5.00 eq	1.09 mmol	87.6 $\mu\text{L}$

(Z)-1-Cyclohexyl-4-fluoro-6-methoxyhex-3-en-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**73I**) was synthesised according to **GP VI** using allylic alcohol **81I** (50.0 mg, 217  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq), TFAA (75.5  $\mu\text{L}$ , 0.54 mmol, 2.50 eq) and pyridine (87.6  $\mu\text{L}$ , 1.09 mmol, 5.00 eq) in anhydr.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.00 mL). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 20 min. Filtration over silica (*n*-pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  1:1) provided (Z)-1-cyclohexyl-4-fluoro-6-methoxyhex-3-en-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**73I**, 71.0 mg, 218  $\mu\text{mol}$ , quant.) as colourless oil.

**TLC**  $R_f = 0.93$  (*n*-pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  1:1).

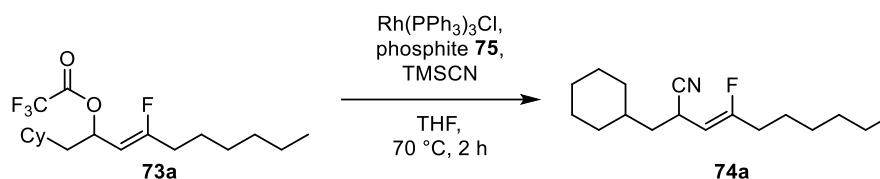
**$^1\text{H-NMR}$**  300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = 6.08 (dt,  $^3J = 9.2, 7.1 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CHOCO}$ ), 4.45 (dd,  $^3J = 34.8, 9.2 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CHCF}$ ), 3.08 (ddt,  $^3J = 24.5, 9.4, 6.5 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 2.96 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.03 (dt,  $^3J = 17.5, 6.3 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CFCH}_2$ ), 1.61–1.48 (m, 6H,  $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ,  $H_{\text{Cy}}$ ), 1.33–0.98 (m, 5H,  $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ,  $H_{\text{Cy}}$ ), 0.80–0.65 (m, 2H,  $H_{\text{Cy}}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = 161.4 (d,  $^1J = 263.9 \text{ Hz}$ , CF), 156.9 (d,  $^2J = 41.6 \text{ Hz}$ ,  $\text{COCF}_3$ ), 115.5 (d,  $^1J = 286.2 \text{ Hz}$ ,  $\text{CF}_3$ ), 105.0 (d,  $^2J = 11.9 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHCF}$ ), 71.8 (d,  $^3J = 6.4 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHOCO}$ ), 68.1 (d,  $^3J = 1.8 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 58.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 41.8 ( $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ), 34.2 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ), 33.2 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ), 33.2 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ), 32.7 (d,  $^2J = 26.3 \text{ Hz}$ ,  $\text{CFCH}_2$ ), 26.6 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ), 26.4 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ), 26.4 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ).

**$^{19}\text{F-NMR}$**  235 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = -75.2 ( $\text{CF}_3$ ), -100.3 (CF).

**HRMS** ESI+;  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 327.1578, found: 327.1599.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu} = 2926$  (m), 2854 (w), 1782 (m), 1709 (w), 1450 (w), 1379 (w), 1354 (w), 1217 (w), 1151 (s), 1119 (w), 1006 (w), 953 (w), 915 (w), 864 (w), 812 (w), 776 (w), 733 (w), 524 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**(Z)-2-(Cyclohexylmethyl)-4-fluorodec-3-enenitrile (74a)**

Trifluoroacetate <b>73a</b> [352.41]	1.00 eq	142 μmol	50.0 mg
Rh(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Cl [925.24]	0.20 eq	28.4 μmol	26.3 mg
Tris(2,4-di- <i>tert</i> -butylphenyl) phosphite ( <b>75</b> ) [646.94]	0.80 eq	114 μmol	73.4 mg
TMSCN [99.21, ρ = 0.78 g/cm <sup>3</sup> ]	5.00 eq	0.71 mmol	89.9 μL

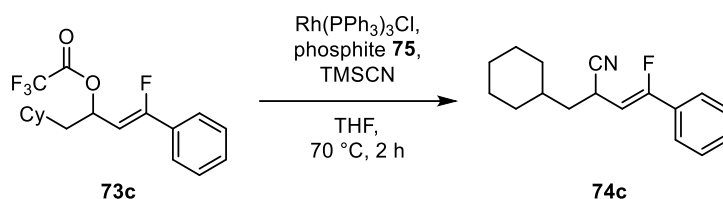
(Z)-2-(Cyclohexylmethyl)-4-fluorodec-3-enenitrile (**74a**) was synthesised according to **GP VII** using Rh(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl (26.3 mg, 28.4 μmol, 0.20 eq), tris(2,4-di *tert*-butylphenyl) phosphite (**75**, 73.4 mg, 114 μmol, 0.80 eq), trifluoroacetate **73a** (50.0 mg, 142 μmol, 1.00 eq) and TMSCN (89.9 μL, 0.71 mmol, 5.00 eq) in anhydrous THF (1.00 mL). The reaction mixture was stirred at 70 °C for 2.0 h. Purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 60:1) provided (Z)-2-(cyclohexylmethyl)-4-fluorodec-3-enenitrile (**74a**, 27.0 mg, 102 μmol, 72%, *Z/E* > 25:1) as colourless oil.

**TLC**  $R_f = 0.50$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 40:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 250 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>; δ (ppm) = 4.18 (dd, <sup>3</sup>*J* = 34.4, 9.4 Hz, 1H, *CHCF*), 3.59–3.49 (m, 1H, *CHCN*), 1.86–1.72 (m, 2H, *CFCH*<sub>2</sub>), 1.58–0.94 (m, 19H, *H*<sub>Cy</sub>, *CH*<sub>Cy</sub>*CH*<sub>2</sub>, *H*<sub>Aliph</sub>), 0.87 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, 1H, *CH*<sub>3</sub>), 0.70–0.54 (m, 2H, *H*<sub>Cy</sub>).

**<sup>19</sup>F-NMR** 235 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>; δ (ppm) = -102.9 (*CF*).

Analytical data is in agreement with the reported values.<sup>[117]</sup>

**(Z)-2-(Cyclohexylmethyl)-4-fluoro-4-phenylbut-3-enenitrile (74c)**


Trifluoroacetate <b>73c</b> [344.35]	1.00 eq	145 $\mu\text{mol}$	50.0 mg
Rh(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Cl [925.24]	0.20 eq	29.0 $\mu\text{mol}$	26.9 mg
Tris(2,4-di- <i>tert</i> -butylphenyl) phosphite ( <b>75</b> ) [646.94]	0.80 eq	116 $\mu\text{mol}$	75.1 mg
TMSCN [99.21, $\rho = 0.78 \text{ g/cm}^3$ ]	5.00 eq	0.73 mmol	92.0 $\mu\text{L}$

(Z)-2-(Cyclohexylmethyl)-4-fluoro-4-phenylbut-3-enenitrile (**74c**) was synthesised according to **GP VII** using trifluoroacetate **73c** (50.0 mg, 145  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq), Rh(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (26.9 mg, 29.0  $\mu\text{mol}$ , 0.20 eq), tris(2,4-di-*tert*-butylphenyl) phosphite (**75**, 75.1 mg, 116  $\mu\text{mol}$ , 0.80 eq) and TMSCN (92.0  $\mu\text{L}$ , 0.73 mmol, 5.00 eq) in anhydr. THF (1.00 mL). The reaction mixture was stirred at 70 °C for 2 h. Purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 20:1) provided nitrile **74c** (16.0 mg, 62.2  $\mu\text{mol}$ , 43%, *Z/E* > 25:1) as yellow oil.

**TLC**  $R_f = 0.50$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 10:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 7.24–7.20 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 7.04–6.98 (m, 3H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 5.00 (dd,  $^3J = 34.4, 9.4 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CHCF}$ ), 3.69–3.60 (m, 1H,  $\text{CHCN}$ ), 1.58–1.28 (m, 7H,  $H_{\text{Cy}}$ ,  $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ), 1.21–0.94 (m, 4H,  $H_{\text{Cy}}$ ,  $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ), 0.73–0.54 (m, 2H,  $H_{\text{Cy}}$ ).

**<sup>13</sup>C-NMR** 125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 159.0 (d,  $^1J = 252.8 \text{ Hz}$ , CF), 131.2 (d,  $^2J = 28.0 \text{ Hz}$ ,  $C_{\text{Arom}}$ ), 129.9 ( $C_{\text{Arom}}$ ), 128.8 (d,  $^4J = 2.0 \text{ Hz}$ , 2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 124.8 (d,  $^3J = 7.1 \text{ Hz}$ , 2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 120.2 (d,  $^4J = 2.0 \text{ Hz}$ , CN), 101.7 (d,  $^2J = 15.9 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHCF}$ ), 40.9 ( $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ), 35.4 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 33.1 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 32.6 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 26.6 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 26.2 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 26.2 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 24.0 (d,  $^3J = 6.5 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHCN}$ ).

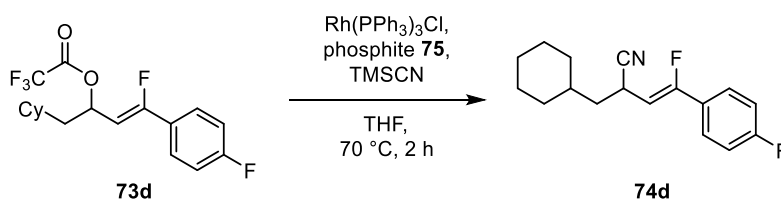
**<sup>19</sup>F-NMR** 235 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -115.1 (CF).

**HRMS** EI+;  $m/z$  calc. for C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>F<sub>1</sub>N<sub>1</sub> [ $M$ ]<sup>+</sup>: 257.15798, found: 257.15822.

## Experimenteller Teil

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 3121 (w), 2975 (s), 2902 (m), 2279 (w), 1708 (m), 1648 (w), 1522 (w), 1474 (m), 1349 (w), 1305 (m), 1194 (w), 1094 (w), 1051 (w), 1021 (w), 981 (w), 934 (w), 899 (w), 829 (w), 776 (s), 703 (m), 643 (w), 611 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

### (Z)-2-(Cyclohexylmethyl)-4-fluoro-4-(4-fluorophenyl)but-3-enitrile (**74d**)



Trifluoroacetate <b>73d</b> [362.34]	1.00 eq	157 $\mu\text{mol}$	57.0 mg
$\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$ [925.24]	0.20 eq	31.5 $\mu\text{mol}$	29.1 mg
Tris(2,4-di- <i>tert</i> -butylphenyl) phosphite ( <b>75</b> ) [646.94]	0.80 eq	126 $\mu\text{mol}$	81.4 mg
$\text{TMSCN}$ [99.21, $\rho = 0.78\text{ g/cm}^3$ ]	5.00 eq	0.79 mmol	99.7 $\mu\text{L}$

(Z)-2-(Cyclohexylmethyl)-4-fluoro-4-(4-fluorophenyl)but-3-enitrile (**74d**) was synthesised according to **GP VII** using trifluoroacetate **73d** (57.0 mg, 157  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq),  $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$  (29.1 mg, 31.5  $\mu\text{mol}$ , 0.20 eq), tris(2,4-di-*tert*-butylphenyl) phosphite (**75**, 81.4 mg, 126  $\mu\text{mol}$ , 0.80 eq) and  $\text{TMSCN}$  (99.7  $\mu\text{L}$ , 0.79 mmol, 5.00 eq) in anhydr. THF (1.00 mL). The reaction mixture was stirred at  $70\text{ }^\circ\text{C}$  for 2 h. Purification by column chromatography (*n*-pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  20:1) provided (Z)-2-(cyclohexylmethyl)-4-fluoro-4-(4-fluorophenyl)but-3-enitrile (**74d**, 19.0 mg, 69.0  $\mu\text{mol}$ , 44%, *Z/E* > 25:1) as colourless oil.

**TLC**  $R_f = 0.38$  (*n*-pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  10:1).

**$^1\text{H-NMR}$**  500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = 6.98–6.94 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 6.67–6.62 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 4.83 (dd,  $^3J = 34.3, 9.3\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CHCF}$ ), 3.63–3.58 (m, 1H,  $\text{CHCN}$ ), 1.58–1.50 (m, 5H,  $H_{\text{Cy}}$ ), 1.47–1.43 (m, 2H,  $H_{\text{Cy}}$ ,  $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ), 1.17 (dt,  $^3J = 12.4, 7.2\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ), 1.14–0.95 (m, 3H,  $H_{\text{Cy}}$ ), 0.71–0.60 (m, 2H,  $H_{\text{Cy}}$ ).

## Experimenteller Teil

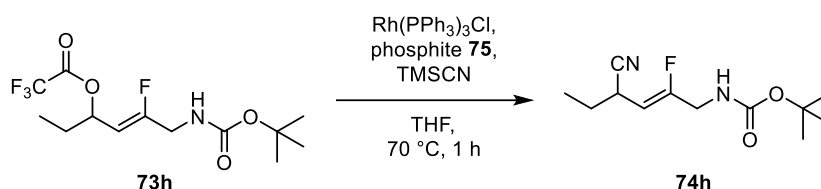
**<sup>13</sup>C-NMR** 126 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 163.8 (d,  $^1J$  = 250.0 Hz, C<sub>Arom</sub>), 158.2 (d,  $^1J$  = 252.7 Hz, CF), 127.3 (dd,  $^2J$  = 28.6 Hz,  $^4J$  = 3.4 Hz, C<sub>Arom</sub>) 126.9 (dd,  $^3J$  = 8.4, 7.2 Hz, 2C, C<sub>Arom</sub>), 120.1 (d,  $^4J$  = 1.8 Hz, CN), 115.8 (dd,  $^2J$  = 22.2 Hz,  $^4J$  = 2.0 Hz, 2C, C<sub>Arom</sub>), 101.5 (dd,  $^2J$  = 15.9 Hz,  $^6J$  = 2.0 Hz, CHCF), 40.9 (CH<sub>Cy</sub>CH<sub>2</sub>), 35.4 (C<sub>Cy</sub>), 33.1 (C<sub>Cy</sub>), 32.6 (C<sub>Cy</sub>), 26.6 (C<sub>Cy</sub>), 26.2 (C<sub>Cy</sub>), 26.2 (C<sub>Cy</sub>), 24.6 (d,  $^3J$  = 6.3 Hz, CHCN).

**<sup>19</sup>F-NMR** 282 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -110.6 (F<sub>Arom</sub>), -114.4 (CF).

**HRMS** EI+;  $m/z$  calc. for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N [M]<sup>+</sup>: 275.14856, found: 275.14960.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 3077 (w), 2924 (s), 2852 (w), 2240 (w), 1680 (w), 1605 (m), 1510 (s), 1449 (m), 1411 (w), 1348 (w), 1301 (w), 1281 (w), 1235 (s), 1161 (m), 1102 (w), 1005 (w), 964 (w), 883 (w), 840 (s), 817 (w), 772 (w), 627 (w), 575 (w), 507 (w) cm<sup>-1</sup>.

### *tert*-Butyl (Z)-(4-cyano-2-fluorohex-2-en-1-yl)carbamate (**74h**)



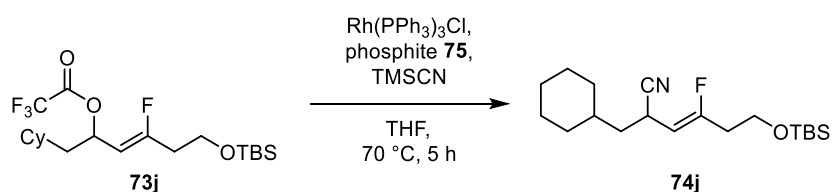
Trifluoroacetate <b>73h</b> [329.29]	1.00 eq	152 $\mu$ mol	50.0 mg
Rh(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Cl [925.24]	0.20 eq	30.0 $\mu$ mol	28.1 mg
Tris(2,4-di- <i>tert</i> -butylphenyl) phosphite ( <b>75</b> ) [646.94]	0.80 eq	121 $\mu$ mol	78.6 mg
TMSCN [99.21, $\rho$ = 0.78 g/cm <sup>3</sup> ]	5.00 eq	0.76 mmol	96.2 $\mu$ L

*tert*-Butyl (Z)-(4-cyano-2-fluorohex-2-en-1-yl)carbamate (**74h**) was synthesised according to **GP VII** using trifluoroacetate **73h** (50.0 mg, 152  $\mu$ mol, 1.00 eq), Rh(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (28.1 mg, 30.0  $\mu$ mol, 0.20 eq), tris(2,4-di-*tert*-butylphenyl) phosphite (**75**, 78.6 mg, 121  $\mu$ mol, 0.80 eq) and TMSCN (96.2  $\mu$ L, 0.76 mmol, 5.00 eq) in anhydr. THF (1.00 mL). The reaction mixture was stirred at 70 °C for 1 h. Purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 3:1) provided *tert*-butyl (Z)-(4-cyano-2-fluorohex-2-en-1-yl)carbamate (**74h**, 11.0 mg, 45.4  $\mu$ mol, 30%, *Z/E* > 25:1) as colourless oil.

## Experimenteller Teil

- TLC**  $R_f = 0.55$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1).
- <sup>1</sup>H-NMR** 250 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 4.26 (dd, <sup>3</sup>*J* = 33.8, 9.4 Hz, 1H, *CHCF*), 3.97 (bs, 1H, *NH*), 3.35–3.28 (m, 2H, *CH<sub>2</sub>NH*), 3.00 (q, <sup>3</sup>*J* = 7.9 Hz, 1H, *CHCN*), 1.38 (s, 9H, C(*CH<sub>3</sub>*)<sub>3</sub>), 1.24–0.96 (m, 2H, *CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>*), 0.63 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, 3H, *CH<sub>3</sub>*).
- <sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 159.1 (d, <sup>1</sup>*J* = 261.2 Hz, *CF*), 155.3 (*NCO*), 119.8 (*CN*), 102.0 (d, <sup>2</sup>*J* = 11.8 Hz, *CHCF*), 79.5 (C(*CH<sub>3</sub>*)<sub>3</sub>), 40.7 (d, <sup>2</sup>*J* = 32.3 Hz, *CH<sub>2</sub>NH*), 28.3 (3C, C(*CH<sub>3</sub>*)<sub>3</sub>), 27.6 (d, <sup>3</sup>*J* = 5.5 Hz, *CHCN*), 26.5 (d, <sup>4</sup>*J* = 1.5 Hz, *CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>*), 11.0 (*CH<sub>3</sub>*).
- <sup>19</sup>F-NMR** 235 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -111.0 (*CF*).
- HRMS** ESI+; *m/z* calc. for C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>F<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 265.1323, found: 265.1323.
- FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 3351 (w), 2975 (w), 2936 (w), 2880 (w), 2242 (w), 1695 (m), 1511 (m), 1457 (w), 1392 (w), 1367 (m), 1272 (w), 1250 (m), 1161 (m), 1083 (w), 1050 (w), 1030 (w), 942 (w), 861 (m), 821 (w), 782 (w), 765 (w), 724 (w), 543 (w), 461 (w), 447 (w) cm<sup>-1</sup>.

### (*Z*)-6-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-(cyclohexylmethyl)-4-fluorohex-3-enenitrile (**74j**)



Trifluoroacetate <b>73j</b> [426.57]	1.00 eq	115 $\mu$ mol	49.0 mg
Rh(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Cl [925.24]	0.05 eq	5.74 $\mu$ mol	5.30 mg
Tris(2,4-di- <i>tert</i> -butylphenyl) phosphite ( <b>75</b> ) [646.94]	0.20 eq	23.0 $\mu$ mol	14.9 mg
TMSCN [99.21, $\rho = 0.78$ g/cm <sup>3</sup> ]	5.00 eq	0.57 mmol	72.8 $\mu$ L

(*Z*)-6-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-(cyclohexylmethyl)-4-fluorohex-3-enenitrile (**74j**) was synthesised according to **GP VII** using Rh(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl (5.30 mg, 5.74  $\mu$ mol, 0.05 eq), tris(2,4-di-*tert*-butylphenyl) phosphite (**75**, 14.9 mg, 23.0  $\mu$ mol, 0.20 eq), trifluoroacetate **73j** (49.0 mg,

## Experimenteller Teil

115  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) and TMSCN (72.8  $\mu\text{L}$ , 0.57 mmol, 5.00 eq) in anhydr. THF (1.00 mL). The reaction mixture was stirred at 70 °C for 5 h. Purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 20:1) provided (*Z*)-6-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-(cyclohexylmethyl)-4-fluorohex-3-enenitrile (**74j**, 18.0 mg, 53.0  $\mu\text{mol}$ , 46%, *Z/E* > 25:1) as colourless oil.

**TLC**  $R_f = 0.53$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 10:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 250 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 4.31 (dd, <sup>3</sup>*J* = 34.6, 9.4 Hz, 1H, CHCF), 3.59–3.43 (m, 3H, CHCN, CH<sub>2</sub>OSi), 2.00 (dtd, <sup>3</sup>*J* = 18.8, 6.1 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.7 Hz, 2H, CFCH<sub>2</sub>), 1.54–1.28 (m, 7H, H<sub>Cy</sub>, CH<sub>Cy</sub>CH<sub>2</sub>), 1.21–0.94 (m, 13H, H<sub>Cy</sub>, CH<sub>Cy</sub>CH<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.70–0.54 (m, 2H, H<sub>Cy</sub>), 0.02 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.01 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 160.0 (d, <sup>1</sup>*J* = 260.2 Hz, CF), 120.4 (d, <sup>4</sup>*J* = 2.1 Hz, CN), 103.5 (d, <sup>2</sup>*J* = 13.6 Hz, CHCF), 59.1 (CH<sub>2</sub>OSi), 41.0 (CH<sub>Cy</sub>CH<sub>2</sub>), 35.6 (d, <sup>2</sup>*J* = 25.8 Hz, CFCH<sub>2</sub>), 35.2 (C<sub>Cy</sub>), 33.0 (C<sub>Cy</sub>), 32.6 (C<sub>Cy</sub>), 26.6 (C<sub>Cy</sub>), 26.2 (C<sub>Cy</sub>), 26.2 (C<sub>Cy</sub>), 26.1 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 24.1 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.4 Hz, CHCN), 18.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.3 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -5.4 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

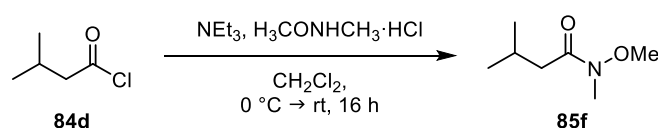
**<sup>19</sup>F-NMR** 235 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta = -104.7$  (CF).

**HRMS** APCI+; *m/z* calc. for C<sub>19</sub>H<sub>35</sub>FNOSi [M-F]<sup>+</sup>: 340.2466, found: 340.2466.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu} = 2926$  (m), 2855 (w), 2241 (w), 1709 (w), 1468 (w), 1449 (w), 1389 (w), 1361 (w), 1254 (m), 1203 (w), 1182 (w), 1156 (w), 1103 (s), 1007 (w), 968 (w), 923 (w), 881 (w), 833 (s), 776 (m), 730 (w), 666 (w) cm<sup>-1</sup>.

### 6.3.2 Peptidmimetika

#### *N*-Methoxy-*N*,3-dimethylbutanamide (**85f**)



Isovaleryl chloride ( <b>84d</b> ) [120.58, $\rho = 0.99$ g/cm <sup>3</sup> ]	1.00 eq	41.1 mmol	5.00 mL
<i>N</i> , <i>O</i> -Dimethylhydroxylamine hydrochloride [97.54]	1.00 eq	41.1 mmol	4.00 g
Triethylamine [101.19, $\rho = 0.73$ g/cm <sup>3</sup> ]	2.00 eq	82.1 mmol	11.4 mL

## Experimenteller Teil

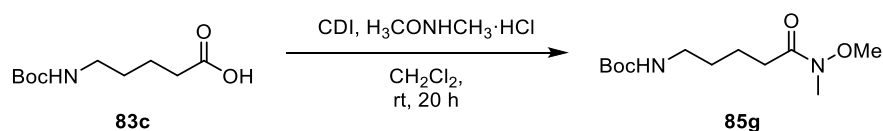
*N*-methoxy-*N*,3-dimethylbutanamide (**85f**) was synthesised according to **GP I** using isovaleryl chloride (**84d**, 5.00 mL, 41.1 mmol, 1.00 eq), *N*,*O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (4.00 g, 41.1 mmol, 1.00 eq) and triethylamine (11.4 mL, 82.1 mmol, 2.00 eq) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (72.0 mL). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 16 h. WEINREB amide **85f** (4.97 g, 34.2 mmol, 83%) was obtained as colourless oil.

**TLC**  $R_f = 0.48$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 3.67 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.18 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.30 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.25–2.07 (m, 1H, CH), 0.96 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.6 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

Analytical data is in agreement with the reported values.<sup>[168]</sup>

### *tert*-Butyl (5-(methoxy(methyl)amino)-5-oxopentyl)carbamate (**85g**)



5-(Boc-amino)pentanoic acid ( <b>83c</b> ) [217.26]	1.00 eq	80.9 mmol	9.48 g
<i>N</i> , <i>O</i> -Dimethylhydroxylamine hydrochloride [97.54]	1.00 eq	80.9 mmol	7.89 g
1,1'-Carbonyldiimidazole [162.15]	1.33 eq	107 mmol	17.4 g

1,1'-Carbonyldiimidazole (17.4 g, 107 mmol, 1.33 eq) was added portionwise to a solution of 5-(Boc-amino)pentanoic acid (**83c**, 9.48 g, 80.9 mmol, 1.00 eq) in anhydr. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) and the resulting solution was stirred at ambient temperature for 1 h. *N*,*O*-Dimethylhydroxylamine hydrochloride (7.89 g, 80.9 mmol, 1.00 eq) was added portionwise and the resulting suspension as stirred at ambient temperature for 20 h. Aqueous HCl-solution (2 M, 200 mL) was slowly added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x 100 mL). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>-solution (100 mL), brine (100 mL) and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The suspension was filtered and the

## Experimenteller Teil

solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (Et<sub>2</sub>O) providing WEINREB amide **85g** (8.42 g, 32.5 mmol, 40%) as colourless oil.

**TLC**  $R_f = 0.38$  (Et<sub>2</sub>O).

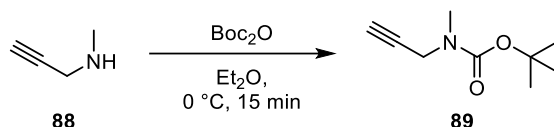
**<sup>1</sup>H-NMR** 250 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 4.59 (bs, 1H, NH), 3.68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.18–3.10 (m, 5H, CH<sub>2</sub>CO, NCH<sub>3</sub>), 2.44 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 1.73–1.50 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.44 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 174.3 (CON), 156.1 (OCON), 79.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 61.3 (OCH<sub>3</sub>), 40.3 (NHCH<sub>2</sub>), 32.3 (CH<sub>2</sub>CO), 31.4 (NCH<sub>3</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>2</sub>).

**HRMS** ESI(+);  $m/z$  calc. for C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 261.1809, found: 261.1816.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 3346 (w), 2972 (w), 2935 (w), 2870 (w), 1694 (w), 1654 (s), 1518 (m), 1453 (w), 1417 (w), 1388 (w), 1365 (m), 1248 (m), 1167 (s), 1039 (w), 994 (m), 867 (w), 782 (w), 611 (w), 497 (w), 436 (w) cm<sup>-1</sup>.

### *tert*-Butyl methyl(prop-2-yn-1-yl)carbamate (**89**)



<i>N</i> -Methylpropargylamine ( <b>88</b> ) [69.11, $\rho = 0.82$ g/cm <sup>3</sup> ]	1.00 eq	70.9 mmol	5.98 mL
Boc <sub>2</sub> O [218.25]	1.10 eq	78.0 mmol	17.0 g

*N*-Methylpropargylamine (**88**, 5.98 mL, 70.9 mmol, 1.00 eq) was dissolved in Et<sub>2</sub>O (100 mL) and cooled to 0 °C. Boc<sub>2</sub>O (17.0 g, 78.0 mmol, 1.10 eq) was added and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 15 min. A saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>-solution (100 mL) was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3x 50.0 mL) and the combined organic layers were washed with brine before it was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. *tert*-Butyl methyl(prop-2-yn-1-yl)carbamate (**89**, 12.0 g, 70.6 mmol, quant.) was obtained as yellow oil.

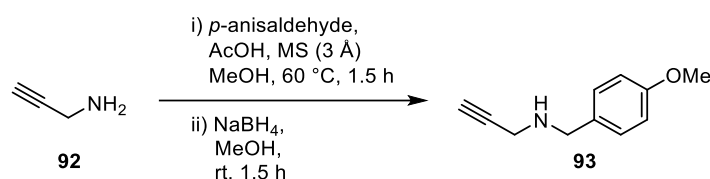
## Experimenteller Teil

**TLC**  $R_f = 0.73$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 4.03 (bs, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.91 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.25 (t, <sup>4</sup>*J* = 2.5 Hz, 1H, HCC), 1.46 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

Analytical data is in agreement with the reported values.<sup>[169]</sup>

### *N*-(4-Methoxybenzyl)prop-2-yn-1-amine (**92**)



Propargylamine ( <b>92</b> ) [55.08, $\rho = 0.86$ g/cm <sup>3</sup> ]	1.00 eq	1.82 mmol	100 mg
<i>p</i> -Anisaldehyde [136.15, $\rho = 1.12$ g/cm <sup>3</sup> ]	1.00 eq	1.82 mmol	221 $\mu$ L
NaBH <sub>4</sub> [37.83]	1.50 eq	2.72 mmol	103 mg
Acetic acid [60.05, $\rho = 1.05$ g/cm <sup>3</sup> ]	0.10 eq	182 $\mu$ mol	10.4 $\mu$ L
Molecular Sieve (3 Å)			20.0 mg

Propargylamine (**92**, 100 mg, 1.82 mmol, 1.00 eq), *p*-anisaldehyde (221  $\mu$ L, 1.82 mmol, 1.00 eq) and acetic acid (10.4  $\mu$ L, 182  $\mu$ L, 0.10 eq) were dissolved in anhydrous methanol (2.00 mL) and molecular sieve (3 Å, 20.0 mg) was added. The reaction mixture was stirred at 60 °C for 1.5 h. It was cooled to ambient temperature and filtered. The filtrate was cooled to 0 °C and sodium borohydride (103 mg, 2.72 mmol, 1.50 eq) was added portionwise. After the gas evolution has finished, the ice bath was removed and the solution was stirred at ambient temperature for 1.5 h. Water (5.00 mL) was added slowly to the reaction mixture and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x 5.00 mL). The combined organic phases were washed with brine (5.00 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 6:1) providing *N*-(4-methoxybenzyl)prop-2-yn-1-amine (**93**, 214 mg, 1.22 mmol, 67%) as yellow oil.

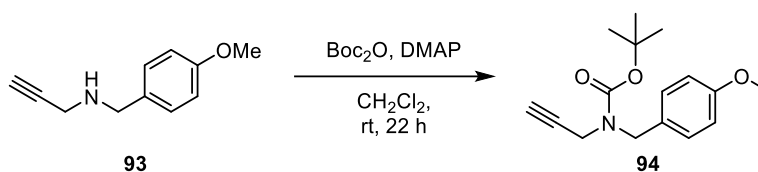
**TLC**  $R_f = 0.17$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1).

## Experimenteller Teil

**<sup>1</sup>H-NMR** 250 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 7.29–7.24 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 6.90–6.84 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 3.82 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.41 (d,  $^4J = 2.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.25 (t,  $^4J = 2.4$  Hz, 1H,  $\text{HCC}$ ), 1.48 (s, 1H,  $\text{NH}$ ).

Analytical data is in agreement with the reported values.<sup>[170]</sup>

### *tert*-Butyl (4-methoxybenzyl)(prop-2-yn-1-yl)carbamate (**94**)



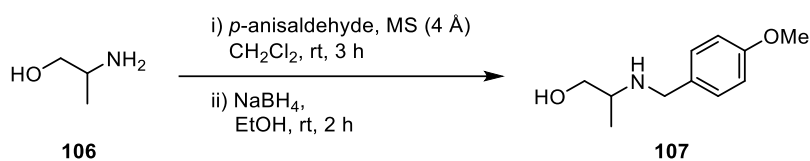
<i>N</i> -PMB-propargylamine ( <b>93</b> ) [175.23]	1.00 eq	17.5 mmol	3.06 g
DMAP [122.17]	0.20 eq	3.49 mmol	427 mg
Boc <sub>2</sub> O [218.25]	2.00 eq	34.9 mmol	7.63 g

DMAP (427 mg, 3.49 mmol, 0.20 eq) and Boc<sub>2</sub>O (7.63 g, 34.9 mmol, 2.00 eq) were added to a solution of *N*-PMB-propargylamine (**93**, 3.06 g, 17.5 mmol, 1.00 eq) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (120 mL). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 22 h. Aqueous HCl-solution (2 M, 120 mL) was added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x 120 mL). The combined organic phases were washed with a saturated NaHCO<sub>3</sub>-solution (120 mL) and brine (120 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 4:1) providing *tert*-butyl (4-methoxybenzyl)(prop-2-yn-1-yl)carbamate (**94**, 4.50 g, 16.3 mmol, 94%) as yellowish oil.

**TLC**  $R_f = 0.74$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1).

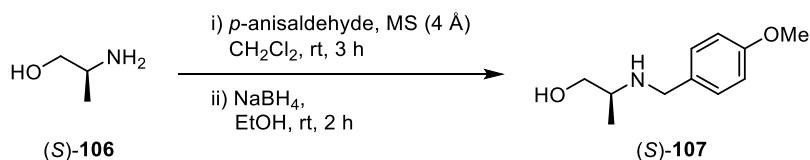
**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 7.20 (d,  $^3J = 8.2$  Hz, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 6.89–6.83 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 4.48 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 4.03–3.89 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.20 (t,  $^4J = 2.4$  Hz, 1H,  $\text{HCC}$ ), 1.49 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

Analytical data is in agreement with the reported values.<sup>[171]</sup>

**2-((4-Methoxybenzyl)amino)propan-1-ol (107)**


D/L-Alaninol ( <b>106</b> ) [75.11, $\rho = 0.96 \text{ g/cm}^3$ ]	1.00 eq	66.6 mmol	5.21 mL
<i>p</i> -Anisaldehyde [136.15, $\rho = 1.12 \text{ g/cm}^3$ ]	1.00 eq	66.6 mmol	8.09 mL
NaBH <sub>4</sub> [37.83]	1.20 eq	79.9 mmol	3.02 g
Molecular Sieve (4 Å)			13.0 g

D/L-Alaninol (**106**, 5.21 mL, 66.6 mmol, 1.00 eq) was dissolved in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (126 mL) and molecular sieve (4 Å, 13.0 g) and *p*-anisaldehyde (8.09 mL, 66.6 mmol, 1.00 eq) were added. The suspension was stirred at room temperature for 3 h. It was filtrated and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in EtOH (126 mL) and sodium borohydride (3.02 g, 79.9 mmol, 1.20 eq) was added. The solution was stirred at ambient temperature for 2 h. A saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl-solution (150 mL) was added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x 100 mL). The combined organic phases were washed with a saturated NaHCO<sub>3</sub>-solution (100 mL) and brine (100 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* to give 2-((4-methoxybenzyl)amino)propan-1-ol (**106**, 11.8 g, 60.3 mmol, 91%) as white solid. It was used without further purification.

**(S)-2-((4-Methoxybenzyl)amino)propan-1-ol ((S)-107)**


L-Alaninol ((S)- <b>106</b> ) [75.11, $\rho = 0.96 \text{ g/cm}^3$ ]	1.00 eq	64.6 mmol	5.00 mL
<i>p</i> -Anisaldehyde [136.15, $\rho = 1.12 \text{ g/cm}^3$ ]	1.00 eq	64.6 mmol	7.85 mL
NaBH <sub>4</sub> [37.83]	1.20 eq	77.5 mmol	2.93 g
Molecular Sieve (4 Å)			13.0 g

## Experimenteller Teil

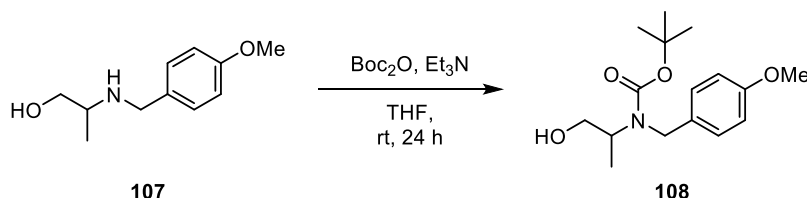
L-Alaninol ((*S*)-**106**, 5.00 mL, 64.6 mmol, 1.00 eq) was dissolved in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (126 mL) and molecular sieve (4 Å, 13.0 g) and *p*-anisaldehyde (7.85 mL, 64.6 mmol, 1.00 eq) were added. The suspension was stirred at room temperature for 3 h. It was filtrated and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in EtOH (126 mL) and sodium borohydride (2.93 g, 77.5 mmol, 1.20 eq) was added. The solution was stirred at ambient temperature for 2 h. A saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl-solution (150 mL) was added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x 100 mL). The combined organic phases were washed with a saturated NaHCO<sub>3</sub>-solution (100 mL) and brine (100 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* to give (*S*)-2-((4-methoxybenzyl)amino)propan-1-ol ((*S*)-**106**, 12.3 g, 63.2 mmol, 98%) as white solid. It was used without further purification.

**TLC**  $R_f = 0.07$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 7.25–7.22 (m, 2H, *H*<sub>Arom</sub>), 6.88–6.85 (m, 2H, *H*<sub>Arom</sub>), 3.81 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>C<sub>Arom</sub>), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.68 (d, <sup>3</sup>*J* = 12.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>C<sub>Arom</sub>), 3.59 (dd, <sup>3</sup>*J* = 10.6, 4.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.28 (dd, <sup>3</sup>*J* = 10.6, 7.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 2.86–2.80 (m, 1H, CHNH), 2.21 (bs, 2H, OH, NH), 1.08 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.5 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>).

Analytical data is in agreement with the reported values.<sup>[172]</sup>

### *tert*-Butyl (1-hydroxypropan-2-yl)(4-methoxybenzyl)carbamate (**108**)

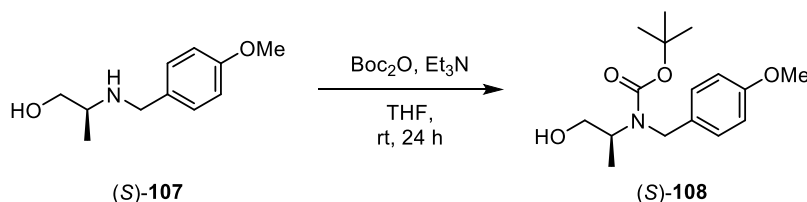


<i>N</i> -PMB-alaninol ( <b>107</b> ) [195.26]	1.00 eq	56.3 mmol	11.0 g
Boc <sub>2</sub> O [218.25]	1.00 eq	56.3 mmol	12.3 g
Et <sub>3</sub> N [101.19, $\rho = 0.73$ g/cm <sup>3</sup> ]	1.50 eq	84.5 mmol	11.8 mL

## Experimenteller Teil

Boc<sub>2</sub>O (12.3 g, 56.3 mmol, 1.00 eq) was added to a solution of *N*-PMB-alaninol (**107**, 11.0 g, 56.3 mmol, 1.00 eq) and triethylamine (11.8 mL, 84.5 mmol, 1.50 eq) in anhydrous THF (150 mL) and the solution was stirred at ambient temperature for 24 h. Aqueous HCl (2 M, 200 mL) was added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x 100 mL). The combined organic phases were washed with a saturated NaHCO<sub>3</sub>-solution (100 mL) and brine (100 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* and purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 4:1) provided *tert*-butyl (1-hydroxypropan-2-yl)(4-methoxybenzyl)carbamate (**108**, 9.84 g, 33.3 mmol, 39%) as colourless oil.

### *tert*-Butyl (S)-(1-hydroxypropan-2-yl)(4-methoxybenzyl)carbamate ((S)-**108**)



<i>N</i> -PMB-alaninol ((S)- <b>107</b> ) [195.26]	1.00 eq	62.6 mmol	12.2 g
Boc <sub>2</sub> O [218.25]	1.50 eq	93.9 mmol	20.5 g
Et <sub>3</sub> N [101.19, ρ = 0.73 g/cm <sup>3</sup> ]	1.50 eq	93.9 mmol	13.1 mL

Boc<sub>2</sub>O (20.5 g, 93.9 mmol, 1.50 eq) was added to a solution of *N*-PMB-alaninol ((S)-**107**, 12.2 g, 62.6 mmol, 1.00 eq) and triethylamine (13.1 mL, 93.9 mmol, 1.50 eq) in anhydrous THF (185 mL) and the solution was stirred at ambient temperature for 24 h. Aqueous HCl (2 M, 200 mL) was added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x 100 mL). The combined organic phases were washed with a saturated NaHCO<sub>3</sub>-solution (100 mL) and brine (100 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* and purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 4:1) provided *tert*-butyl (S)-(1-hydroxypropan-2-yl)(4-methoxybenzyl)carbamate ((S)-**108**, 16.9 g, 57.3 mmol, 92%) as colourless oil.

**TLC**  $R_f = 0.63$  (Et<sub>2</sub>O).

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>; δ (ppm) = 7.19 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz, 2H, *H*<sub>Arom</sub>), 6.87–6.82 (m, 2H, *H*<sub>Arom</sub>), 4.32–4.28 (m, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>Arom</sub>), 3.91 (q, <sup>3</sup>*J* = 6.5 Hz, 1H, CHN), 3.79 (s,

## Experimenteller Teil

3H, OCH<sub>3</sub>), 3.57 (bs, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 1.45 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.12 (d, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>).

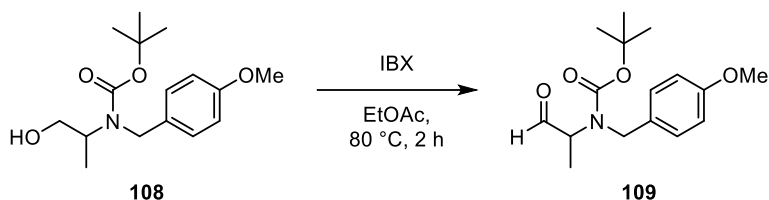
**<sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>; δ (ppm) = 158.9 (C<sub>Arom</sub>), 156.8 (NCO), 131.6 (C<sub>Arom</sub>), 128.5 (2C, C<sub>Arom</sub>), 114.1 (2C, C<sub>Arom</sub>), 80.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 65.8 (CH<sub>2</sub>OH), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 55.2 (CHN), 48.6 (CH<sub>2</sub>C<sub>Arom</sub>), 28.6 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 14.8 (CHCH<sub>3</sub>).

**HRMS** ESI+; *m/z* calc. for C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>N<sub>1</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 296.1856, found: 296.1863.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 3432 (w), 2975 (w), 2933 (w), 2836 (w), 1664 (s), 1613 (w), 1586 (w), 1512 (m), 1454 (w), 1407 (w), 1365 (m), 1340 (w), 1300 (w), 1242 (s), 1162 (s), 1114 (w), 1023 (s), 955 (w), 919 (w), 894 (w), 865 (w), 828 (m), 806 (w), 775 (w), 751 (w), 671 (w), 632 (w), 541 (w), 512 (w), 459 (w), 431 (w) cm<sup>-1</sup>.

**HPLC** Chiralpak® IC, *n*-hexane/THF 95:5, flow: 1.0 mL/min,  $\vartheta$  = 20 °C, t<sub>R</sub> = 47.40 ((*S*)-**108**), 54.10 ((*R*)-**108**).

### *tert*-Butyl (4-methoxybenzyl)(1-oxopropan-2-yl)carbamate (**109**)

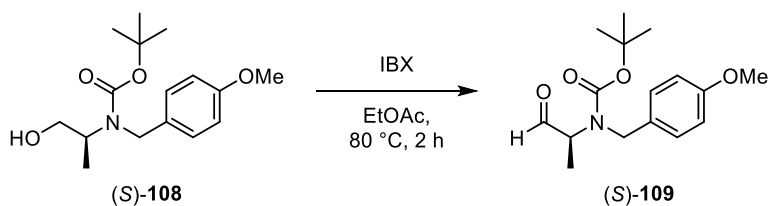


Alcohol <b>108</b> [295.38]	1.00 eq	11.2 mmol	3.00 g
IBX [280.02]	3.00 eq	30.5 mmol	8.53 g

IBX (8.53 g, 30.5 mmol, 3.00 eq) was added to a solution of alcohol **108** (3.00 g, 11.2 mmol, 1.00 eq) in anhydrous EtOAc (133 mL) and the suspension was stirred under reflux for 2.0 h. The suspension was cooled to ambient temperature and filtered over silica. The filtrate was concentrated *in vacuo* providing *tert*-butyl (4-methoxybenzyl)(1-oxopropan-2-yl)carbamate (**109**, 2.98 g, 10.2 mmol, quant.) as yellow solid.

## Experimenteller Teil

### *tert*-Butyl (*S*)-(4-methoxybenzyl)(1-oxopropan-2-yl)carbamate ((*S*)-**109**)



Alcohol ( <i>S</i> )- <b>108</b> [295.38]	1.00 eq	27.1 mmol	8.00 g
IBX [280.02]	3.00 eq	81.3 mmol	22.8 g

IBX (22.8 g, 81.3 mmol, 3.00 eq) was added to a solution of alcohol (*S*)-**108** (8.00 g, 27.1 mmol, 1.00 eq) in anhydrous EtOAc (400 mL) and the suspension was stirred under reflux for 2.0 h. The suspension was cooled to ambient temperature and filtered over silica. The filtrate was concentrated *in vacuo* providing *tert*-butyl (*S*)-(4-methoxybenzyl)(1-oxopropan-2-yl)carbamate ((*S*)-**109**, 7.61 g, 26.0 mmol, 96%) as yellow solid.

**TLC**  $R_f = 0.53$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 9.40 (s, 1H, CHO), 7.24 (m, 2H, *H*<sub>Arom</sub>), 6.89–6.84 (m, 2H, *H*<sub>Arom</sub>), 4.81–4.56 (m, 1H, CH<sub>2</sub>C<sub>Arom</sub>), 4.28–4.22 (m, 1H, CH<sub>2</sub>C<sub>Arom</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.68–3.43 (m, 1H, CHN), 1.54–1.45 (m, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.26–1.24 (m, 3H, CHCH<sub>3</sub>).

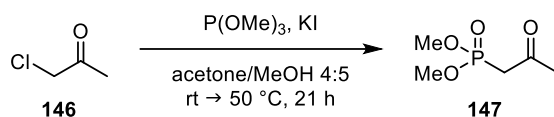
**<sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 199.7 (CHO), 159.4 (C<sub>Arom</sub>), 129.7 (C<sub>Arom</sub>), 129.0 (C<sub>Arom</sub>), 114.3 (2C, C<sub>Arom</sub>), 81.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 61.4 (CHN), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 50.7 (CH<sub>2</sub>C<sub>Arom</sub>), 28.4 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 12.7 & 12.1 (CHCH<sub>3</sub><sup>\*</sup>).

**HRMS** ESI<sup>+</sup>; *m/z* calc. for C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>1</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 316.1519, found: 316.1533.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 2982 (w), 2936 (w), 2840 (w), 2810 (w), 1736 (m), 1688 (s), 1611 (w), 1585 (w), 1513 (m), 1457 (w), 1445 (w), 1429 (m), 1414 (w), 1366 (m), 1319 (w), 1303 (w), 1285 (w), 1240 (s), 1164 (w), 1145 (s), 1107 (w), 1084 (w), 1026 (s), 964 (w), 921 (w), 883 (w), 862 (w), 829 (w), 822 (m) cm<sup>-1</sup>.

**m.p.** 45 °C.

\*Rotamers

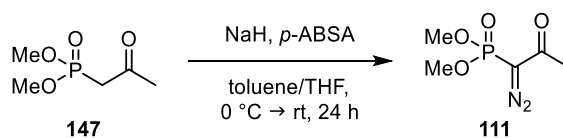
**Dimethyl (2-oxopropyl)phosphonate (147)**


Chloroacetone ( <b>146</b> ) [92.52, $\rho = 1.15 \text{ g/cm}^3$ ]	1.00 eq	265 mmol	22.0 mL
Potassium iodide [166.00]	1.00 eq	265 mmol	44.0 g
Trimethyl phosphite [124.08, $\rho = 1.05 \text{ g/cm}^3$ ]	1.04 eq	275 mmol	32.6 mL

Chloroacetone (**146**, 22.0 mL, 265 mmol, 1.00 eq) was added to a suspension of potassium iodide (44.0 g, 265 mmol, 1.00 eq) in anhydrous acetone (35.0 mL) and anhydrous acetonitrile (28.0 mL). Trimethyl phosphite (32.6 mL, 275 mmol, 1.04 eq) was added slowly and the suspension was stirred at ambient temperature for 17 h and at 50 °C for 4.0 h. The suspension was cooled to ambient temperature and filtered over celite. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was distilled under reduced pressure (97–99 °C, 3.4 mbar). Dimethyl (2-oxopropyl)phosphonate (**147**, 22.3 g, 134 mmol, 51%) was obtained as colourless oil.

**<sup>1</sup>H-NMR** 250 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.10 (d, <sup>2</sup>*J* = 22.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

Analytical data is in agreement with the reported values.<sup>[173]</sup>

**Dimethyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonate (111)**


Phosphonate <b>147</b> [166.11]	1.00 eq	134 mmol	22.3 g
<i>p</i> -ABSA [240.24]	0.93 eq	125 mmol	30.0 g
NaH [24.00, 60% dispersion in mineral oil]	1.20 eq	161 mmol	6.44 g

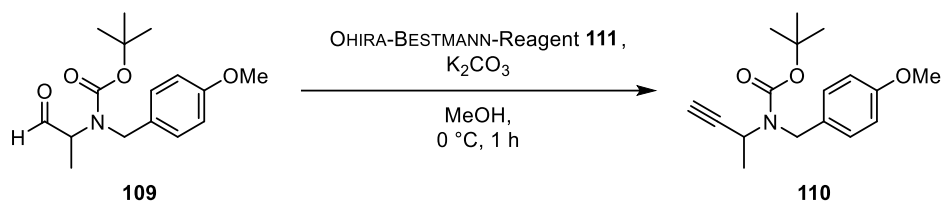
## Experimenteller Teil

NaH (6.44 g, 161 mmol, 1.20 eq) was added portionwise to a solution of phosphonate **147** (22.3 g, 134 mmol, 1.00 eq) in anhydrous toluene (270 mL) at 0 °C. The solution was stirred at 0 °C for 1.0 h before a solution of *p*-ABSA (30.0 g, 125 mmol, 0.93 eq) in anhydrous THF (90.0 mL) was added slowly. The reaction mixture was stirred for 16 h while it was warmed up to ambient temperature. The precipitate was removed by filtration over celite and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (*n*-pentane/EtOAc 1:1) to provide dimethyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonate (**111**, 16.8 g, 87.4 mmol, 65%) as yellow oil.

**<sup>1</sup>H-NMR** 250 MHz, CDCl<sub>3</sub>; δ (ppm) = 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

Analytical data is in agreement with the reported values.<sup>[174]</sup>

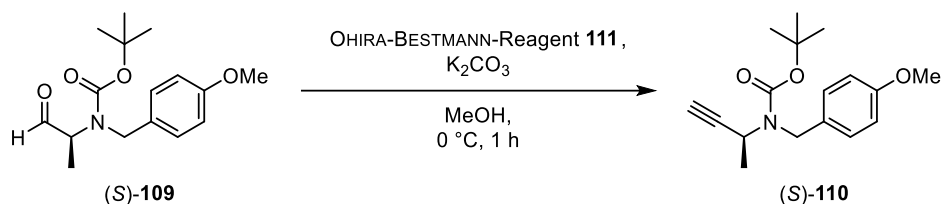
### *tert*-Butyl but-3-yn-2-yl(4-methoxybenzyl)carbamate (**110**)



Aldehyde <b>109</b> [293.36]	1.00 eq	1.70 mmol	0.50 g
OHIRA-BESTMANN-Reagent <b>111</b> [192.11]	1.50 eq	2.56 mmol	491 mg
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [138.20]	3.00 eq	5.11 mmol	0.81 g

A solution of OHIRA-BESTMANN-Reagent **111** (491 mg, 2.56 mmol, 1.50 eq) in anhydrous MeOH (2.00 mL) was slowly added to a solution of aldehyde **109** (0.50 g, 1.70 mmol, 1.00 eq) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.81g, 5.11 mmol, 3.00 eq) in anhydrous MeOH (4.00 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1.0 h. Water (10.0 mL) was added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3x 10.0 mL). The combined organic phases were washed with brine (10.0 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* providing *tert*-butyl but-3-yn-2-yl(4-methoxybenzyl)carbamate (**110**, 494mg, 1.71 mmol, quant.) as colourless oil.

***tert*-Butyl (*S*)-but-3-yn-2-yl(4-methoxybenzyl)carbamate ((*S*)-**110**)**



Aldehyde ( <i>S</i> )- <b>109</b> [293.36]	1.00 eq	0.74 mmol	216 mg
OHIRA-BESTMANN-Reagent <b>111</b> [192.11]	1.50 eq	1.11 mmol	213 mg
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [138.20]	3.00 eq	2.21 mmol	306 mg

A solution of OHIRA-BESTMANN-Reagent **111** (213 mg, 1.11 mmol, 1.50 eq) in anhydrous MeOH (2.00 mL) was slowly added to a solution of aldehyde (*S*)-**109** (216 mg, 0.74 mmol, 1.00 eq) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (306 mg, 2.21 mmol, 3.00 eq) in anhydrous MeOH (4.00 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1.0 h. Water (10.0 mL) was added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3x 10.0 mL). The combined organic phases were washed with brine (10.0 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* and purification of the residue by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 6:1) provided *tert*-butyl (*S*)-but-3-yn-2-yl(4-methoxybenzyl)carbamate ((*S*)-**110**, 174 mg, 0.60 mmol, 82%) as colourless oil.

**TLC**  $R_f = 0.62$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 7.22 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.7 Hz, 2H, *H*<sub>Arom</sub>), 6.85–6.81 (m, 2H, *H*<sub>Arom</sub>), 5.10 (bs, 1H, CHN), 4.58 (d, <sup>3</sup>*J* = 15.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>C<sub>Arom</sub>), 4.34 (d, <sup>3</sup>*J* = 15.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>C<sub>Arom</sub>), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.29 (d, <sup>4</sup>*J* = 2.4 Hz, 1H, HCC), 1.40 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.27 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 158.6 (C<sub>Arom</sub>), 155.2 (NCO), 132.1 (C<sub>Arom</sub>), 128.5 (2C, C<sub>Arom</sub>), 113.7 (2C, C<sub>Arom</sub>), 83.6 (HCC), 80.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 72.2 (HCC), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 47.0 (CH<sub>2</sub>C<sub>Arom</sub>), 44.1 (CHN), 28.5 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 21.4 (CHCH<sub>3</sub>).

**HRMS** ESI+; *m/z* calc. for C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 290.1751, found: 290.1755.

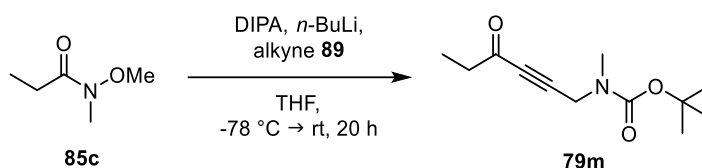
**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 3289 (w), 2977 (w), 2934 (w), 2836 (w), 1686 (s), 1612 (w), 1586 (w), 1512 (m), 1453 (w), 1397 (m), 1365 (m), 1300 (w), 1243 (s), 1212 (w), 1159 (s),

## Experimenteller Teil

1124 (w), 1097 (w), 1062 (w), 1035 (m), 1000 (w), 883 (w), 822 (w), 774 (w), 753 (w), 654 (m), 585 (w), 546 (w), 511 (w), 462 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**HPLC** Chiralpak® IC, *n*-hexane/THF 99.8:0.2, flow: 1.0 mL/min,  $\vartheta = 20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $t_{\text{R}} = 26.10$  ((*S*)-**110**), 28.89 ((*R*)-**110**).

### *tert*-Butyl methyl(4-oxohex-2-yn-1-yl)carbamate (**79m**)



WEINREB amide <b>85c</b> [117.15]	3.00 eq	88.6 mmol	10.4 g
Alkyne <b>89</b> [169.22]	1.00 eq	29.5 mmol	5.00 g
<i>n</i> -BuLi [64.05, 2.5 M in hexane]	2.10 eq	62.0 mmol	24.8 mL
DIPA [101.19, $\rho = 0.72\text{ g/cm}^3$ ]	2.30 eq	68.0 mmol	9.55 mL

*tert*-Butyl methyl(4-oxohex-2-yn-1-yl)carbamate (**79m**) was synthesised according to **GP II** using WEINREB amide **85c** (10.4 g, 88.6 mmol, 3.00 eq), alkyne **89** (5.00 g, 29.5 mmol, 1.00 eq), *n*-BuLi (24.8 mL, 62.0 mmol, 2.10 eq) and DIPA (9.55 mL, 68.0 mmol, 2.30 eq) in anhydr. THF (200 mL). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 20 h. Purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 4:1) provided *tert*-butyl methyl(4-oxohex-2-yn-1-yl)carbamate (**79m**, 4.77 g, 21.2 mmol, 72%) as yellow oil.

**TLC**  $R_f = 0.71$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 250 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 4.20 (bs, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.92 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.57 (q, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.46 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.13 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

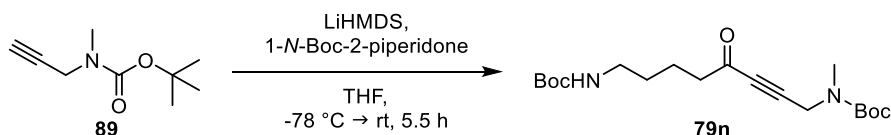
**<sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 188.1 (CH<sub>2</sub>CO), 155.2 (NCO), 87.5 (COC), 82.5 (CCH<sub>2</sub>), 80.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 38.8 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 37.9 (CH<sub>2</sub>N), 33.8 (NCH<sub>3</sub>), 28.3 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 7.9 (CH<sub>3</sub>).

**HRMS** ESI+; *m/z* calc. for C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 248.1257, found: 248.1257.

## Experimenteller Teil

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 2977 (w), 2938 (w), 2211 (w), 1678 (s), 1479 (w), 1454 (w), 1387 (m), 1367 (w), 1348 (w), 1246 (w), 1142 (s), 1068 (w), 928 (w), 869 (m), 798 (w), 771 (w), 684 (w), 582 (w), 529 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

### *tert*-Butyl (8-Boc-amino)-4-oxooct-2-yn-1-yl(methyl)carbamate (**79n**)



1- <i>N</i> -Boc-2-piperidone [199.25]	1.00 eq	25.1 mmol	5.00 g
Alkyne <b>89</b> [169.22]	1.20 eq	30.1 mmol	6.79 g
LiHMDS [167.33, 1 M in THF/Ethylbenzene]	1.50 eq	37.6 mmol	37.6 mL

LiHMDS (37.6 mL, 37.6 mmol, 1.50 eq) was added to a solution of alkyne **89** (6.79 g, 30.1 mmol, 1.20 eq) in anhydr. THF (50.0 mL) at  $-78^\circ\text{C}$  and the resulting solution was stirred for 1.5 h. A solution of 1-*N*-Boc-2-piperidone (5.00 g, 25.1 mmol, 1.00 eq) in anhydr. THF (30.0 mL) was added dropwise and the reaction mixture was stirred for further 4 h at  $-78^\circ\text{C}$ . A saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -solution (100 mL) was slowly added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and filtered. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography (*n*-pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  1:1) providing *tert*-butyl (8-Boc-amino)-4-oxooct-2-yn-1-yl(methyl)carbamate (**79n**, 6.78 g, 18.4 mmol, 73%) as yellow oil.

**TLC**  $R_f = 0.73$  ( $\text{Et}_2\text{O}$ ).

**$^1\text{H-NMR}$**  300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  (ppm) = 4.58 (bs, 1H, NH), 4.20 (bs, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.11 (q,  $^3J = 6.6$  Hz, 2H,  $\text{NHCH}_2$ ), 2.91 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.58 (t,  $^3J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 1.72–1.62 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.55–1.43 (m, 20H,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

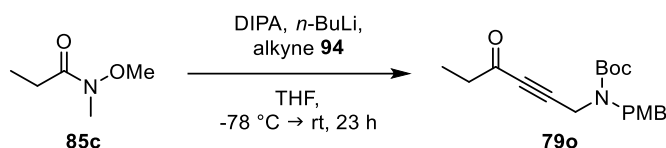
**$^{13}\text{C-NMR}$**  75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  (ppm) = 187.2 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 156.1 (OCON), 82.8 (COC), 80.8 (2C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 79.3 ( $\text{CCH}_2$ ), 45.0 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 40.3 ( $\text{NHCH}_2$ ), 38.4 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 34.0 ( $\text{NCH}_3$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 28.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 21.0 ( $\text{CH}_2$ ).

## Experimenteller Teil

**HRMS** ESI(+);  $m/z$  calc. for  $C_{19}H_{32}N_2O_5Na$   $[M+Na]^+$ : 391.2203, found: 391.2200.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 3360 (w), 2976 (m), 2932 (w), 2868 (w), 2215 (w), 1681 (s), 1518 (w), 1480 (w), 1453 (w), 1390 (w), 1366 (m), 1247 (m), 1145 (s), 1077 (w), 1048 (w), 951 (w), 869 (m), 773 (w), 585 (w), 461 (w), 440 (w)  $cm^{-1}$ .

### *tert*-Butyl (4-methoxybenzyl)(4-oxohex-2-yn-1-yl)carbamate (**79o**)



WEINREB amide <b>85c</b> [117.15]	1.00 eq	34.2 mmol	4.00 g
Alkyne <b>94</b> [275.35]	2.00 eq	68.3 mmol	18.8 g
<i>n</i> -BuLi [64.05, 2.5 M in hexane]	2.10 eq	71.7 mmol	28.7 mL
DIPA [101.19, $\rho = 0.72$ g/cm <sup>3</sup> ]	2.30 eq	78.5 mmol	11.0 mL

*tert*-Butyl (4-methoxybenzyl)(4-oxohex-2-yn-1-yl)carbamate (**79o**) was synthesised according to **GP II** using WEINREB amide **85c** (4.00 g, 34.2 mmol, 1.00 eq), alkyne **94** (18.8 g, 68.3 mmol, 2.00 eq), *n*-BuLi (28.7 mL, 71.7 mmol, 2.10 eq) and DIPA (11.0 mL, 78.5 mmol, 2.30 eq) in anhydrous THF (250 mL). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 23 h. Purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 4:1) provided *tert*-butyl (4-methoxybenzyl)(4-oxohex-2-yn-1-yl)carbamate (**79o**, 10.6 g, 31.8 mmol, 93%) as colourless oil.

**TLC**  $R_f = 0.67$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 7.18 (d, <sup>3</sup> $J = 8.2$  Hz, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 6.86 (d, <sup>3</sup> $J = 8.2$  Hz, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 4.47 (s, 2H,  $CH_2C_{\text{Arom}}$ ), 4.25–4.03 (m, 2H,  $CH_2N$ ), 3.79 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 2.53 (q, <sup>3</sup> $J = 7.3$  Hz, 2H,  $CH_3CH_2$ ), 1.50 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ), 1.12 (t, <sup>3</sup> $J = 7.4$  Hz, 3H,  $CH_3$ ).

**<sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 188.2 ( $CH_2CO$ ), 159.3 ( $C_{\text{Arom}}$ ), 155.0 (NCO), 129.3 ( $C_{\text{Arom}}$ ), 129.1 (2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 114.2 (2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 88.1 (COC), 81.1 ( $C(CH_3)_3$ ), 77.4

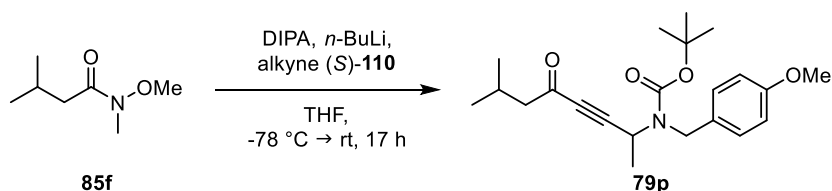
## Experimenteller Teil

(CCH<sub>2</sub>), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 49.3 (CH<sub>2</sub>C<sub>Arom</sub>), 38.9 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 35.5 (CH<sub>2</sub>N), 28.5 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 8.1 (CH<sub>3</sub>).

**HRMS** ESI+; *m/z* calc. for C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>1</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 354.1676, found: 354.1684.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 2976 (w), 2933 (w), 2838 (w), 2211 (w), 1678 (s), 1612 (w), 1586 (w), 1512 (m), 1455 (w), 1429 (w), 1402 (m), 1365 (w), 1301 (w), 1241 (m), 1206 (w), 1158 (s), 1120 (m), 1067 (w), 1034 (m), 928 (w), 872 (m), 846 (w), 815 (w), 770 (w), 677 (w), 552 (w), 512 (w) cm<sup>-1</sup>.

### *tert*-Butyl (*S*)-(4-methoxybenzyl)(7-methyl-5-oxooct-3-yn-2-yl)carbamate (**79p**)



WeINREB amide <b>85f</b> [145.2]	1.00 eq	4.86 mmol	0.71 g
Alkyne ( <i>S</i> )- <b>110</b> [289.38]	2.00 eq	9.73 mmol	2.82 g
<i>n</i> -BuLi [64.05, 2.5 M in hexane]	2.10 eq	10.2 mmol	4.09 mL
DIPA [101.19, $\rho = 0.72$ g/cm <sup>3</sup> ]	2.30 eq	11.2 mmol	1.71 mL

*tert*-Butyl (*S*)-(4-methoxybenzyl)(7-methyl-5-oxooct-3-yn-2-yl)carbamate (**79p**) was synthesised according **GP II** using WEINREB amide **85f** (0.71 g, 4.86 mmol, 1.00 eq), alkyne (*S*)-**110** (2.82 g, 9.73 mmol, 2.00 eq), *n*-BuLi (4.09 mL, 10.2 mmol, 2.10 eq) and DIPA (1.71 mL, 11.2 mmol, 2.30 eq) in anhydr. THF (40.0 mL). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 17 h. Purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 5:1) provided ynone **79p** (1.66 g, 4.79 mmol, 99%) as colourless oil.

**TLC**  $R_f = 0.38$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 4:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 7.20 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.3 Hz, 2H, *H*<sub>Arom</sub>), 6.89–6.81 (m, 2H, *H*<sub>Arom</sub>), 5.25 (bs, 1H, CHN), 4.52–4.37 (m, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>Arom</sub>), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.27 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CO), 2.21–2.05 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.43 (s, 9H,

## Experimenteller Teil

$C(CH_3)_3$ , 1.35 (d,  $^3J = 7.1$  Hz, 3H,  $CHCH_3$ ), 0.90 (dd,  $^3J = 6.6$  Hz,  $^4J = 1.1$  Hz, 6H,  $CH(CH_3)_2$ ).

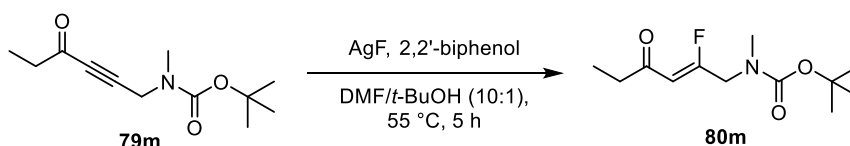
**$^{13}C$ -NMR** 75 MHz,  $CDCl_3$ ;  $\delta$  (ppm) = 187.6 (CO), 158.8 ( $C_{Arom}$ ), 155.0 (NCO), 131.3 ( $C_{Arom}$ ), 128.4 (2C,  $C_{Arom}$ ), 113.9 (2C,  $C_{Arom}$ ), 91.2 (CCH), 83.2 (COC), 80.9 ( $C(CH_3)_3$ ), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 54.4 ( $CH_2CO$ ), 47.4 ( $CH_2C_{Arom}$ ), 44.1 (CHN), 28.5 (3C,  $C(CH_3)_3$ ), 25.1 ( $CH(CH_3)_2$ ), 22.5 ( $CH(CH_3)_2$ ), 20.5 ( $CHCH_3$ ).

**HRMS** ESI+;  $m/z$  calc. for  $C_{22}H_{32}N_1O_4$  [ $M+H$ ]<sup>+</sup>: 374.2326, found: 374.2335.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu} = 2959$  (w), 2934 (w), 2873 (w), 2837 (w), 2213 (w), 1676 (s), 1613 (w), 1586 (w), 1512 (m), 1454 (w), 1396 (m), 1365 (m), 1298 (w), 1243 (m), 1159 (s), 1115 (w), 1061 (w), 1035 (m), 1001 (w), 961 (w), 918 (w), 864 (w), 835 (w), 808 (w), 774 (w), 754 (w), 582 (w), 547 (w), 511 (w), 461 (w), 434 (w)  $cm^{-1}$ .

**HPLC** Chiralpak® IC, *n*-hexane/THF 96:4, flow: 1.0 mL/min,  $\vartheta = 20$  °C,  $t_R = 13.81$  ((*R*)-**79p**), 15.38 ((*S*)-**79p**).

### *tert*-Butyl (*Z*)-(2-fluoro-4-oxohex-2-en-1-yl)(methyl)carbamate (**80m**)



Ynone <b>79m</b> [225.29]	1.00 eq	13.3 mmol	3.00 g
2,2'-Biphenol [186.21]	0.45 eq	5.99 mmol	1.12 g
Silver(I) fluoride [126.87]	3.00 eq	39.9 mmol	5.07 g

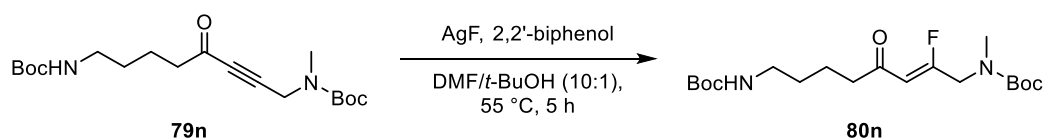
*tert*-Butyl (*Z*)-(2-fluoro-4-oxohex-2-en-1-yl)(methyl)carbamate (**80m**) was synthesised according to **GP III** using ynone **79m** (3.00 g, 13.3 mmol, 1.00 eq), silver(I) fluoride (5.07 g, 39.9 mmol, 3.00 eq) and 2,2'-biphenol (1.12 g, 5.99 mmol, 0.45 eq) in in anhydr. DMF (40.0 mL) and *tert*-butanol (4.00 mL). The reaction mixture was stirred at 55 °C for 5 h. Purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 3:1) provided *tert*-butyl (*Z*)-(2-fluoro-4-oxohex-2-en-1-yl)(methyl)carbamate (**80m**, 0.93 g, 3.81 mmol, 29%, *Z/E* = 20:1) as yellow oil.

## Experimenteller Teil

- TLC**  $R_f = 0.43$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1).
- <sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 5.48 (d, <sup>3</sup>*J* = 38.9 Hz, 1H, CHCF), 4.11 (d, <sup>3</sup>*J* = 10.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.91 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.65 (dq, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.2 Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.45 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.01 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).
- <sup>13</sup>C-NMR** 126 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 197.1 (d, <sup>3</sup>*J* = 9.6 Hz, CO), 165.5 (d, <sup>1</sup>*J* = 283.6 Hz, CF), 155.5 & 154.8 (NCO\*), 109.2–109.0 (m, CHCF\*), 80.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 49.6 & 49.1 (d, <sup>2</sup>*J* = 33.3 & 32.4 Hz, CH<sub>2</sub>N\*), 37.1–36.9 (m, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 34.6 & 34.5 (m, NCH<sub>3</sub>\*), 28.4 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 8.1 (CH<sub>3</sub>).
- <sup>19</sup>F-NMR:** 235 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -92.0 & -92.6 (CF\*).
- HRMS** ESI(+); *m/z* calc. for C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>FNO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 246.1500, found: 246.1502.
- FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 2977 (w), 2937 (w), 1698 (w), 1673 (s), 1480 (w), 1453 (w), 1389 (m), 1366 (w), 1241 (w), 1204 (w), 1145 (s), 1065 (w), 1051 (w), 961 (w), 917 (w), 877 (m), 771 (m), 702 (w), 586 (w), 528 (w), 462 (w) cm<sup>-1</sup>.

\*Rotamers

### *tert*-Butyl (8-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-4-oxooct-2-yn-1-yl)(methyl)carbamate (**80n**)



Ynone <b>79n</b> [368.47]	1.00 eq	17.0 mmol	6.26 g
2,2'-Biphenol [186.21]	0.45 eq	7.65 mmol	1.42 g
Silver(I) fluoride [126.87]	3.00 eq	51.0 mmol	6.47 g

*tert*-Butyl (8-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-4-oxooct-2-yn-1-yl)(methyl)carbamate (**80n**) was synthesised according to **GP III** using ynone **79n** (6.26 g, 17.0 mmol, 1.00 eq), 2,2'-biphenol (1.42 g, 0.45 eq, 7.65 mmol) and silver(I) fluoride (6.47 g, 51.0 mmol, 3.00 eq) in anhydr. DMF (60.0 mL) and *tert*-butanol (6.00 mL). The reaction mixture was stirred at 55 °C for 5.0 h. Purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1 → 1:2) provided *tert*-butyl (*Z*)-(8-

## Experimenteller Teil

Boc-amino)-2-fluoro-4-oxooct-2-en-1-yl)(methyl)carbamate (**80n**, 3.02 g, 7.78 mmol, 45%, *Z/E* > 25:1) as yellowish oil.

**TLC**  $R_f = 0.26$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:2).

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 5.23 (d, <sup>3</sup>*J* = 39.0 Hz, 1H, CHCF), 4.18 (bs, 1H, NH), 3.63–3.37 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N\*), 2.95–2.91 (m, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 2.57–2.33 (m, 5H, CH<sub>2</sub>CO, NCH<sub>3</sub>\*), 1.46–1.34 (m, 20H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1.27–1.13 (m, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 196.3 (CO), 165.3 (d, <sup>1</sup>*J* = 284.2 Hz, CF), 155.9 (NHCO), 109.0 (CHCF), 80.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 78.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 49.3 (CH<sub>2</sub>N\*), 43.1 (d, <sup>4</sup>*J* = 4.9 Hz, CH<sub>2</sub>CO), 40.5 (NHCH<sub>2</sub>), 34.4 (NCH<sub>3</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.3 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 20.9 (CH<sub>2</sub>).

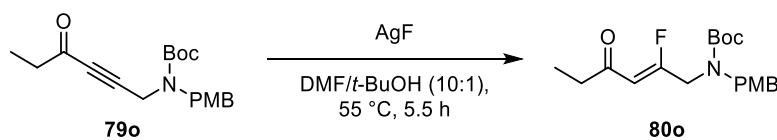
**<sup>19</sup>F-NMR:** 235 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -91.5 & -92.1 (CF\*).

**HRMS** ESI(+); *m/z* calc. for C<sub>19</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 411.2266, found: 411.2264.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 3367 (w), 2975 (w), 2932 (w), 1690 (w), 1674 (s), 1516 (w), 1480 (w), 1453 (w), 1390 (w), 1365 (m), 1244 (m), 1147 (s), 1090 (w), 1054 (w), 1007 (w), 963 (w), 922 (w), 874 (m), 775 (w), 623 (w), 530 (w), 461 (w) cm<sup>-1</sup>.

\*Rotamers

### *tert*-Butyl (Z)-(2-fluoro-4-oxohex-2-en-1-yl)(4-methoxybenzyl)carbamate (**80o**)



Ynone <b>79o</b> [331.41]	1.00 eq	12.0 mmol	3.99 g
Silver(I) fluoride [126.87]	3.00 eq	36.1 mmol	4.58 g

Silver(I) fluoride (4.58 g, 36.1 mmol, 3.00 eq) and *t*-BuOH (4.00 mL) were added successively to a solution of ynone **79o** (3.99 g, 12.0 mmol, 1.00 eq) in anhydrous DMF (40.0 mL). The reaction mixture was stirred at 55 °C for 5.5 h. The black suspension was filtered over a pad of

## Experimenteller Teil

silica (Et<sub>2</sub>O) and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 4:1 → 3:1) providing *tert*-butyl (*Z*)-(2-fluoro-4-oxohex-2-en-1-yl)(4-methoxybenzyl)carbamate (**80o**, 1.61 g, 4.58 mmol, 38%, *Z/E* = 11:1) as yellow oil.

**TLC**  $R_f = 0.52$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 7.06–6.89 (m, 2H, *H*<sub>Arom</sub>), 6.73 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.8 Hz, 2H, *H*<sub>Arom</sub>), 5.29 (t, <sup>3</sup>*J* = 33.5 Hz, 1H, CHCF), 4.36 & 4.18 (bs, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>Arom</sub>\*), 3.80 & 3.53 (bs, 2H, CH<sub>2</sub>N\*), 3.30 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.39 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.41 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.01 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 197.0 (CO), 165.4 (d, <sup>1</sup>*J* = 283.3 Hz, CF), 159.8 (C<sub>Arom</sub>), 155.2 (NCO), 129.8 (2C, C<sub>Arom</sub>), 114.4 (2C, C<sub>Arom</sub>), 109.3 (CHCF), 80.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 54.9 (OCH<sub>3</sub>), 50.1 (CH<sub>2</sub>C<sub>Arom</sub>), 46.7 (d, <sup>2</sup>*J* = 32.9 Hz, CH<sub>2</sub>N), 36.8 (d, <sup>3</sup>*J* = 5.3 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 28.3 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 8.0 (CH<sub>3</sub>).

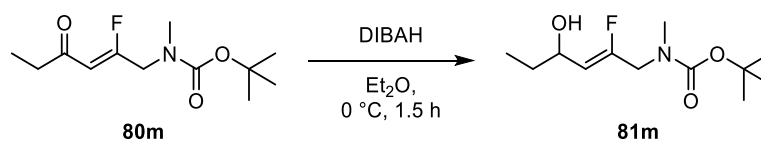
**<sup>19</sup>F-NMR:** 235 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -91.2 & -91.8 (CF\*).

**HRMS** ESI(+); *m/z* calc. for C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>FNO<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 374.1738, found: 374.1747.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 2976 (w), 2936 (w), 2838 (w), 1696 (w), 1673 (s), 1612 (w), 1586 (w), 1512 (m), 1456 (w), 1430 (w), 1405 (m), 1365 (w), 1301 (w), 1239 (m), 1204 (w), 1158 (s), 1119 (w), 1065 (w), 1034 (m), 952 (w), 920 (w), 880 (w), 848 (w), 815 (m), 771 (w), 582 (w), 536 (w), 502 (m), 462 (w) cm<sup>-1</sup>.

\*Rotamers

### *tert*-Butyl (*Z*)-(2-fluoro-4-hydroxyhex-2-en-1-yl)(methyl)carbamate (**81m**)



( <i>Z</i> )- $\beta$ -Fluoroenone <b>80m</b> [245.29]	1.00 eq	1.10 mmol	269 mg
DIBAH [142.22, 1.0 M in cyclohexane]	2.00 eq	2.19 mmol	2.19 mL

## Experimenteller Teil

*tert*-Butyl (Z)-(2-fluoro-4-hydroxyhex-2-en-1-yl)(methyl)carbamate (**81m**) was synthesised according to **GP IV** using (Z)- $\beta$ -fluoroenone **80m** (269 mg, 1.10 mmol, 1.00 eq) and DIBAH (2.19 mL, 2.19 mmol, 2.00 eq) in anhydr. Et<sub>2</sub>O (3.50 mL). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1.5 h. Purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1) provided *tert*-butyl (Z)-(2-fluoro-4-hydroxyhex-2-en-1-yl)(methyl)carbamate (**81m**, 159 mg, 0.65 mmol, 59%) as yellow oil.

**TLC**  $R_f = 0.18$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 250 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 4.70–4.41 (m, 2H, CHCF, CHOH), 3.80–3.46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.70–2.60 (m, 3H, NCH<sub>3</sub><sup>\*</sup>), 1.57–1.08 (m, 12H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, OH, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.83 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** 126 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 155.9 (d, <sup>1</sup>J = 259.7 Hz, CF), 155.6 & 155.2 (NCO<sup>\*</sup>), 112.2 & 111.8 (d, <sup>2</sup>J = 11.4 & 11.3 Hz, CHCF<sup>\*</sup>), 79.9 (d, <sup>6</sup>J = 6.1 Hz, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 49.2 & 48.7 (d, <sup>2</sup>J = 32.3 & 32.0 Hz, CH<sub>2</sub>N<sup>\*</sup>), 34.0 (NCH<sub>3</sub><sup>\*</sup>), 30.8 (d, <sup>4</sup>J = 14.7 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 28.4 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 9.8 (CH<sub>3</sub>).

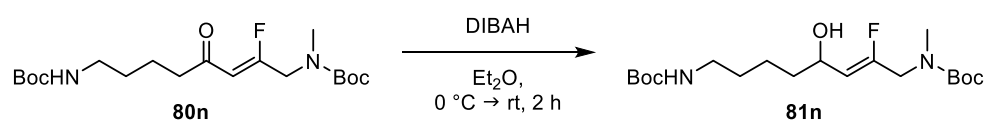
**<sup>19</sup>F-NMR:** 235 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -114.0 & -114.4 (CF<sup>\*</sup>).

**HRMS** ESI(+); *m/z* calc. for C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>FNO<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 270.1476, found: 270.1483.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 3433 (w), 2971 (w), 2932 (w), 2878 (w), 1678 (s), 1481 (w), 1454 (w), 1393 (m), 1367 (w), 1240 (m), 1148 (s), 1091 (w), 1059 (w), 1014 (w), 967 (w), 873 (m), 773 (w), 721 (w), 630 (w), 572 (w), 532 (w), 459 (w) cm<sup>-1</sup>.

\*Rotamers

### *tert*-Butyl (Z)-(8-Boc-amino)-2-fluoro-4-hydroxyoct-2-en-1-yl(methyl)carbamate (**81n**)



(Z)- $\beta$ -Fluoroenone <b>80n</b> [388.48]	1.00 eq	5.57 mmol	2.30 g
DIBAH [142.22, 1.0 M in hexane]	1.70 eq	9.46 mmol	9.46 mL

## Experimenteller Teil

*tert*-Butyl (*Z*)-(8-Boc-amino)-2-fluoro-4-hydroxyoct-2-en-1-yl)(methyl)carbamate (**81n**) was synthesised according to **GP IV** using (*Z*)- $\beta$ -fluoroenone **80n** (2.30 g, 5.57 mmol, 1.00 eq) and DIBAH (9.46 mL, 9.46 mmol, 1.70 eq) in anhydr. Et<sub>2</sub>O (20.0 mL). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 2.0 h. Purification by column chromatography (Et<sub>2</sub>O) provided *tert*-butyl (*Z*)-(8-Boc-amino)-2-fluoro-4-hydroxyoct-2-en-1-yl)(methyl)carbamate (**81n**, 0.88 g, 2.25 mmol, 40%) as colourless oil.

**TLC**  $R_f = 0.33$  (Et<sub>2</sub>O).

**<sup>1</sup>H-NMR** 250 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 4.70–4.45 (m, 2H, *CHCF*, *CHOH*), 4.12 (bs, 1H, *NH*), 3.84–3.55 (m, 2H, *CH<sub>2</sub>N*\*), 2.94 (d, <sup>3</sup>*J* = 4.9 Hz, 2H, *NHCH<sub>2</sub>*), 2.73 & 2.62 (s, 3H, *NCH<sub>3</sub>*\*), 1.71–1.12 (m, 25H, *C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*, *CH<sub>2</sub>*, *CH<sub>2</sub>CHOH*, *OH*).

**<sup>13</sup>C-NMR** 76 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 156.0 (*NHCO*), 155.8 (d, <sup>1</sup>*J* = 259.6 Hz, *CF*), 155.6 & 155.1 (*NCO*\*), 112.2 (*CHCF*), 79.7 (*C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*), 78.5 (*C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*), 65.1 (d, <sup>3</sup>*J* = 4.8 Hz, *CHOH*), 49.4–48.5 (m, *CH<sub>2</sub>N*\*), 40.6 (*NHCH<sub>2</sub>*), 37.4 (*CH<sub>2</sub>CHOH*), 34.1 (*NCH<sub>3</sub>*), 30.2 (*CH<sub>2</sub>*), 28.6 (3C, *C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*), 28.4 (3C, *C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*), 22.6 (*CH<sub>2</sub>*).

**<sup>19</sup>F-NMR:** 235 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -114.4 & -114.9 (*CF*\*).

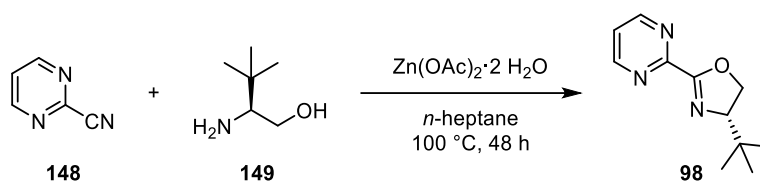
**HRMS** ESI(+); *m/z* calc. for C<sub>19</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Na [*M*+Na]<sup>+</sup>: 413.2422, found: 412.2434.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 3354 (w), 2976 (w), 2932 (w), 2865 (w), 1682 (s), 1522 (w), 1481 (w), 1454 (w), 1393 (m), 1366 (m), 1246 (m), 1168 (s), 1049 (w), 868 (w), 776 (w), 721 (w), 631 (w), 462 (w) cm<sup>-1</sup>.

\*Rotamers

## Experimenteller Teil

### (*S*)-4-(*tert*-Butyl)-2-(pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydrooxazole (**98**)



Pyrimidine-2-carbonitrile ( <b>148</b> ) [105.10]	1.00 eq	4.28 mmol	450 mg
Zinc acetate dihydrate [219.50]	0.02 eq	85.6 $\mu$ mol	18.8 mg
( <i>S</i> )- <i>tert</i> -Leucinol ( <b>149</b> ) [117.19]	2.00 eq	8.56 mmol	1.00 g

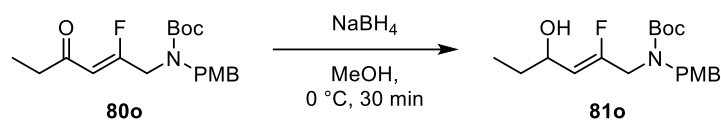
(*S*)-*tert*-Leucinol (**149**, 1.00 g, 8.56 mmol, 2.00 eq) was added to a suspension of pyrimidine-2-carbonitrile (**148**, 450 mg, 4.28 mmol, 1.00 eq) and zinc acetate dihydrate (18.8 mg, 85.6  $\mu$ mol, 0.02 eq) in *n*-heptane (8.50 mL) and the resulting suspension was stirred at 100 °C for 48 h. The suspension was cooled to ambient temperature and diluted with EtOAc (5.00 mL) and water (10.0 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3x 5.00 mL). The combined organic phases were washed with brine (10.0 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* and purification of the residue by column chromatography (*n*-pentane/EtOAc 1:1  $\rightarrow$  0:1 + 2% NEt<sub>3</sub>) provided (*S*)-4-(*tert*-butyl)-2-(pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydrooxazole (**98**, 0.51 g, 2.46 mmol, 58%) as white solid.

**TLC**  $R_f = 0.20$  (*n*-pentane/EtOAc 1:1 + 2% NEt<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 8.90 (d, <sup>3</sup>*J* = 4.9 Hz, *H*<sub>Arom</sub>), 7.40 (t, <sup>3</sup>*J* = 4.9 Hz, 1H, *H*<sub>Arom</sub>), 4.52 (dd, <sup>3</sup>*J* = 10.4, 8.7 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>), 4.37 (t, <sup>3</sup>*J* = 8.8 Hz, 1H, NCH), 4.21 (dd, <sup>3</sup>*J* = 10.4, 8.9 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>), 1.01 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

Analytical data is in agreement with the reported values.<sup>[130]</sup>

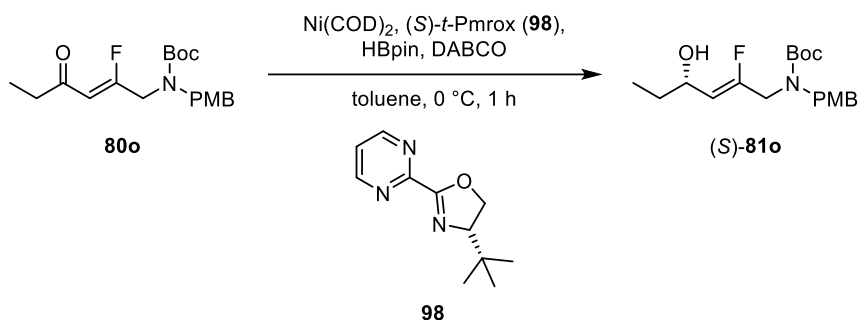
***tert*-Butyl (Z)-(2-fluoro-4-hydroxyhex-2-en-1-yl)(4-methoxybenzyl)carbamate (**81o**)**



(Z)- $\beta$ -Fluoroenone <b>80o</b> [351.42]	1.00 eq	100 $\mu$ mol	35.0 mg
NaBH <sub>4</sub> [37.83]	1.20 eq	120 $\mu$ mol	4.52 mg

*tert*-Butyl (Z)-(2-fluoro-4-hydroxyhex-2-en-1-yl)(4-methoxybenzyl)carbamate (**81o**) was synthesised according to **GP V** using (Z)- $\beta$ -fluoroenone **80o** (35.0 mg, 100  $\mu$ mol, 1.00 eq) and NaBH<sub>4</sub> (4.52 mg, 120  $\mu$ mol, 1.20 eq) in anhydr. MeOH (1.00 mL). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min. Removal of the solvent under reduced pressure and purification of the residue by column chromatography on silica (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 7:1  $\rightarrow$  1:1) provided allylic alcohol **81o** (30.0 mg, 84.9  $\mu$ mol, 85%) as colourless oil.

***tert*-Butyl (S,Z)-(2-fluoro-4-hydroxyhex-2-en-1-yl)(4-methoxybenzyl)carbamate ((S)-**81o**)**



(Z)- $\beta$ -Fluoroenone <b>80o</b> [351.42]	1.00 eq	285 $\mu$ mol	100 mg
Ni(COD) <sub>2</sub> [275.06]	0.04 eq	11.4 $\mu$ mol	3.13 mg
(S)- <i>t</i> -Pmrox ( <b>98</b> ) [205.26]	0.10 eq	28.5 $\mu$ mol	5.84 mg
DABCO [112.17]	1.60 eq	455 $\mu$ mol	51.1 mg
Pinacolborane [127.98, $\rho = 0.88 \text{ g/cm}^3$ ]	2.40 eq	0.68 mmol	99.3 $\mu$ L

DABCO (51.1 mg, 455  $\mu$ mol, 1.60 eq), (S)-*t*-Pmrox (**98**, 5.84 mg, 28.5  $\mu$ mol, 0.10 eq) and Ni(COD)<sub>2</sub> (3.13 mg, 11.4  $\mu$ mol, 0.04 eq) were dissolved in anhydrous toluene (1.00 mL). The resulting violet solution was stirred at ambient temperature for 10 min before it was cooled to 0 °C. Pinacolborane (99.3  $\mu$ L, 0.68 mmol, 2.40 eq) was added and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 10 min. A solution of (Z)- $\beta$ -fluoroenone **80o** (100 mg, 285  $\mu$ mol, 1.00 eq) in

## Experimenteller Teil

anhydrous toluene (1.00 mL) was added by syringe pump (1 mL/h). After complete addition, the reaction mixture was stirred at 0 °C for further 30 min. A saturated methanolic NH<sub>4</sub>F-solution (3.00 mL) was added and the resulting clear solution was stirred at ambient temperature for 30 min. Water (2.00 mL) and EtOAc (2.00 mL) were added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3x 5.00 mL). The combined organic phases were washed with a saturated NaHCO<sub>3</sub>-solution (5.00 mL) and brine (5.00 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1) providing *tert*-butyl (*S,Z*)-(2-fluoro-4-hydroxyhex-2-en-1-yl)(4-methoxybenzyl)carbamate ((*S*)-**81o**, 78.0 mg, 221 μmol, 78%, *ee* = 98%) as colourless oil.

**TLC**  $R_f = 0.26$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 7.15 (bs, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 6.88–6.83 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 4.72 (d,  $^3J = 36.6$  Hz, 1H,  $\text{CHCF}$ ), 4.53–4.34 (m, 3H,  $\text{CHOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{C}_{\text{Arom}}^*$ ), 3.91–3.75 (m, 5H,  $\text{CH}_2\text{N}^*$ ,  $\text{OCH}_3$ ), 1.69–1.40 (m, 12H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.91 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ).

**<sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 159.2 ( $\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 155.6 (NCO), 129.8 (2C,  $\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 129.5 & 128.9 ( $\text{C}_{\text{Arom}}^*$ ), 114.1 (2C,  $\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 111.3 (d,  $^2J = 23.4$  Hz,  $\text{CHCF}$ ), 80.6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 66.8 (d,  $^3J = 4.9$  Hz,  $\text{COH}$ ), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 49.5 & 49.2 ( $\text{CH}_2\text{C}_{\text{Arom}}^*$ ), 46.0 (d,  $^2J = 32.4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 30.3 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 28.5 (3C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 9.7 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ).

**<sup>19</sup>F-NMR:** 235 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -113.1 & -113.5 ( $\text{CF}^*$ ).

**HRMS** ESI(+);  $m/z$  calc. for C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>FNO<sub>4</sub>Na [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>: 376.1895, found: 376.1904.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu} = 3451$  (w), 2972 (w), 2932 (w), 2876 (w), 1694 (s), 1612 (w), 1586 (w), 1513 (m), 1457 (w), 1409 (m), 1366 (w), 1301 (w), 1238 (s), 1158 (s), 1117 (w), 1034 (m), 966 (w), 865 (m), 833 (w), 816 (w), 772 (w), 633 (w), 588 (w), 539 (w), 511 (w) cm<sup>-1</sup>.

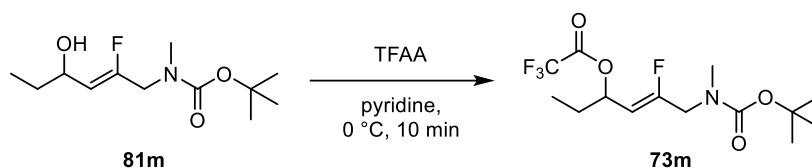
**s.r.:**  $[\alpha]_{589} = 5.6$  (c = 0.5; ethyl acetate).

## Experimenteller Teil

**HPLC** Chiralpak® IC, *n*-hexane/*i*-PrOH 90:10, flow: 1.0 mL/min,  $\vartheta = 20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $t_{\text{R}} = 23.18$  ((*R*)-**81o**), 26.75 ((*S*)-**81o**).

\*Rotamers

**(*Z*)-6-((*tert*-Butoxycarbonyl)(methyl)amino)-5-fluorohex-4-en-3-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**73m**)**



Allylic alcohol <b>81m</b> [247.31]	1.00 eq	283 $\mu\text{mol}$	70.0 mg
TFAA [210.03, $\rho = 1.51\text{ g/cm}^3$ ]	1.50 eq	425 $\mu\text{mol}$	59.1 $\mu\text{L}$

Trifluoroacetic anhydride (59.1  $\mu\text{L}$ , 425  $\mu\text{mol}$ , 1.50 eq) was added to a solution of allylic alcohol **81m** (70.0 mg, 283  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) in anhydr. Pyridine (1.00 mL) at 0  $^{\circ}\text{C}$ . The reaction mixture was stirred at 0  $^{\circ}\text{C}$  for 10 min. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography (dry load, *n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 4:1) providing (*Z*)-6-((*tert*-butoxycarbonyl)(methyl)amino)-5-fluorohex-4-en-3-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**73m**, 82.4 mg, 240  $\mu\text{mol}$ , 85%) as colourless oil.

**TLC**  $R_f = 0.78$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 250 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 5.62 (dt,  $^3J = 9.1, 6.8\text{ Hz}$ , 1H, CHOCO), 4.48–4.33 (m, 1H, CHCF), 3.63–3.34 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N<sup>\*</sup>), 2.58–2.52 (m, 3H, NCH<sub>3</sub><sup>\*</sup>), 1.45–1.13 (m, 11H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.57 (t,  $^3J = 7.4\text{ Hz}$ , 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** 126 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 159.7 (d,  $^1J = 269.2\text{ Hz}$ , CF), 156.7 (q,  $^2J = 41.6\text{ Hz}$ , COCF<sub>3</sub>), 155.3 & 154.8 (NCO<sup>\*</sup>), 115.4 (q,  $^1J = 286.1\text{ Hz}$ , CF<sub>3</sub>), 104.9 & 103.8 (d,  $^2J = 10.4\text{ \& } 10.3\text{ Hz}$ , CHCF<sup>\*</sup>), 79.8 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 74.2–74.0 (m, CHOCO), 48.8 & 48.4 (d,  $^2J = 32.4\text{ \& } 30.5\text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>N<sup>\*</sup>), 34.3 & 34.1 (NCH<sub>3</sub><sup>\*</sup>), 28.3 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.2 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 8.9 (CH<sub>3</sub>).

## Experimenteller Teil

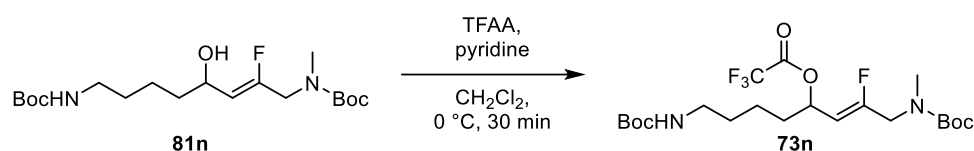
**<sup>19</sup>F-NMR:** 235 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -78.2 (3F, CF<sub>3</sub>), -106.9 & -107.6 (CF\*).

**HRMS** ESI(+);  $m/z$  calc. for C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 366.1299, found: 366.1297.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 2977 (w), 2937 (w), 1783 (m), 1699 (m), 1480 (w), 1456 (w), 1390 (m), 1368 (w), 1343 (w), 1305 (w), 1220 (w), 1145 (s), 1074 (w), 1055 (w), 961 (w), 928 (w), 878 (w), 775 (w), 732 (w), 637 (w), 526 (w), 461 (w) cm<sup>-1</sup>.

\*Rotamers

### (Z)-7-Fluoro-2,2,5,17,17-pentamethyl-4,15-dioxo-3,16-dioxa-5,14-diazaoctadec-7-en-9-yl 2,2,2-trifluoroacetate (73n)



Allylic alcohol <b>81n</b> [390.50]	1.00 eq	148 $\mu$ mol	65.5 mg
TFAA [210.03, $\rho$ = 1.51 g/cm <sup>3</sup> ]	2.00 eq	295 $\mu$ mol	41.1 $\mu$ L
Pyridine [79.10, $\rho$ = 0.98 g/cm <sup>3</sup> ]	2.50 eq	369 $\mu$ mol	29.7 $\mu$ L

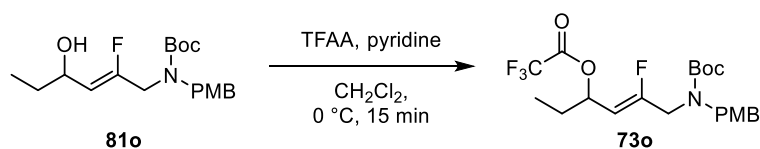
Pyridine (29.7  $\mu$ L, 369  $\mu$ mol, 2.50 eq) was added to a solution of allylic alcohol **81n** (65.5 mg, 148  $\mu$ mol, 1.00 eq) in anhydr. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.00 mL) at 0 °C. TFAA (41.1  $\mu$ L, 295  $\mu$ mol, 2.00 eq) was added and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min. The reaction mixture was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.00 mL) and was washed with an aqueous CuSO<sub>4</sub>-solution (5% w/v, 2x 2 mL). The aqueous layers were collected and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x 5.00 mL). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed *in vacuo*. Since the residue was blue, it was dissolved in Et<sub>2</sub>O, dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. Removal of the solvent *in vacuo* provided (Z)-7-fluoro-2,2,5,17,17-pentamethyl-4,15-dioxo-3,16-dioxa-5,14-diazaoctadec-7-en-9-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**73n**, 71.5 mg, 147  $\mu$ mol, 99%) as colourless oil.

## Experimenteller Teil

- TLC**  $R_f = 0.17$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1).
- <sup>1</sup>H-NMR** 500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 5.79–5.76 (m, 1H, CHOCO), 4.62–4.49 (m, 1H, CHCF), 4.18–4.10 (m, 1H, NH), 3.72–3.47 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N<sup>\*</sup>), 2.92 (q, <sup>3</sup>*J* = 6.7 Hz, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 2.72 & 2.63 (s, 3H, NCH<sub>3</sub><sup>\*</sup>), 1.58–1.43 (m, 19H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CHOCO), 1.33–1.26 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOCO), 1.17–0.99 (m, 4H, CH<sub>2</sub>).
- <sup>13</sup>C-NMR** 126 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 159.7 (d, <sup>1</sup>*J* = 268.3 Hz, CF), 156.8 (q, <sup>2</sup>*J* = 41.7 Hz, COCF<sub>3</sub>), 155.8 (NHCO), 155.4 & 154.8 (NCO<sup>\*</sup>), 115.4 (q, <sup>1</sup>*J* = 286.3 Hz, CF<sub>3</sub>), 104.6 (d, <sup>2</sup>*J* = 115.0 Hz, CHCF), 79.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 78.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 73.0 (CHOCO), 49.0–48.4 (m, CH<sub>2</sub>N<sup>\*</sup>), 40.3 (NHCH<sub>2</sub>), 34.3 (NCH<sub>3</sub>), 33.6 (CH<sub>2</sub>CHOCO), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.3 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 22.0 (CH<sub>2</sub>).
- <sup>19</sup>F-NMR:** 235 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -75.1 (3F, CF<sub>3</sub>), -106.8 & -107.5 (CF<sup>\*</sup>).
- HRMS** ESI(+); *m/z* calc. for C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 509.2245, found: 509.2257.
- FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 3365 (w), 2977 (w), 2935 (w), 2869 (w), 1784 (m), 1693 (m), 1517 (w), 1481 (w), 1455 (w), 1392 (w), 1367 (w), 1246 (w), 1221 (w), 1153 (s), 1052 (w), 921 (w), 872 (w), 776 (w), 732 (w), 635 (w), 527 (w) cm<sup>-1</sup>.

\*Rotamers

### (*Z*)-6-((*tert*-Butoxycarbonyl)(4-methoxybenzyl)amino)-5-fluorohex-4-en-3-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**73o**)



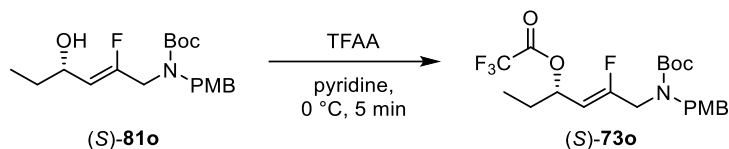
Allylic alcohol <b>81o</b> [353.43]	1.00 eq	0.69 mmol	242 mg
TFAA [210.03, $\rho = 1.51$ g/cm <sup>3</sup> ]	2.50 eq	1.71 mmol	238 $\mu$ L
Pyridine [79.10, $\rho = 0.98$ g/cm <sup>3</sup> ]	4.00 eq	2.74 mmol	221 $\mu$ L

Trifluoroacetic anhydride (238  $\mu$ L, 1.71 mmol, 2.50 eq) and pyridine (221  $\mu$ L, 2.74 mmol, 4.00 eq) was added to a solution of allylic alcohol **81o** (242 mg, 0.69 mmol, 1.00 eq) in anhydr. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.00 mL) at 0 °C. The reaction was stirred at 0 °C for 15 min. The solvent was removed

## Experimenteller Teil

*in vacuo* and the residue was purified by column chromatography (dry load, *n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1) providing (Z)-6-((*tert*-butoxycarbonyl)(4-methoxybenzyl)amino)-5-fluorohex-4-en-3-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**73o**, 307 mg, 0.69 mmol, quant.) as yellow oil.

### (S,Z)-6-((*tert*-Butoxycarbonyl)(4-methoxybenzyl)amino)-5-fluorohex-4-en-3-yl 2,2,2-trifluoroacetate ((S)-**73o**)



Allylic alcohol (S)- <b>81o</b> [353.43]	1.00 eq	396 $\mu\text{mol}$	140 mg
TFAA [210.03, $\rho = 1.51 \text{ g/cm}^3$ ]	1.20 eq	475 $\mu\text{mol}$	66.1 $\mu\text{L}$

Trifluoroacetic anhydride (66.1  $\mu\text{L}$ , 475  $\mu\text{mol}$ , 1.20 eq) was added to a solution of allylic alcohol (S)-**81o** (140 mg, 396  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) in anhydr. pyridine (1.00 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 10 min. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography (dry load, *n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1) providing trifluoroacetate (S)-**73o** (144 mg, 320  $\mu\text{mol}$ , 81%, *ee* = 98%) as yellow oil.

**TLC**  $R_f = 0.83$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 7.06 (bs, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 6.73 (bs, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 5.64 (dt,  $^3J = 9.1, 6.8 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CHOCO}$ ), 4.52–4.27 (m, 3H,  $\text{CHCF}$ ,  $\text{CH}_2\text{C}_{\text{Arom}}^*$ ), 3.83–3.56 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}^*$ ), 3.31 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 1.47–1.34 (m, 10H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.27–1.19 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 0.59 (t,  $^3J = 7.4 \text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**<sup>13</sup>C-NMR** 126 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 159.3 (dd,  $^1J = 283.3, 37.4 \text{ Hz}$ ,  $\text{CF}$ ), 159.3 ( $\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 156.8 (q,  $^3J = 41.8 \text{ Hz}$ ,  $\text{COCF}_3$ ), 155.2 ( $\text{NCO}$ ), 129.9 ( $\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 129.9 & 128.9 ( $\text{C}_{\text{Arom}}^*$ ), 128.4 ( $\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 115.4 (q,  $^1J = 286.2 \text{ Hz}$ ,  $\text{CF}_3$ ), 114.4 (2C,  $\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 104.7 (d,  $^2J = 172.2 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHCF}$ ), 80.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 74.2 ( $\text{CHOCO}$ ), 54.8 ( $\text{OCH}_3$ ), 50.0 ( $\text{CH}_2\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 46.1 (d,  $^2J = 32.0 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 28.3 (3C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.2 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 8.9 ( $\text{CH}_3$ ).

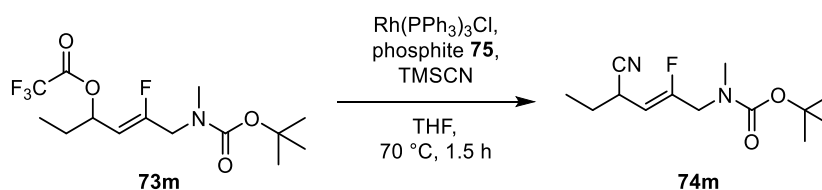
**<sup>19</sup>F-NMR:** 282 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -75.2 (3F,  $\text{CF}_3$ ), -106.8 & -107.4 ( $\text{CF}^*$ ).

## Experimenteller Teil

- HRMS** ESI(+);  $m/z$  calc. for  $C_{21}H_{27}F_4NO_5Na$   $[M+Na]^+$ : 472.1718, found: 472.1716.
- FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 2976 (w), 2937 (w), 2839 (w), 1782 (m), 1695 (m), 1613 (w), 1586 (w), 1513 (m), 1457 (w), 1407 (w), 1367 (w), 1302 (w), 1221 (w), 1154 (s), 1074 (w), 1035 (w), 927 (w), 883 (w), 863 (w), 818 (w), 774 (m), 731 (w), 586 (w), 522 (w), 461 (w)  $cm^{-1}$ .
- s.r.:**  $[\alpha]_{589} = -40.3$  ( $c = 0.5$ ; ethyl acetate).
- HPLC** Chiralpak® IC, *n*-hexane/*i*-PrOH 98:2, flow: 1.0 mL/min,  $\vartheta = 20$  °C,  $t_R = 7.47$  ((*S*)-**73o**), 8.42 ((*R*)-**73o**).

\*Rotamers

### *tert*-Butyl (*Z*)-(4-cyano-2-fluorohex-2-en-1-yl)(methyl)carbamate (**74m**)



Trifluoroacetate <b>73m</b> [343.32]	1.00 eq	146 $\mu\text{mol}$	50.0 mg
Rh(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Cl [925.24]	0.20 eq	29.1 $\mu\text{mol}$	26.9 mg
Tris(2,4-di- <i>tert</i> -butylphenyl) phosphite ( <b>75</b> ) [646.94]	0.80 eq	117 $\mu\text{mol}$	75.4 mg
TMSCN [99.21, $\rho = 0.78$ g/cm <sup>3</sup> ]	5.00 eq	0.73 mmol	92.3 $\mu\text{L}$

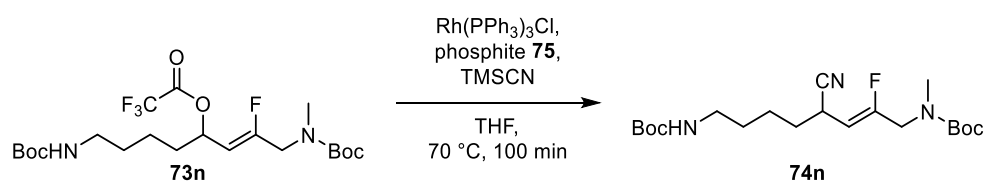
*tert*-Butyl (*Z*)-(4-cyano-2-fluorohex-2-en-1-yl)(methyl)carbamate (**74m**) was synthesised according to **GP VII** using trifluoroacetate **73m** (50.0 mg, 146  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq), Rh(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (26.9 mg, 29.1  $\mu\text{mol}$ , 0.20 eq), tris(2,4-di-*tert*-butylphenyl) phosphite (**75**, 75.4 mg, 117  $\mu\text{mol}$ , 0.80 eq) and TMSCN (92.3  $\mu\text{L}$ , 0.73 mmol, 5.00 eq) in anhydr. THF (3.00 mL). The reaction mixture was stirred at 70 °C for 1.5 h. Purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 4:1) provided *tert*-butyl (*Z*)-(4-cyano-2-fluorohex-2-en-1-yl)(methyl)carbamate (**74m**, 26.4 mg, 103  $\mu\text{mol}$ , 71%, *Z/E* > 25:1) as colourless oil.

## Experimenteller Teil

- TLC**  $R_f = 0.55$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1).
- <sup>1</sup>H-NMR** 250 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 5.62 (dt, <sup>3</sup>*J* = 9.1, 6.8 Hz, CHOCO), 4.32–4.19 (m, 1H, CHCF), 3.67–3.29 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N<sup>\*</sup>), 3.03 (dt, <sup>3</sup>*J* = 9.5, 7.2 Hz, 1H, CHCN), 2.58–2.50 (m, 3H, NCH<sub>3</sub><sup>\*</sup>), 1.40 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.29–0.98 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 0.63 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).
- <sup>13</sup>C-NMR** 126 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 158.4 (d, <sup>1</sup>*J* = 264.9 Hz, CF), 155.3 & 154.8 (NCO<sup>\*</sup>), 119.8 (CN), 103.3 & 102.6 (d, <sup>2</sup>*J* = 12.1 & 11.9 Hz, CHCF<sup>\*</sup>), 79.8 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 48.8 & 48.3 (d, <sup>2</sup>*J* = 31.1 & 30.1 Hz, CH<sub>2</sub>N<sup>\*</sup>), 34.2 & 34.0 (NCH<sub>3</sub><sup>\*</sup>), 28.3 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.6 (d, <sup>3</sup>*J* = 5.5 Hz, CCN), 27.5 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 11.1 (CH<sub>3</sub>).
- <sup>19</sup>F-NMR:** 235 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -110.3 & -111.1 (CF<sup>\*</sup>).
- HRMS** ESI(+); *m/z* calc. for C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 279.1479, found: 279.1477.
- FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 2974 (w), 2935 (w), 2878 (w), 2241 (w), 1695 (s), 1480 (w), 1454 (w), 1421 (w), 1391 (m), 1367 (w), 1241 (m), 1146 (s), 1085 (w), 1051 (w), 960 (w), 876 (m), 820 (w), 773 (w), 719 (w), 628 (w), 531 (w), 461 (w) cm<sup>-1</sup>.

\*Rotamers

### *tert*-Butyl (Z)-(8-Boc-amino)-4-cyano-2-fluorooct-2-en-1-yl(methyl)carbamate (**74n**)



Trifluoroacetate <b>73n</b> [486.50]	1.00 eq	103 $\mu\text{mol}$	50.0 mg
Rh(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Cl [925.24]	0.20 eq	20.6 $\mu\text{mol}$	19.0 mg
Tris(2,4-di- <i>tert</i> -butylphenyl) phosphite ( <b>75</b> ) [646.94]	0.80 eq	82.2 $\mu\text{mol}$	53.2 mg
TMSCN [99.21, $\rho = 0.78$ g/cm <sup>3</sup> ]	5.00 eq	0.51 mmol	65.1 $\mu\text{L}$

*tert*-Butyl (Z)-(8-Boc-amino)-4-cyano-2-fluorooct-2-en-1-yl(methyl)carbamate (**74n**) was synthesised according to **GP VII** using trifluoroacetate **73n** (50.0 mg, 103  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq), Rh(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl (19.0 mg, 20.6  $\mu\text{mol}$ , 0.20 eq), phosphite **75** (53.2 mg, 82.2  $\mu\text{mol}$ , 0.80 eq) and

## Experimenteller Teil

TMSCN (65.1  $\mu$ L, 0.51 mmol, 5.00 eq) in anhydr. THF (1.50 mL). The reaction mixture was stirred at 70 °C for 100 min. Purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1) provided *tert*-butyl (*Z*)-(8-Boc-amino)-4-cyano-2-fluorooct-2-en-1-yl(methyl)carbamate (**74n**, 25.1 mg, 62.8  $\mu$ mol, 61%, *Z/E* > 25:1) as colourless oil.

**TLC**  $R_f$  = 0.13 (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 250 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 4.35–4.07 (m, 2H, NH, CHCF), 3.64–3.39 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N\*), 3.13–3.11 (m, 1H, CHCN), 2.80 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.1 Hz, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 2.62 & 2.52 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>\*), 1.47 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.42 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.21–0.96 (m, 6H, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CHCN).

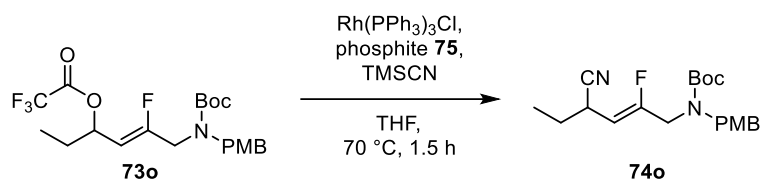
**<sup>13</sup>C-NMR** 76 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 158.4 (d, <sup>1</sup>*J* = 265.0 Hz, CF), 155.8 (NHCO), 155.4 & 154.9 (NCO\*), 119.8 (CN), 103.1 (d, <sup>2</sup>*J* = 33.8 Hz, CHCF), 79.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 78.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 49.0–48.2 (m, CH<sub>2</sub>N\*), 40.62 (NHCH<sub>2</sub>), 34.2 (NCH<sub>3</sub>), 32.6 (CH<sub>2</sub>CHCN), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.4 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.2 (d, <sup>3</sup>*J* = 5.7 Hz, CHCN), 24.0 (CH<sub>2</sub>).

**<sup>19</sup>F-NMR:** 235 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -110.3 & -110.1 (CF\*).

**HRMS** ESI(+); *m/z* calc. for C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 422.2426, found: 422.2436.

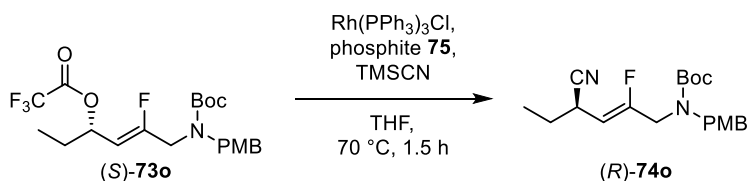
**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 3362 (w), 2976 (w), 2933 (w), 2867 (w), 2241 (w), 1692 (s), 1516 (w), 1481 (w), 1454 (w), 1392 (m), 1366 (w), 1246 (m), 1168 (s), 1049 (w), 874 (w), 776 (w), 630 (w), 460 (w) cm<sup>-1</sup>.

\*Rotamers

***tert*-Butyl (Z)-(4-cyano-2-fluorohex-2-en-1-yl)(4-methoxybenzyl)carbamate (**74o**)**


Trifluoroacetate <b>73o</b> [449.44]	1.00 eq	2.17 mmol	0.97 g
Rh(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Cl [925.24]	0.20 eq	433 μmol	401 mg
Tris(2,4-di- <i>tert</i> -butylphenyl) phosphite ( <b>75</b> ) [646.94]	0.80 eq	1.73 mmol	1.12 g
TMSCN [99.21, ρ = 0.78 g/cm <sup>3</sup> ]	5.00 eq	10.8 mmol	1.07 mL

*tert*-Butyl (Z)-(4-cyano-2-fluorohex-2-en-1-yl)(4-methoxybenzyl)carbamate (**74o**) was synthesised according to **GP VII** using trifluoroacetate **73o** (0.97 g, 2.17 mmol, 1.00 eq), Rh(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (401 mg, 433 μmol, 0.20 eq), tris(2,4-di-*tert*-butylphenyl) phosphite (**75**, 1.12 g, 1.73 mmol, 0.80 eq) and TMSCN (1.07 mL, 10.8 mmol, 5.00 eq) in anhydr. THF (15.0 mL). The reaction mixture was stirred at 70 °C for 1.5 h. Purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 4:1 → 3:1) provided *tert*-Butyl (Z)-(4-cyano-2-fluorohex-2-en-1-yl)(4-methoxybenzyl)carbamate (**74o**, 0.64 g, 1.77 mmol, 81%, *Z/E* > 25:1) as colourless oil.

***tert*-Butyl (R,Z)-(4-cyano-2-fluorohex-2-en-1-yl)(4-methoxybenzyl)carbamate ((R)-**74o**)**


Trifluoroacetate ( <i>S</i> )- <b>73o</b> [449.44]	1.00 eq	77.9 μmol	35.0 mg
Rh(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Cl [925.24]	0.20 eq	15.6 μmol	14.4 mg
Tris(2,4-di- <i>tert</i> -butylphenyl) phosphite ( <b>75</b> ) [646.94]	0.80 eq	62.3 μmol	40.3 mg
TMSCN [99.21, ρ = 0.78 g/cm <sup>3</sup> ]	5.00 eq	389 μmol	49.3 μL

*tert*-Butyl (*R,Z*)-(4-cyano-2-fluorohex-2-en-1-yl)(4-methoxybenzyl)carbamate ((*R*)-**74o**) was synthesised according to **GP VII** using trifluoroacetate (*S*)-**73o** (35.0 mg, 77.9 μmol, 1.00 eq), Rh(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (14.4 mg, 15.6 μmol, 0.20 eq), tris(2,4-di-*tert*-butylphenyl) phosphite (**75**, 40.3 mg, 62.3 μmol, 0.80 eq) and TMSCN (49.3 μL, 389 μmol, 5.00 eq) in anhydr. THF (1.00 mL). The

## Experimenteller Teil

reaction mixture was stirred at 70 °C for 1.5 h. Purification by column chromatography (dry load, *n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 3:1) provided *tert*-butyl (*R,Z*)-(4-cyano-2-fluorohex-2-en-1-yl)(4-methoxybenzyl)carbamate ((*R*)-**74o**, 16.0 mg, 44.1 μmol, 57%, *ee* = 96%, *Z/E* > 25:1) as colourless oil.

**TLC**  $R_f = 0.60$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 7.08 (bs, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 6.76 (bs, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 4.42–4.26 (m, 3H, CHCF, CH<sub>2</sub>C<sub>Arom</sub><sup>\*</sup>), 3.78 & 3.54 (bs, 2H, CH<sub>2</sub>N<sup>\*</sup>), 3.33 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.06 (dt, <sup>3</sup>*J* = 9.1, 6.8 Hz, 1H, CHCN), 1.44 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.25–1.16 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.12–1.04 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 0.65 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** 126 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 159.8 (C<sub>Arom</sub>), 158.5 (d, <sup>1</sup>*J* = 263.9 Hz, CF), 155.3 (NCO), 130.0 (C<sub>Arom</sub>), 129.8 & 129.0 (C<sub>Arom</sub><sup>\*</sup>), 128.4 (C<sub>Arom</sub>), 119.7 (CN), 114.4 (2C, C<sub>Arom</sub>), 103.2 (d, <sup>3</sup>*J* = 102.9 Hz, CHCF), 80.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 54.9 (OCH<sub>3</sub>), 49.9 (CH<sub>2</sub>C<sub>Arom</sub>), 46.1 (d, <sup>2</sup>*J* = 30.9 Hz, CH<sub>2</sub>N), 28.4 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.7 (d, <sup>3</sup>*J* = 5.6 Hz, CHCN), 26.5 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 11.1 (CH<sub>3</sub>).

**<sup>19</sup>F-NMR:** 282 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -110.0 & -110.8 (CF<sup>\*</sup>).

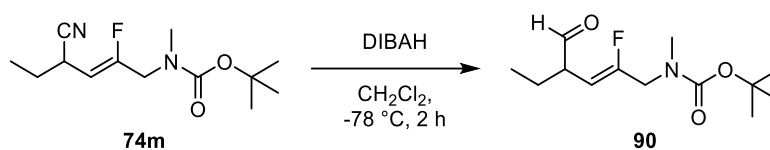
**HRMS** ESI(+); *m/z* calc. for C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 385.1898, found: 385.1906.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 2973 (w), 2935 (w), 2839 (w), 2241 (w), 1692 (s), 1612 (w), 1586 (w), 1512 (m), 1456 (w), 1406 (m), 1366 (w), 1301 (w), 1238 (s), 1158 (s), 1120 (w), 1033 (m), 942 (w), 879 (w), 848 (w), 816 (m), 773 (w), 718 (w), 632 (w), 592 (w), 538 (w), 512 (w), 461 (w) cm<sup>-1</sup>.

**s.r.:**  $[\alpha]_{589} = -19.9$  (c = 0.5; ethyl acetate).

**HPLC** Chiralpak® IC, *n*-hexane/*i*-PrOH 80:20, flow: 1.0 mL/min,  $\vartheta = 20$  °C,  $t_R = 18.50$  ((*R*)-**74o**), 26.12 ((*S*)-**74o**).

\*Rotamers

***tert*-Butyl (Z)-(2-fluoro-4-formylhex-2-en-1-yl)(methyl)carbamate (90)**


Nitrile <b>74m</b> [256.32]	1.00 eq	129 $\mu\text{mol}$	33.0 mg
DIBAH [142.22, 1.0 M in cyclohexane]	2.00 eq	257 $\mu\text{mol}$	257 $\mu\text{L}$

DIBAH (257  $\mu\text{L}$ , 257  $\mu\text{mol}$ , 2.00 eq) was added to a solution of nitrile **74m** (33.0 mg, 129  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) in anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.50 mL) at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . The reaction mixture was stirred at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  for 2 h. Water (1.00 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x 1.00 mL). The combined organic layers were washed with brine (2.00 mL), dried over anhydr.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* and purification by column chromatography (*n*-pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  4:1) provided *tert*-butyl (Z)-(2-fluoro-4-formylhex-2-en-1-yl)(methyl)carbamate (**90**, 11.2 mg, 43.2  $\mu\text{mol}$ , 34%) as colourless oil.

**TLC**  $R_f = 0.61$  (*n*-pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  1:1).

**$^1\text{H-NMR}$**  250 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = 9.19 (s, 1H, CHO), 4.46–4.43 (m, 1H, CHCF), 3.79–3.52 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}^*$ ), 3.04–2.95 (m, 1H, CHCHO), 2.68–2.60 (m, 3H,  $\text{NCH}_3^*$ ), 1.58–1.28 (m, 11H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.68 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  126 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = 198.9 (d,  $^4J = 8.4$  Hz, CHO), 158.3 (d,  $^1J = 261.3$  Hz, CF), 155.4 & 155.0 ( $\text{NCO}^*$ ), 103.6 & 102.8 (d,  $^2J = 12.9$  & 12.7 Hz, CHCF $^*$ ), 79.6 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 49.6 (CHCHO), 49.2 & 48.7 (d,  $^2J = 32.0$  & 31.0 Hz,  $\text{CH}_2\text{N}^*$ ), 34.1 & 33.8 ( $\text{NCH}_3^*$ ), 28.4 (3C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 22.2 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 11.3 ( $\text{CH}_3$ ).

**$^{19}\text{F-NMR}$** : 235 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = -111.6 & -112.3 (CF $^*$ ).

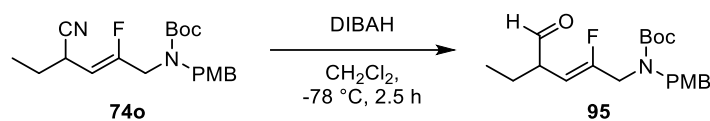
**HRMS** ESI(+);  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{FNO}_3\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : 282.1476, found: 282.1484.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu} = 3239$  (w), 2971 (w), 2932 (w), 2877 (w), 2714 (w), 1726 (w), 1695 (s), 1480 (w), 1454 (w), 1421 (w), 1391 (m), 1367 (w), 1338 (w), 1241 (m), 1147 (s), 1098 (w), 1052 (w), 965 (w), 877 (m), 834 (w), 774 (w), 665 (w), 626 (w), 551 (w), 461 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

\*Rotamers

## Experimenteller Teil

### ***tert*-Butyl (Z)-(2-fluoro-4-formylhex-2-en-1-yl)(4-methoxybenzyl)carbamate (95)**



Nitrile <b>74o</b> [362.45]	1.00 eq	91.0 $\mu\text{mol}$	33.0 mg
DIBAH [142.22, 1.0 M in dichloromethane]	2.50 eq	228 $\mu\text{mol}$	228 $\mu\text{L}$

DIBAH (228  $\mu\text{L}$ , 228  $\mu\text{mol}$ , 2.50 eq) was added to a solution of nitrile **74o** (33.0 mg, 91.0  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) in anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.00 mL) at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . The reaction mixture was stirred at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  for 2.5 h. Water (1.00 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x 1.00 mL). The combined organic layers were washed with brine (2.00 mL), dried over anhydr.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* and purification by column chromatography (*n*-pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  1:1) provided *tert*-butyl (Z)-(2-fluoro-4-formylhex-2-en-1-yl)(4-methoxybenzyl)carbamate (**95**, 22.5 mg, 61.6  $\mu\text{mol}$ , 68%) as yellowish oil.

**TLC**  $R_f = 0,71$  (*n*-pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  1:1).

**$^1\text{H-NMR}$**  300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = 9.19 (s, 1H, CHO), 7.12 (bs, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 6.75 (d,  $^3J = 8.1$  Hz, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 4.55–4.33 (m, 3H, CHCF,  $\text{CH}_2\text{C}_{\text{Arom}}^*$ ), 3.95–3.55 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}^*$ ), 3.31 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.02 (dt,  $^3J = 8.7, 5.5$  Hz, 1H, CHCHO), 1.58–1.35 (m, 10H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.20–1.05 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 0.69 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = 199.0 (CHO), 159.7 ( $\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 158.3 (d,  $^1J = 261.3$  Hz, CF), 155.4 (NCO), 130.3 ( $\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 129.8 & 129.1 ( $\text{C}_{\text{Arom}}^*$ ), 127.3 & 127.0 ( $\text{C}_{\text{Arom}}^*$ ), 114.4 (2C,  $\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 103.7 (d,  $^2J = 63.6$  Hz, CHCF), 80.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 54.8 (OCH<sub>3</sub>), 49.7–49.6 (m, 2C, CHCHO,  $\text{CH}_2\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 46.3 (d,  $^2J = 31.7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 28.4 (3C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 22.2 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 11.4 (CH<sub>3</sub>).

**$^{19}\text{F-NMR}$** : 282 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = -111.3 & -112.0 (CF\*).

**HRMS** ESI(+);  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{FNO}_4\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>: 388.1895, found: 388.1893.

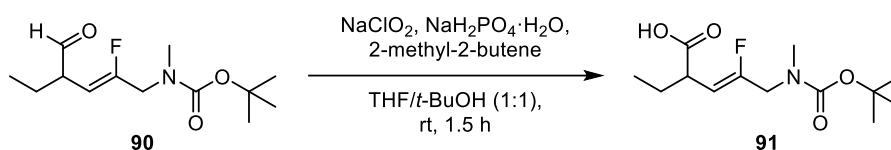
**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu} = 2970$  (w), 2933 (w), 2877 (w), 2837 (w), 2714 (w), 1726 (w), 1693 (s), 1612 (w), 1586 (w), 1513 (m), 1456 (w), 1407 (m), 1366 (w), 1301 (w),

## Experimenteller Teil

1241 (s), 1162 (s), 1121 (w), 1035 (w), 968 (w), 882 (w), 834 (w), 774 (w), 590 (w), 538 (w), 513 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

\*Rotamers

### (Z)-5-((*tert*-Butoxycarbonyl)(methyl)amino)-2-ethyl-4-fluoropent-3-enoic acid (**91**)



Aldehyde <b>90</b> [259.32]	1.00 eq	57.8 $\mu\text{mol}$	15.0 mg
Sodium chlorite [90.44]	2.00 eq	116 $\mu\text{mol}$	10.5 mg
2-Methyl-2-butene [70.13, $\rho = 0.66 \text{ g/cm}^3$ ]	3.30 eq	191 $\mu\text{mol}$	20.3 $\mu\text{L}$
Sodium dihydrogen phosphate [119.98]	5.00 eq	289 $\mu\text{mol}$	39.9 mg

2-Methyl-2-butene (20.3  $\mu\text{L}$ , 191  $\mu\text{mol}$ , 3.30 eq) was added to a solution of aldehyde **90** (15.0 mg, 57.8  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) in THF (0.50 mL) und *tert*-butanol (0.50 mL). A solution of sodium chlorite (10.5 mg, 116  $\mu\text{mol}$ , 2.00 eq) and sodium dihydrogen phosphate (39.9 mg, 289  $\mu\text{mol}$ , 5.00 eq) in water (0.50 mL) was added and the reaction mixture was stirred at ambient temperature for 1.5 h. An aqueous saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -solution (2.00 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x 1.00 mL). The combined organic layers were washed with brine (2.00 mL), dried over anhydr.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* and purification by column chromatography (*n*-pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  5:1 + 2% HOAc) provided (Z)-5-((*tert*-Butoxycarbonyl)(methyl)amino)-2-ethyl-4-fluoropent-3-enoic acid (**91**, 12.7 mg, 46.1  $\mu\text{mol}$ , 80%) as colourless oil.

**TLC**  $R_f = 0.23$  (*n*-pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  1:1).

**$^1\text{H-NMR}$**  500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  (ppm) = 9.22 (bs, 1H, COOH), 4.74 (td,  $^2J = 36.5$ , 9.8 Hz, 1H, CHCF), 3.79–3.76 (m, 1H, CHCO<sub>2</sub>H), 3.57–3.40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N\*), 2.70 & 2.57 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>\*), 1.75–1.71 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.47–1.38 (m, 10H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.78 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

## Experimenteller Teil

**<sup>13</sup>C-NMR** 126 MHz, CDCl<sub>3</sub>; δ (ppm) = 179.4 (CO<sub>2</sub>H), 157.4 (d, <sup>1</sup>J = 261.1 Hz, CF), 155.6 & 155.2 (NCO\*), 105.9 & 105.2 (d, <sup>2</sup>J = 11.9 & 11.9 Hz, CHCF\*), 79.8 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 49.2 & 48.7 (d, <sup>2</sup>J = 31.7 & 30.9 Hz, CH<sub>2</sub>N\*), 42.5 (d, <sup>3</sup>J = 3.6 Hz, CHCO<sub>2</sub>H), 34.2 & 33.8 (NCH<sub>3</sub>\*), 28.3 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.1 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 11.5 (CH<sub>3</sub>).

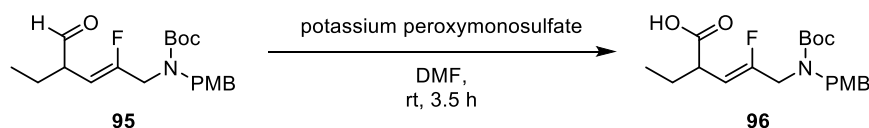
**<sup>19</sup>F-NMR:** 235 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>; δ (ppm) = -113.5 & -114.0 (CF\*).

**HRMS** ESI(+); *m/z* calc. for C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>FNO<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 298.1425, found: 298.1425.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 3093 (br, m), 2972 (m), 2934 (w), 2878 (w), 1736 (w), 1703 (s), 1482 (w), 1456 (w), 1395 (m), 1368 (w), 1245 (w), 1152 (s), 1054 (w), 956 (w), 876 (m), 830 (w), 776 (w), 722 (w), 664 (w), 620 (w), 532 (w), 459 (w) cm<sup>-1</sup>.

\*Rotamers

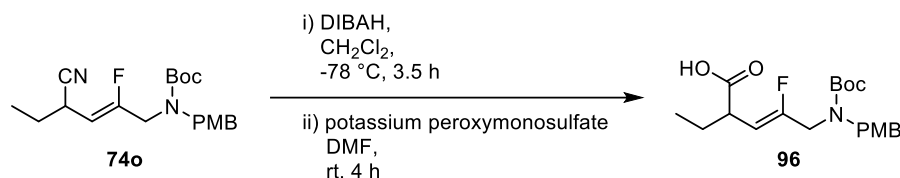
### (Z)-5-((*tert*-Butoxycarbonyl)(4-methoxybenzyl)amino)-2-ethyl-4-fluoropent-3-enoic acid (**96**)



Aldehyde <b>95</b> [365.45]	1.00 eq	43.8 μmol	16.0 mg
Potassium peroxymonosulfate [614.78]	1.10 eq	48.2 μmol	29.6 mg

Potassium peroxymonosulfate (29.6 mg, 48.2 μmol, 1.10 eq) was added to a solution of aldehyde **95** (16.0 mg, 43.8 μmol, 1.00 eq) in DMF (1.00 mL) at ambient temperature. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 3.5 h. Aqueous HCl-solution (2 M, 2.00 mL) was added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3x 2.00 mL). The combined organic phases were washed with an aqueous HCl-solution (2 M, 5.00 mL) and brine (5.00 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 5:1 + 1% HOAc) providing (Z)-5-((*tert*-butoxycarbonyl)(4-methoxybenzyl)amino)-2-ethyl-4-fluoropent-3-enoic acid (**96**, 13.0 mg, 34.1 μmol, 78%) as colourless oil.

## Experimenteller Teil



Nitrile <b>74o</b> [362.45]	1.00 eq	60.7 μmol	22.0 mg
Potassium peroxymonosulfate [614.78]	1.20 eq	72.8 μmol	44.8 mg
DIBAH [142.22, 1.0 M in dichloromethane]	2.50 eq	152 μmol	152 μL

DIBAH (152 μL, 152 μmol, 2.50 eq) was added to a solution of nitrile **74o** (22.0 mg, 60.7 μmol, 1.00 eq) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.00 mL) at -78 °C. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 3.5 h. Aqueous HCl-solution (2 M, 1.00 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x 1.00 mL). The combined organic layers were washed with brine (2.00 mL), dried over anhydr. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in anhydrous DMF (1.00 mL). Potassium peroxymonosulfate (44.8 mg, 72.8 μmol, 1.20 eq) was added to a solution, which was stirred at ambient temperature for 4 h. Aqueous HCl-solution (2 M, 1.00 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3x 1.00 mL). The combined organic layers were washed with an aqueous HCl-solution (2 M, 2.00 mL), dried over anhydr. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1) providing (*Z*)-5-((*tert*-Butoxycarbonyl)(4-methoxybenzyl)amino)-2-ethyl-4-fluoropent-3-enoic acid (**96**, 14.0 mg, 36.7 μmol, 60%) as colourless oil.

**TLC**  $R_f = 0.50$  (EtOAc + HOAc (1%)).

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>; δ (ppm) = 10.78 (bs, 1H, CO<sub>2</sub>H), 7.15 (bs, 2H, *H*<sub>Arom</sub>), 6.87–6.82 (m, 2H, *H*<sub>Arom</sub>), 4.83–4.67 (m, 1H, CHCF), 4.50–4.38 (m, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>Arom</sub>\*), 4.02–3.76 (m, 5H, CH<sub>2</sub>N\*, OCH<sub>3</sub>), 3.43 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 9.9, 8.0, 6.2 Hz, 1H, CHCO<sub>2</sub>H), 1.82 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 13.8, 7.7, 6.4 Hz, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.64–1.42 (m, 10H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.94 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>; δ (ppm) = 179.5 (d, <sup>4</sup>*J* = 2.2 Hz, CO<sub>2</sub>H), 159.1 (*C*<sub>Arom</sub>), 156.9 (d, <sup>1</sup>*J* = 261.1 Hz, CF), 155.6 (NCO), 129.7 (*C*<sub>Arom</sub>), 129.5 (*C*<sub>Arom</sub>), 128.9 (*C*<sub>Arom</sub>), 114.4 (2C, *C*<sub>Arom</sub>), 105.6 (d, <sup>2</sup>*J* = 58.6 Hz, CHCF), 80.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 55.4 (OCH<sub>3</sub>),

## Experimenteller Teil

49.1 ( $\text{CH}_2\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 45.9 (d,  $^2J = 32.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 42.1 (d,  $^3J = 3.8$  Hz,  $\text{CHCO}_2\text{H}$ )  
28.5 (3C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.9 (d,  $^4J = 1.6$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 11.5 ( $\text{CH}_3$ ).

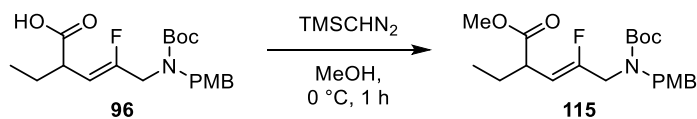
**$^{19}\text{F}$ -NMR:** 282 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = -113.1 & -113.5 ( $\text{CF}^*$ ).

**HRMS** ESI(+);  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{FNO}_5\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : 404.1844, found: 404.1844.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu} = 2971$  (w), 2934 (w), 2838 (w), 1737 (w), 1698 (s), 1613 (w), 1586 (w), 1513 (m), 1458 (w), 1410 (m), 1367 (w), 1301 (w), 1242 (m), 1160 (s), 1121 (w), 1035 (w), 947 (w), 880 (w), 832 (w), 776 (w), 720 (w), 663 (w), 590 (w), 536 (w), 512 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

\*Rotamers

### Methyl (Z)-5-((tert-butoxycarbonyl)(4-methoxybenzyl)amino)-2-ethyl-4-fluoropent-3-en- oate (115)



Carboxylic Acid <b>96</b> [381.44]	1.00 eq	157 $\mu\text{mol}$	60.0 mg
TMSCHN <sub>2</sub> [114.22, 2.0 M in hexane]	4.00 eq	0.63 mmol	315 $\mu\text{L}$

TMSCHN<sub>2</sub> (315  $\mu\text{L}$ , 0.63 mmol, 4.00 eq) was added dropwise to a solution of carboxylic acid **96** (60.0 mg, 157  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) in anhydr. MeOH (1.00 mL) at 0 °C and the reaction mixture was stirred for 1 h at this temperature. Removal of the solvent *in vacuo* provided ester **115** (60.0 mg, 0.15 mmol, 96%) as colourless oil.

**TLC**  $R_f = 0.70$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1).

**$^1\text{H}$ -NMR** 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  (ppm) = 7.15 (bs, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 6.86–6.84 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 4.82–4.67 (m, 1H,  $\text{CHCF}$ ), 4.42–4.39 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 3.93–3.76 (m, 5H,  $\text{CH}_2\text{N}^*$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{OCH}_3$ ), 3.69 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.40 (q,  $^3J = 7.9$  Hz, 1H,  $\text{CHCO}_2\text{Me}$ ), 1.83–1.43 (m, 11H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.90 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

## Experimenteller Teil

**<sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 174.1 (CO<sub>2</sub>H), 159.1 (C<sub>Arom</sub>), 156.3 (d, <sup>1</sup>J = 286.4 Hz, CF), 155.5 (NCO), 129.8 (C<sub>Arom</sub>), 129.5 (C<sub>Arom</sub>), 128.9 (C<sub>Arom</sub>), 114.1 (2C, C<sub>Arom</sub>), 106.0 (CHCF), 80.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 55.4 (C<sub>Ar</sub>OCH<sub>3</sub>), 52.0 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 49.1 & 48.8 (CH<sub>2</sub>C<sub>Arom</sub><sup>\*</sup>), 46.5–45.7 (m, CH<sub>2</sub>N), 42.2 (d, <sup>3</sup>J = 3.7 Hz, CHCO<sub>2</sub>Me) 28.4 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.1 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 11.6 (CH<sub>3</sub>).

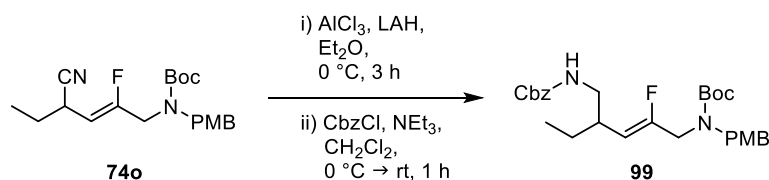
**<sup>19</sup>F-NMR:** 282 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -113.7 & -114.0 (CF<sup>\*</sup>).

**HRMS** ESI(+); *m/z* calc. for C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>FNO<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 418.2000, found: 418.2006.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 2970 (w), 2934 (w), 1736 (w), 1694 (s), 1610 (w), 1505 (w), 1456 (w), 1404 (m), 1366 (w), 1297 (w), 1239 (m), 1158 (s), 1118 (w), 1065 (w), 1028 (w), 994 (w), 967 (w), 864 (w), 833 (w), 774 (w), 721 (w), 689 (w), 564 (w), 513 (w) cm<sup>-1</sup>.

\*Rotamers

### ***tert*-Butyl (Z)-4-((((benzyloxy)carbonyl)amino)methyl)-2-fluorohex-2-en-1-yl)(4-methoxybenzyl)carbamate (99)**



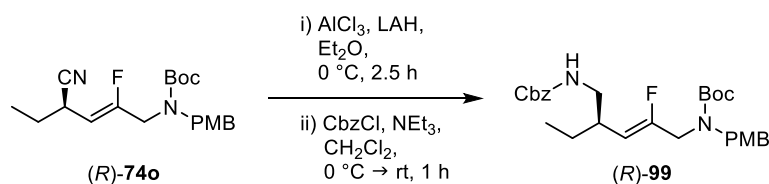
Nitrile <b>74o</b> [362.45]	1.00 eq	1.13 mmol	410 mg
Lithium aluminium hydride [37.95]	1.10 eq	1.24 mmol	47.2 mg
Anhydr. aluminium chloride [133.34]	1.10 eq	1.24 mmol	166 mg
Benzyl chloroformate [170.59, $\rho = 1.22 \text{ g/cm}^3$ ]	1.20 eq	1.36 mmol	190 $\mu\text{L}$
Triethylamine [101.19, $\rho = 0.73 \text{ g/cm}^3$ ]	2.00 eq	2.26 mmol	314 $\mu\text{L}$

Lithium aluminium hydride (47.2 mg, 1.24 mmol, 1.10 eq) was dissolved in anhydr. Et<sub>2</sub>O (6.00 mL) and cooled to 0 °C. Anhydr. Aluminium chloride (166 mg, 1.24 mmol, 1.10 eq) was slowly added and the resulting colourless solution was stirred at 0 °C for 10 min. A solution of nitrile **74o** (410 mg, 1.13 mmol, 1.00 eq) in anhydr. Et<sub>2</sub>O (3.00 mL) was added and the reaction mixture was stirred for 3 h at 0 °C. MeOH (10.0 mL) was added slowly and the suspension was

## Experimenteller Teil

stirred at 0 °C for 1 h. It was filtered over celite and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in anhydr. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10.0 mL), cooled to 0 °C and triethylamine (314 μL, 2.26 mmol, 2.00 eq) was added. Benzyl chloroformate (190 μL, 1.36 mmol, 1.20 eq) was added slowly, keeping the temperature at 0 °C. After stirring at 0 °C for 15 min, the ice bath was removed and stirring was continued for 1 h. A saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (10.0 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x 10.0 mL). The combined organic layers were washed with brine (20.0 mL), dried over anhydr. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* and purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1) provided *tert*-butyl (*Z*)-(4-(((benzyloxy)carbonyl)amino)methyl)-2-fluorohex-2-en-1-yl)(4-methoxybenzyl)carbamate (**99**, 204 mg, 408 μmol, 36%) as yellowish oil.

### *tert*-Butyl (*R,Z*)-(4-(((benzyloxy)carbonyl)amino)methyl)-2-fluorohex-2-en-1-yl)(4-methoxybenzyl)carbamate ((*R*)-**99**)



Nitrile ( <i>R</i> )- <b>74o</b> [362.45]	1.00 eq	1.69 mmol	0.61 g
Lithium aluminium hydride [37.95]	1.10 eq	1.86 mmol	70.7 mg
Anhydr. aluminium chloride [133.34]	1.10 eq	1.86 mmol	249 mg
Benzyl chloroformate [170.59, ρ = 1.22 g/cm <sup>3</sup> ]	1.50 eq	2.54 mmol	355 μL
Triethylamine [101.19, ρ = 0.73 g/cm <sup>3</sup> ]	2.00 eq	3.39 mmol	470 μL

Lithium aluminium hydride (70.7 mg, 1.86 mmol, 1.10 eq) was dissolved in anhydr. Et<sub>2</sub>O (15.0 mL) and cooled to 0 °C. Anhydr. aluminium chloride (249 mg, 1.86 mmol, 1.10 eq) was slowly added and the resulting colourless solution was stirred at 0 °C for 10 min. A solution of nitrile (*R*)-**74o** (0.61 g, 1.69 mmol, 1.00 eq) in anhydr. Et<sub>2</sub>O (5.00 mL) was added and the reaction mixture was stirred for 2.5 h keeping the temperature at 0 °C. MeOH (20.0 mL) was added slowly and the suspension was stirred for 1 h at 0 °C. It was filtered over celite and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in anhydr. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10.0 mL), cooled to 0 °C and triethylamine (470 μL, 3.39 mmol, 2.00 eq) was added. Benzyl chloroformate (355 μL, 2.54 mmol, 1.50 eq) was added slowly, keeping the temperature at 0 °C. After

## Experimenteller Teil

stirring at 0 °C for 15 min, the ice bath was removed and stirring was continued for 1 h. A saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (10.0 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x 15.0 mL). The combined organic layers were washed with brine (30.0 mL), dried over anhydr. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* and purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1) provided *tert*-butyl (*R,Z*)-4-(((benzyloxy)carbonyl)amino)methyl)-2-fluorohex-2-en-1-yl(4-methoxybenzyl)carbamate ((*R*)-**99**, 299 mg, 0.60 mmol, 35%, *ee* = 36%) as yellowish oil.

**TLC**  $R_f = 0.39$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 7.37–7.28 (m, 5H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 7.14 (bs, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 6.87–6.83 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 5.13–5.04 (m, 2H,  $C_{\text{Arom}}\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.83–4.69 (m, 1H,  $\text{CHCF}$ ), 4.47–4.26 (m, 3H,  $\text{NH}$ ,  $\text{CH}_2\text{C}_{\text{Arom}}^*$ ), 3.89–3.75 (m, 5H,  $\text{CH}_2\text{N}^*$ ,  $\text{OCH}_3$ ), 3.28 (bs, 1H,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.01–2.92 (m, 1H,  $\text{NHCH}_2$ ), 2.63–2.56 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 1.47 (s, 10H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.26–1.12 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 0.88 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**<sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 159.1 ( $C_{\text{Arom}}$ ), 156.6 (NHCO), 155.6 (NCO), 136.8 ( $C_{\text{Arom}}$ ), 129.9 ( $C_{\text{Arom}}$ ), 129.5 & 128.9 ( $C_{\text{Arom}}^*$ ), 128.6 (2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 128.2 (4C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 114.1 (2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 80.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 66.8 ( $\text{C}_{\text{Arom}}\text{CH}_2\text{O}$ ), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 49.6 & 49.0 ( $\text{CH}_2\text{C}_{\text{Arom}}^*$ ), 46.2 (d,  $^2J = 30.9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 45.3 ( $\text{NHCH}_2$ ), 37.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 28.5 (3C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.6 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 11.7 ( $\text{CH}_3$ ).

**Annotation:** The signal-to-noise ratio of the olefinic carbons was too low.

**<sup>19</sup>F-NMR:** 282 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -115.2 & -115.3 (CF\*).

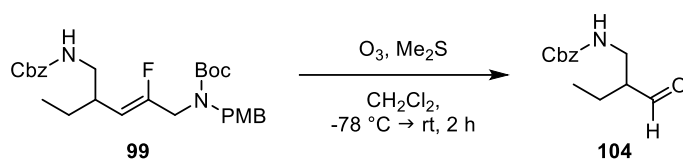
**HRMS** ESI(+);  $m/z$  calc. for C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 523.2579, found: 523.2591.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu} = 3345$  (w), 2965 (w), 2931 (w), 2875 (w), 1693 (m), 1612 (w), 1586 (w), 1512 (m), 1455 (w), 1409 (w), 1365 (w), 1301 (w), 1238 (s), 1160 (m), 1121 (w), 1032 (w), 972 (w), 879 (w), 841 (w), 774 (w), 738 (w), 698 (w), 631 (w), 592 (w), 512 (w), 463 (w) cm<sup>-1</sup>.

**HPLC** Chiralpak® IC, *n*-hexane/*i*-PrOH 96:4, flow: 1.0 mL/min,  $\vartheta = 20$  °C,  $t_R = 80.44$  ((*R*)-**99**), 87.69 ((*S*)-**99**).

\*Rotamers

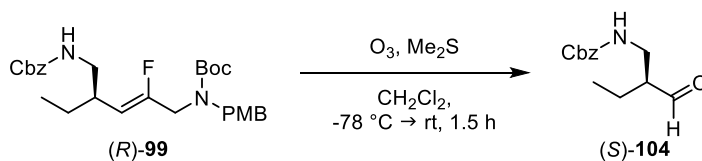
**Benzyl (2-formylbutyl)carbamate (104)**



Carbamate <b>99</b> [500.61]	1.00 eq	40.0 $\mu\text{mol}$	20.0 mg
Dimethyl sulfide [62.13, $\rho = 0.85 \text{ g/cm}^3$ ]	3.00 eq	120 $\mu\text{mol}$	8.76 $\mu\text{L}$
Ozone			

Carbamate **99** (20.0 mg, 40.0  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) was dissolved in anhydr.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.00 mL) and cooled to  $-78^\circ\text{C}$ . Ozone was passed into the solution until the solution turned blue (approximately 2 min) while the mixture was stirred at  $-78^\circ\text{C}$ . Oxygen was bubbled through the solution to remove the excess ozone before dimethyl sulfide (8.76  $\mu\text{L}$ , 120  $\mu\text{mol}$ , 3.00 eq) was added. The colourless solution was stirred for 2 h while it was warmed up to ambient temperature. Water (5.00 mL) was added, the layers separated and the aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x 5.00 mL). The combined organic layers were washed with brine (10.0 mL), dried over anhydr.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* and purification by column chromatography (*n*-pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  1:1) provided benzyl (2-formylbutyl)carbamate (**104**, 4.50 mg, 19.1  $\mu\text{mol}$ , 48%) as yellowish oil.

**Benzyl (S)-(2-formylbutyl)carbamate ((S)-104)**



Carbamate ( <i>R</i> )- <b>99</b> [500.61]	1.00 eq	0.56 mmol	280 mg
Dimethyl sulfide [62.13, $\rho = 0.85 \text{ g/cm}^3$ ]	3.00 eq	1.68 mmol	123 $\mu\text{L}$
Ozone			

Carbamate (*R*)-**99** (280 mg, 0.56 mol, 1.00 eq) was dissolved in anhydr.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20.0 mL) and cooled to  $-78^\circ\text{C}$ . Ozone was passed into the solution until the solution turned blue (approximately 10 min) while the mixture was stirred at  $-78^\circ\text{C}$ . Oxygen was bubbled through the solution to remove the excess ozone before dimethyl sulfide (123  $\mu\text{L}$ , 1.68 mmol, 3.00 eq) was

## Experimenteller Teil

added. The colourless solution was stirred for 1.5 h while it was warmed up to ambient temperature. Water (10.0 mL) was added, the layers separated and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x 10.0 mL). The combined organic layers were washed with brine (30.0 mL), dried over anhydr. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* and purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1) provided benzyl (*S*)-(2-formylbutyl)carbamate ((*S*)-**104**, 70.8 mg, 301 μmol, 54%) as yellowish oil.

**TLC**  $R_f = 0.71$  (Et<sub>2</sub>O).

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 9.68 (CHO), 7.39–7.28 (m, 5H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 5.08 (bs, 3H, NH, C<sub>Arom</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.49–3.33 (m, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 2.54–2.46 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH), 1.80–1.68 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.60–1.43 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.02 (t, <sup>3</sup> $J = 7.4$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

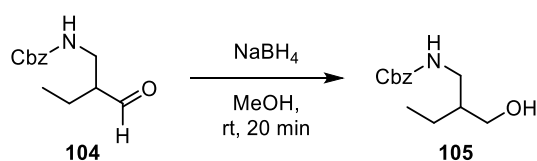
**<sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 204.2 (CHO), 156.6 (NHCO), 136.6 (C<sub>Arom</sub>), 128.7 (2C, C<sub>Arom</sub>), 128.3 (C<sub>Arom</sub>), 128.2 (2C, C<sub>Arom</sub>), 66.9 (C<sub>Arom</sub>CH<sub>2</sub>O), 53.9 (CH<sub>2</sub>CH), 39.2 (NHCH<sub>2</sub>), 19.9 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 11.6 (CH<sub>3</sub>).

**HRMS** ESI(+);  $m/z$  calc. for C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 258.1101, found: 258.1105.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu} = 3339$  (w), 3065 (w), 3034 (w), 2964 (w), 2935 (w), 2878 (w), 2728 (w), 1702 (s), 1518 (m), 1456 (w), 1412 (w), 1367 (w), 1254 (s), 1143 (w), 1081 (w), 1025 (w), 913 (w), 799 (w), 776 (w), 739 (w), 698 (m), 607 (w), 578 (w), 458 (w) cm<sup>-1</sup>.

**Annotation:** Measurement of the enantiomeric excess of aldehyde (*S*)-**104** was not possible.

### Benzyl (2-(hydroxymethyl)butyl)carbamate (**105**)

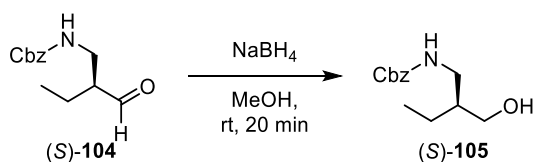


Aldehyde <b>104</b> [235.28]	1.00 eq	37.8 μmol	8.90 mg
Sodium borohydride [37.83]	1.50 eq	56.7 μmol	2.10 mg

## Experimenteller Teil

Sodium borohydride (2.10 mg, 56.7  $\mu\text{mol}$ , 1.50 eq) was added to a solution of benzyl (2-formylbutyl)carbamate (**104**, 8.90 mg, 37.8  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) in anhydr. MeOH (1.00 mL) and the resulting colourless solution was stirred at ambient temperature for 20 min. Water (2.00 mL) was added slowly, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3x 2.00 mL). The combined organic layers were washed with brine (5.00 mL), dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* and purification by column chromatography ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) provided benzyl (2-(hydroxymethyl)butyl)carbamate (**105**, 9.00 mg, 37.9  $\mu\text{mol}$ , quant.) as colourless oil.

### Benzyl (S)-(2-(hydroxymethyl)butyl)carbamate ((S)-**105**)



Aldehyde (S)- <b>104</b> [235.28]	1.00 eq	301 $\mu\text{mol}$	70.8 mg
Sodium borohydride [37.83]	1.50 eq	451 $\mu\text{mol}$	17.1 mg

Sodium borohydride (17.1 mg, 451  $\mu\text{mol}$ , 1.50 eq) was added to a solution of benzyl (S)-(2-formylbutyl)carbamate ((S)-**104**, 70.8 mg, 301  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) in anhydr. MeOH (1.00 mL) and the resulting colourless solution was stirred at ambient temperature for 20 min. Water (2.00 mL) was added slowly, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3x 2.00 mL). The combined organic layers were washed with brine (5.00 mL), dried over anhydr.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* and purification by column chromatography ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) provided benzyl (S)-(2-(hydroxymethyl)butyl)carbamate ((S)-**105**, 64.8 mg, 273  $\mu\text{mol}$ , 91%, *ee* = 35%) as colourless oil.

**TLC**  $R_f$  = 0.61 ( $\text{Et}_2\text{O}$ ).

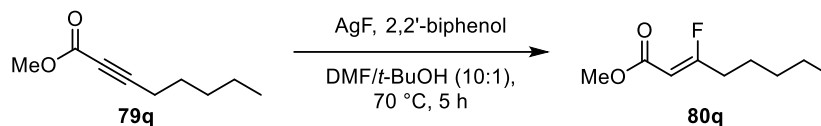
**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  (ppm) 7.40–7.29 (m, 5H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 5.15–5.07 (m, 3H, NH,  $\text{C}_{\text{Arom}}\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.62 (dd,  $^3J = 11.6, 4.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.47–3.34 (m, 2H,  $\text{NHCH}_2, \text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.18 (dt,  $^3J = 14.0, 6.7$  Hz, 1H,  $\text{NHCH}_2$ ), 2.93 (bs, OH), 1.58–1.48 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 1.38–1.19 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 0.93 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

## Experimenteller Teil

- <sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 157.7 (NHCO), 136.4 (C<sub>Arom</sub>), 128.5 (2C, C<sub>Arom</sub>), 128.2 (C<sub>Arom</sub>), 128.1 (2C, C<sub>Arom</sub>), 66.9 (C<sub>Arom</sub>CH<sub>2</sub>O), 62.6 (CH<sub>2</sub>OH), 43.0 (CH<sub>2</sub>CH), 41.5 (NHCH<sub>2</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 11.6 (CH<sub>3</sub>).
- HRMS** ESI(+);  $m/z$  calc. for C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 260.1257, found: 260.1261.
- FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 3334 (w), 3066 (w), 3034 (w), 2961 (m), 2932 (w), 2878 (w), 1696 (s), 1525 (m), 1456 (w), 1412 (w), 1378 (w), 1257 (s), 1138 (w), 1040 (m), 916 (w), 776 (w), 738 (w), 698 (m), 615 (w) cm<sup>-1</sup>.
- s.r.:**  $[\alpha]_{589} = -6.6$  (c = 0.6; ethyl acetate).
- HPLC** Chiralcel® OD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH 90:10, flow: 1.0 mL/min,  $\vartheta = 20$  °C,  $t_R = 13.28$  ((*S*)-**105**), 15.04 ((*R*)-**105**).

### 6.3.3 Terminal Allylic Substitution

#### Methyl (Z)-3-fluorooct-2-enoate (**80q**)



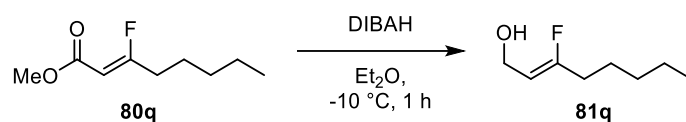
Methyl 2-octynoate ( <b>79q</b> ) [154.21, $\rho = 0.92$ g/cm <sup>3</sup> ]	1.00 eq	13.0 mmol	2.17 mL
2,2'-Biphenol [186.21]	0.45 eq	5.84 mmol	1.09 g
Silver(I) fluoride [126.87]	2.00 eq	25.9 mmol	3.29 g

Methyl (Z)-3-fluorooct-2-enoate (**80q**) was synthesised according to **GP III** using ynone **79q** (2.17 mL, 13.0 mmol, 1.00 eq), 2,2'-biphenol (1.09 g, 5.84 mmol, 0.45 eq) and silver(I) fluoride (3.29 g, 25.9 mmol, 2.00 eq) in anhydr. DMF (22.0 mL) and *tert*-butanol (2.00 mL). The reaction mixture was stirred at 70 °C for 5 h. Purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 20:1) provided methyl (Z)-3-fluorooct-2-enoate (**80q**, 1.66 g, 9.50 mmol, 73%, *Z/E* > 25:1) as colourless oil.

## Experimenteller Teil

- TLC**  $R_f = 0.30$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 10:1).
- <sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 5.03 (d, <sup>3</sup>*J* = 33.5 Hz, 1H, CHCF), 3.43 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.70 (dt, <sup>3</sup>*J* = 17.0, 7.4 Hz, 2H, CFCH<sub>2</sub>), 1.19–0.90 (m, 6H, H<sub>Aliph</sub>), 0.74 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).
- <sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 172.1 (d, <sup>1</sup>*J* = 286.3 Hz, CF), 163.7 (d, <sup>3</sup>*J* = 2.0 Hz, CO<sub>2</sub>Me), 98.9 (d, <sup>2</sup>*J* = 5.9 Hz, CHCF), 50.8 (OCH<sub>3</sub>), 32.9 (d, <sup>2</sup>*J* = 23.7 Hz, CFCH<sub>2</sub>), 31.1 (C<sub>Aliph</sub>), 25.4 (d, <sup>3</sup>*J* = 1.7 Hz, C<sub>Aliph</sub>), 22.3 (C<sub>Aliph</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>).
- <sup>19</sup>F-NMR** 235 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -78.9 (CF).
- HRMS** ESI+; *m/z* calc. for C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>FO<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 197.0948, found: 197.0951.
- FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 2956 (w), 2933 (w), 2864 (w), 1731 (w), 1719 (s), 1683 (m), 1460 (w), 1435 (m), 1348 (w), 1305 (w), 1276 (m), 1215 (s), 1136 (s), 1104 (w), 1031 (m), 978 (w), 940 (w), 897 (w), 831 (m), 726 (w), 657 (w), 543 (w) cm<sup>-1</sup>.

### (*Z*)-3-Fluorooct-2-en-1-ol (**81q**)



( <i>Z</i> )- $\beta$ -Fluoroenone <b>80q</b> [174.22]	1.00 eq	7.20 mmol	1.25 g
DIBAH [142.22, 1.0 M in cyclohexane]	3.00 eq	21.6 mmol	21.6 mL

(*Z*)-3-Fluorooct-2-en-1-ol (**81q**) was synthesised according to **GP IV** using (*Z*)- $\beta$ -fluoroenone **80q** (1.25 g, 7.20 mmol, 1.00 eq) and DIBAH (21.6 mL, 21.6 mmol, 3.00 eq) in anhydr. Et<sub>2</sub>O (27.6 mL). The reaction mixture was stirred at -10 °C for 1 h. Aqueous workup provided (*Z*)-3-fluorooct-2-en-1-ol (**81q**, 1.05 g, 7.18 mmol, quant.) as colourless oil.

- TLC**  $R_f = 0.15$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 5:1).
- <sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 4.61 (dt, <sup>3</sup>*J* = 37.2, 7.0 Hz, 1H, CHCF), 4.10 (dd, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 1.89 (dt, <sup>3</sup>*J* = 17.3, 7.4 Hz, 2H, CFCH<sub>2</sub>),

## Experimenteller Teil

1.37–1.27 (m, 2H,  $H_{\text{Aliph}}$ ), 1.19–1.06 (m, 4H,  $H_{\text{Aliph}}$ ), 0.96 (bs, 1H, OH), 0.81 (t,  $^3J = 6.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

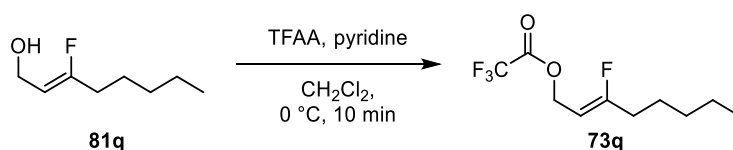
**$^{13}\text{C-NMR}$**  75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = 161.4 (d,  $^1J = 257.3$  Hz, CF), 105.8 (d,  $^2J = 13.7$  Hz, CHCF), 55.7 (d,  $^3J = 7.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 32.1 (d,  $^2J = 26.9$  Hz,  $\text{CFCH}_2$ ), 31.3 ( $C_{\text{Aliph}}$ ), 26.0 (d,  $^3J = 1.6$  Hz,  $C_{\text{Aliph}}$ ), 22.7 ( $C_{\text{Aliph}}$ ), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ).

**$^{19}\text{F-NMR}$**  235 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = -105.8 (CF).

**HRMS** ESI+;  $m/z$  calc. for  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{FONa}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : 169.0999, found: 169.1000.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu} = 3316$  (w), 2956 (w), 2931 (s), 2863 (w), 1706 (s), 1461 (m), 1431 (w), 1379 (w), 1298 (w), 1244 (w), 1159 (m), 1108 (w), 1077 (w), 1005 (s), 854 (m), 798 (w), 730 (w), 663 (w), 567 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

### (Z)-3-Fluorooct-2-en-1-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**73q**)



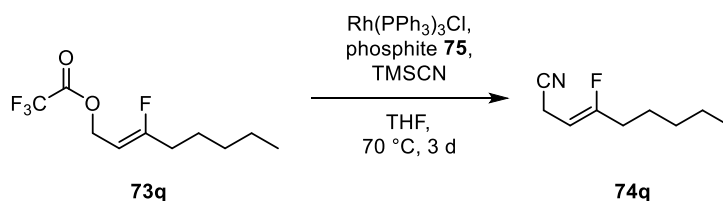
Allylic alcohol <b>81q</b> [146.21]	1.00 eq	2.05 mmol	300 mg
TFAA [210.03, $\rho = 1.51$ $\text{g}/\text{cm}^3$ ]	2.00 eq	4.10 mmol	0.57 mL
Pyridine [79.10, $\rho = 0.98$ $\text{g}/\text{cm}^3$ ]	5.00 eq	10.3 mmol	0.83 mL

(Z)-3-Fluorooct-2-en-1-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**73q**) was synthesised according to **GP VI** using allylic alcohol **81q** (300 mg, 2.05 mmol, 1.00 eq), TFAA (0.57 mL, 4.10 mmol, 2.00 eq) and pyridine (0.83 mL, 10.3 mmol, 5.00 eq) in anhydr.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (9.90 mL). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 10 min. Filtration over a short pad of silica (*n*-pentane) provided (Z)-3-fluorooct-2-en-1-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**73q**, 448 mg, 1.85 mmol, 90%) as colourless oil.

## Experimenteller Teil

- TLC**  $R_f = 0.80$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 20:1).
- <sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 4.46–4.24 (m, 3H, CH<sub>2</sub>OCO, CHCF), 1.70 (dt, <sup>3</sup>*J* = 17.3, 7.5 Hz, 2H, CFCH<sub>2</sub>), 1.20–0.92 (m, 6H, H<sub>Aliph</sub>), 0.79 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).
- <sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 165.9 (d, <sup>1</sup>*J* = 266.0 Hz, CF), 157.4 (d, <sup>2</sup>*J* = 42.1 Hz, COCF<sub>3</sub>), 115.3 (q, <sup>1</sup>*J* = 286.8 Hz, CF<sub>3</sub>), 98.1 (d, <sup>2</sup>*J* = 12.6 Hz, CHCF), 60.9 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.8 Hz, CH<sub>2</sub>OCO), 31.8 (d, <sup>2</sup>*J* = 25.5 Hz, CFCH<sub>2</sub>), 31.1 (C<sub>Aliph</sub>), 25.5 (d, <sup>3</sup>*J* = 1.8 Hz, C<sub>Aliph</sub>), 22.5 (C<sub>Aliph</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>).
- <sup>19</sup>F-NMR** 235 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -75.0 (3F, CF<sub>3</sub>), -99.0 (CF).
- HRMS** ESI+; *m/z* calc. for C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>F<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 265.0822, found: 264.9989.
- FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 2960 (w), 2935 (w), 2866 (w), 1784 (m), 1705 (w), 1461 (w), 1433 (w), 1398 (w), 1352 (w), 1318 (w), 1220 (w), 1138 (s), 998 (w), 920 (w), 845 (w), 799 (w), 777 (w), 732 (m), 523 (w), 424 (w) cm<sup>-1</sup>.

### (*Z*)-4-Fluoronon-3-enenitrile (**74q**)



Trifluoroacetate <b>73q</b> [242.21]	1.00 eq	0.53 mmol	128 mg
Rh(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Cl [925.24]	0.05 eq	26.4 μmol	24.4 mg
Tris(2,4-di- <i>tert</i> -butylphenyl) phosphite ( <b>75</b> ) [646.94]	0.20 eq	106 μmol	68.4 mg
TMSCN [99.21, $\rho = 0.78$ g/cm <sup>3</sup> ]	5.00 eq	2.64 mmol	335 μL

(*Z*)-4-Fluoronon-3-enenitrile (**74q**) was synthesised according to **GP VII** using Rh(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl (24.4 mg, 26.4 μmol, 0.05 eq), tris(2,4-di *tert*-butylphenyl) phosphite (**75**, 68.4 mg, 106 μmol, 0.20 eq), trifluoroacetate **73q** (128 mg, 0.53 mmol, 1.00 eq) and TMSCN (335 μL, 2.64 mmol,

## Experimenteller Teil

5.00 eq) in anhydr. THF (1.60 mL). The reaction mixture was stirred at 70 °C for 3 d. Purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 20:1) provided (*Z*)-4-fluoronon-3-enenitrile (**74q**, 55.6 mg, 358 μmol, 68%, *Z/E* > 25:1) as colourless oil.

**TLC**  $R_f = 0.30$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 20:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 3.89 (dt, <sup>3</sup>*J* = 34.3, 7.1 Hz, 1H, CHCF), 2.30 (dt, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CN), 1.66 (dt, <sup>3</sup>*J* = 17.3, 7.2 Hz, 2H, CFCH<sub>2</sub>), 1.18–0.95 (m, 6H, H<sub>Aliph</sub>), 0.80 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

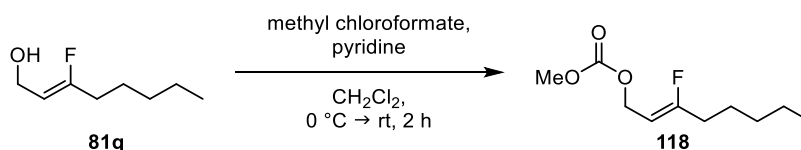
**<sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 163.4 (d, <sup>1</sup>*J* = 261.2 Hz, CF), 117.4 (CN), 94.6 (d, <sup>2</sup>*J* = 14.6 Hz, CHCF), 31.6 (d, <sup>2</sup>*J* = 25.6 Hz, CFCH<sub>2</sub>), 31.2 (C<sub>Aliph</sub>), 25.5 (d, <sup>3</sup>*J* = 1.7 Hz, C<sub>Aliph</sub>), 22.6 (C<sub>Aliph</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>), 12.0 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.7 Hz, CH<sub>2</sub>CN).

**<sup>19</sup>F-NMR** 235 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -102.4 (CF).

**HRMS** ESI+; *m/z* calc. for C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>FNNa [M+Na]<sup>+</sup>: 178.1013, found: 178.1005.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 2958 (w), 2932 (s), 2863 (w), 2252 (w), 1710 (s), 1465 (m), 1420 (w), 1380 (w), 1336 (w), 1283 (w), 1266 (w), 1231 (w), 1162 (s), 1147 (w), 1109 (w), 1060 (w), 938 (s), 915 (w), 838 (w), 789 (w), 730 (w) cm<sup>-1</sup>.

### (*Z*)-3-Fluorooct-2-en-1-yl methyl carbonate (**118**)



Allylic alcohol <b>81q</b> [146.21]	1.00 eq	2.05 mmol	300 mg
Methyl chloroformate [94.49, $\rho = 1.22$ g/cm <sup>3</sup> ]	3.00 eq	6.16 mmol	477 μL
Pyridine [79.10, $\rho = 0.98$ g/cm <sup>3</sup> ]	3.00 eq	6.16 mmol	497 μL

Pyridine (497 μL, 6.16 mmol, 3.00 eq) and methyl chloroformate (477 μL, 6.16 mmol, 3.00 eq) were added to a solution of allylic alcohol **81q** (300 mg, 2.05 mmol, 1.00 eq) in anhydr. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.00 ml) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 2 h while it was warmed up to ambient

## Experimenteller Teil

temperature. A saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>-solution (10.0 mL) was added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x 10.0 mL). The combined organic phases were washed with brine (10.0 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1) providing (*Z*)-3-fluorooct-2-en-1-yl methyl carbonate (**118**, 377 mg, 1.85 mmol, 90%) as colourless oil.

**TLC**  $R_f = 0.53$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 10:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 4.71–4.61 (m, 3H, CH<sub>2</sub>OCO, CHCF), 3.34 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>). 1.83–1.76 (m, 2H, CFCH<sub>2</sub>), 1.25–1.19 (m, 2H, H<sub>Aliph</sub>), 1.13–0.98 (m, 4H, H<sub>Aliph</sub>), 0.78 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

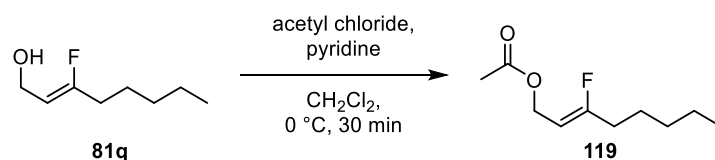
**<sup>13</sup>C-NMR** 126 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 164.3 (d, <sup>1</sup>J = 262.8 Hz, CF), 156.2 (CO), 100.2 (d, <sup>2</sup>J = 12.9 Hz, CHCF), 60.7 (d, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, CH<sub>2</sub>OCO), 54.2 (OCH<sub>3</sub>), 31.9 (d, <sup>2</sup>J = 26.1 Hz, CFCH<sub>2</sub>), 31.2 (C<sub>Aliph</sub>), 25.7 (d, <sup>3</sup>J = 1.7 Hz, C<sub>Aliph</sub>), 22.6 (C<sub>Aliph</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>).

**<sup>19</sup>F-NMR** 282 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -101.6 (CF).

**HRMS** ESI+;  $m/z$  calc. for C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>FO<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 227.1054, found: 227.1056.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 2958 (w), 2933 (w), 2863 (w), 1748 (s), 1707 (w), 1442 (m), 1385 (w), 1252 (s), 1181 (w), 1120 (w), 1086 (w), 999 (w), 941 (m), 908 (w), 854 (w), 792 (m), 731 (w), 438 (w) cm<sup>-1</sup>.

### (*Z*)-3-Fluorooct-2-en-1-yl acetate (**119**)

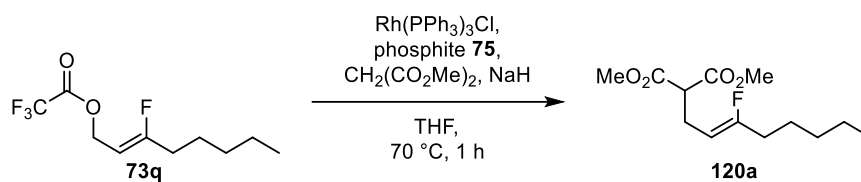


Allylic alcohol <b>81q</b> [146.21]	1.00 eq	2.74 mmol	400 mg
Acetyl chloride [78.49, $\rho = 1.10$ g/cm <sup>3</sup> ]	2.00 eq	5.47 mmol	390 $\mu$ L
Pyridine [79.10, $\rho = 0.98$ g/cm <sup>3</sup> ]	2.00 eq	5.47 mmol	442 $\mu$ L

## Experimenteller Teil

Pyridine (442  $\mu\text{L}$ , 5.47 mmol, 2.00 eq) and acetyl chloride (390  $\mu\text{L}$ , 5.47 mmol, 2.00 eq) were added to a solution of allylic alcohol **81q** (400 mg, 2.74 mmol, 1.00 eq) in anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8.00 ml) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 30 min at 0 °C. A saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$ -solution (10.0 mL) was added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x 10.0 mL). The combined organic phases were washed with brine (10.0 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure providing (*Z*)-3-fluorooct-2-en-1-yl acetate (**119**, 493 mg, 2.62 mmol, 96%) as colourless oil.

<b>TLC</b>	$R_f = 0.34$ ( <i>n</i> -pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$ 20:1).
<b><math>^1\text{H-NMR}</math></b>	300 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ ; $\delta$ (ppm) = 4.78–4.60 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{OCO}$ , $\text{CHCF}$ ), 1.83 (dt, $^3J = 16.8, 7.5$ Hz, 2H, $\text{CFCH}_2$ ), 1.65 (s, 3H, $\text{CH}_3$ ), 1.30–1.21 (m, 2H, $H_{\text{Aliph}}$ ), 1.15–1.00 (m, 4H, $H_{\text{Aliph}}$ ), 0.78 (t, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, $\text{CH}_3$ ).
<b><math>^{13}\text{C-NMR}</math></b>	75 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ ; $\delta$ (ppm) = 170.0 ( $\text{COCH}_3$ ), 163.9 (d, $^1J = 261.7$ Hz, CF), 100.8 (d, $^2J = 13.1$ Hz, $\text{CHCF}$ ), 57.4 (d, $^3J = 8.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 32.0 (d, $^2J = 26.2$ Hz, $\text{CFCH}_2$ ), 31.2 ( $C_{\text{Aliph}}$ ), 25.8 (d, $^3J = 1.8$ Hz, $C_{\text{Aliph}}$ ), 23.0 ( $\text{COCH}_3$ ), 20.4 ( $C_{\text{Aliph}}$ ), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ).
<b><math>^{19}\text{F-NMR}</math></b>	235 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ ; $\delta$ (ppm) = -102.7 (CF).
<b>HRMS</b>	ESI+; $m/z$ calc. for $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{FO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 211.1105, found: 211.1108.
<b>FT-IR</b>	Film; $\tilde{\nu} = 2957$ (w), 2932 (w), 2864 (w), 1741 (s), 1707 (w), 1465 (w), 1433 (w), 1384 (w), 1365 (w), 1227 (s), 1180 (w), 1120 (w), 1087 (w), 1024 (m), 957 (w), 914 (w), 860 (w), 801 (w), 731 (w), 607 (w), 434 (w) $\text{cm}^{-1}$ .

**Dimethyl (Z)-2-(3-fluorooct-2-en-1-yl)malonate (120a)**


Trifluoroacetate <b>73q</b> [242.21]	1.00 eq	413 $\mu\text{mol}$	100 mg
$\text{Rh(PPh}_3)_3\text{Cl}$ [925.24]	0.05 eq	20.6 $\mu\text{mol}$	19.1 mg
Tris(2,4-di- <i>tert</i> -butylphenyl) phosphite ( <b>75</b> ) [646.94]	0.20 eq	82.6 $\mu\text{mol}$	53.4 mg
Dimethyl malonate [132.12, $\rho = 1.15 \text{ g/cm}^3$ ]	1.50 eq	0.62 mmol	83.0 $\mu\text{L}$
NaH [24.00, 60% dispersion in mineral oil]	1.50 eq	0.62 mmol	24.8 mg

$\text{Rh(PPh}_3)_3\text{Cl}$  (19.1 mg, 20.6  $\mu\text{mol}$ , 0.05 eq) and tris(2,4-di *tert*-butylphenyl) phosphite (**75**, 53.4 mg, 82.6  $\mu\text{mol}$ , 0.20 eq) were dissolved in anhydrous THF (0.5 mL) and stirred at 70 °C for 15 min and then cooled to ambient temperature. At the same time dimethyl malonate (83.0  $\mu\text{L}$ , 0.62 mmol, 1.50 eq) and NaH (24.8 mg, 0.62  $\mu\text{mol}$ , 1.50 eq) were dissolved in anhydrous THF (2.0 mL) and stirred at ambient temperature for 15 min. Trifluoroacetate **73q** (100 mg, 413  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) was added to the catalyst solution followed by addition of the dimethyl malonate solution. The reaction mixture was stirred at 70 °C for 1 h. A saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$ -solution (10 mL) was added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x 5 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography (*n*-pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  20:1) to provide dimethyl (Z)-2-(3-fluorooct-2-en-1-yl)malonate (**120a**, 30.9 mg, 119  $\mu\text{mol}$ , 29%, *Z/E* > 25:1) as colourless oil.

**TLC**  $R_f = 0.22$  (*n*-pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  10:1).

**$^1\text{H-NMR}$**  500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = 4.54 (dt,  $^3J = 36.7, 7.6 \text{ Hz}$ , 1H, *CHCF*), 3.41 (t,  $^3J = 7.4 \text{ Hz}$ , 1H, *CH(CO}\_2\text{Me)}\_2*), 3.30 (s, 6H, *OCH}\_3*), 2.86–2.82 (m, 2H, *CHCH}\_2*), 1.89 (dt,  $^3J = 17.6, 7.1 \text{ Hz}$ , 2H, *CFCH}\_2*), 1.35–1.29 (m, 2H, *H}\_{\text{Aliph}}*), 1.18–1.05 (m, 4H, *H}\_{\text{Aliph}}*), 0.81 (t,  $^3J = 7.1 \text{ Hz}$ , 3H, *CH}\_3*).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  126 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = 169.2 (2C, *CO}\_2\text{Me}*), 162.1 (d,  $^1J = 257.1 \text{ Hz}$ , *CF*), 101.0 (d,  $^2J = 14.7 \text{ Hz}$ , *CHCF*), 52.0 (2C, *OCH}\_3*), 51.9 (d,  $^4J = 1.9 \text{ Hz}$ ,

## Experimenteller Teil

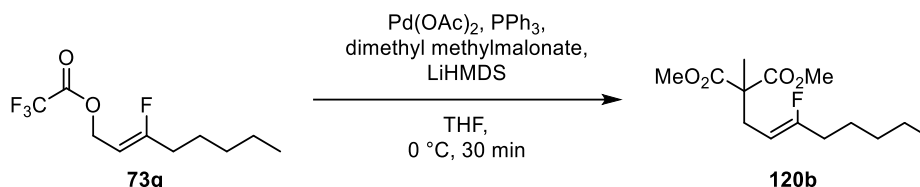
$\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$ , 32.1 (d,  $^2J = 27.1$  Hz,  $\text{CFCH}_2$ ), 31.2 ( $C_{\text{Aliph}}$ ), 26.1 ( $C_{\text{Aliph}}$ ), 23.7 (d,  $^3J = 6.0$  Hz,  $\text{CHCH}_2$ ), 22.7 ( $C_{\text{Aliph}}$ ), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ).

**$^{19}\text{F}$ -NMR** 282 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = -108.9 (CF).

**HRMS** ESI+;  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{FO}_4\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 283.1316, found: 283.1324.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu} = 2955$  (w), 2932 (w), 2862 (w), 1736 (s), 1708 (w), 1435 (m), 1340 (w), 1272 (w), 1237 (w), 1197 (w), 1146 (s), 1026 (w), 991 (w), 964 (w), 934 (w), 867 (w), 804 (w), 730 (w), 698 (w), 595 (w), 543 (w), 498 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

### Dimethyl (Z)-2-(3-fluorooct-2-en-1-yl)-2-methylmalonate (**120b**)



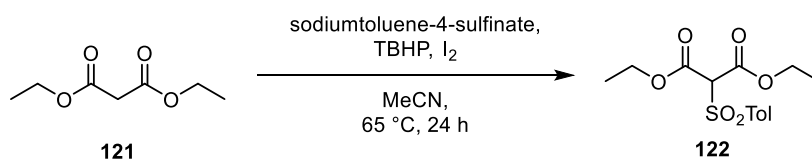
Trifluoroacetate <b>73q</b> [242.21]	1.00 eq	413 $\mu\text{mol}$	100 mg
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ [224.50]	0.10 eq	41.3 $\mu\text{mol}$	9.27 mg
Triphenylphosphine [262.29]	0.20 eq	82.6 $\mu\text{mol}$	21.7 mg
Dimethyl methylmalonate [146.14, $\rho = 1.10$ $\text{g}/\text{cm}^3$ ]	1.10 eq	454 $\mu\text{mol}$	60.3 $\mu\text{L}$
LiHMDS [167.33, 1.0 M in THF/ethylbenzene]	1.10 eq	454 $\mu\text{mol}$	454 $\mu\text{L}$

Dimethyl (Z)-2-(3-fluorooct-2-en-1-yl)-2-methylmalonate (**120b**) was synthesised according to **GP VIII** using  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (9.27 mg, 41.3  $\mu\text{mol}$ , 0.10 eq), triphenylphosphine (21.7 mg, 82.6  $\mu\text{mol}$ , 0.20 eq), LiHMDS (454  $\mu\text{L}$ , 454  $\mu\text{mol}$ , 1.10 eq), dimethyl methylmalonate (60.3  $\mu\text{L}$ , 454  $\mu\text{mol}$ , 1.10 eq) and trifluoroacetate **73q** (100 mg, 413  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) in anhydr. THF (2.50 mL). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min. Purification by column chromatography (*n*-pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  50:1) provided dimethyl (Z)-2-(3-fluorooct-2-en-1-yl)-2-methylmalonate (**120b**, 102 mg, 371  $\mu\text{mol}$ , 90%, *Z/E* > 25:1) as colourless oil.

## Experimenteller Teil

- TLC**  $R_f = 0.29$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 10:1).
- <sup>1</sup>H-NMR** 500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 4.55 (dt, <sup>3</sup>*J* = 36.2, 7.8 Hz, 1H, CHCF), 3.33 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 2.95–2.93 (m, 2H, CCH<sub>2</sub>), 1.92 (dt, <sup>3</sup>*J* = 17.1, 7.5 Hz, 2H, CFCH<sub>2</sub>), 1.53 (s, CCH<sub>3</sub>), 1.37–1.31 (m, 2H, H<sub>Aliph</sub>), 1.19–1.07 (m, 4H, H<sub>Aliph</sub>), 0.82 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).
- <sup>13</sup>C-NMR** 126 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 172.2 (2C, CO<sub>2</sub>Me), 162.7 (d, <sup>1</sup>*J* = 257.4 Hz, CF), 99.7 (d, <sup>2</sup>*J* = 14.4 Hz, CHCF), 54.0 (d, <sup>4</sup>*J* = 2.0 Hz, CCH<sub>3</sub>(CO<sub>2</sub>Me)<sub>2</sub>), 52.1 (2C, OCH<sub>3</sub>), 32.3 (d, <sup>2</sup>*J* = 27.2 Hz, CFCH<sub>2</sub>), 31.3 (C<sub>Aliph</sub>), 30.7 (d, <sup>3</sup>*J* = 5.2 Hz, CCH<sub>2</sub>), 26.2 (C<sub>Aliph</sub>), 22.7 (C<sub>Aliph</sub>), 20.2 (CCH<sub>3</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>).
- <sup>19</sup>F-NMR** 282 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -105.9 (CF).
- HRMS** ESI+; *m/z* calc. for C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>FO<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 297.1473, found: 297.1478.
- FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 2955 (w), 2934 (w), 2863 (w), 1733 (s), 1706 (w), 1458 (w), 1434 (m), 1379 (w), 1296 (w), 1245 (m), 1213 (w), 1159 (w), 1102 (s), 1055 (w), 984 (w), 938 (w), 908 (w), 876 (w), 813 (w), 784 (w), 730 (w), 696 (w), 429 (w) cm<sup>-1</sup>.

### Diethyl 2-tosylmalonate (**122**)



Diethylmalonate ( <b>121</b> ) [160.17, $\rho = 1.05$ g/cm <sup>3</sup> ]	1.00 eq	6.24 mmol	0.95 mL
Iodine [253.80]	0.10 eq	0.62 mmol	159 mg
Sodiumtoluene-4-sulfinate [178.18]	1.20 eq	7.49 mmol	1.34 g
TBHP [90.12, $\rho = 0.90$ g/cm <sup>3</sup> , 70 w%]	1.50 eq	9.37 mmol	1.34 mL

Sodiumtoluene-4-sulfinate (1.34 g, 7.49 mmol, 1.20 eq), iodine (159 mg, 0.62 mmol, 0.10 eq) and *tert*-butyl hydroperoxide (1.34 mL, 9.37 mmol, 1.50 eq) were added to a solution of diethylmalonate (**121**, 0.95 mL, 6.24 mmol, 1.00 eq) in acetonitrile (25.0 mL) and the resulting suspension was stirred at 65 °C for 24 h. A saturated sodium thiosulfate-solution (25.0 mL) was

## Experimenteller Teil

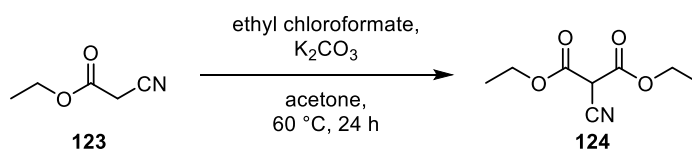
added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3x 50.0 mL). The combined organic phases were washed with brine (50.0 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* and purification of the residue by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1) provided diethyl 2-tosylmalonate (**122**, 0.52 g, 1.64 mmol, 26%) as dark yellow oil.

**TLC**  $R_f = 0.50$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 7.99–7.96 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 6.72 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 5.01 (s, 1H, CH), 3.89–3.78 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.81 (t,  $^3J = 7.2$  Hz, 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Analytical data is in agreement with the reported values.<sup>[153]</sup>

### Diethyl 2-cyanomalonate (**124**)



Ethyl cyanoacetate ( <b>123</b> ) [113.12, $\rho = 1.06$ g/cm <sup>3</sup> ]	1.00 eq	8.84 mmol	0.94 mL
Ethyl chloroformate [108.52, $\rho = 1.14$ g/cm <sup>3</sup> ]	2.00 eq	17.7 mmol	1.68 mL
Potassium carbonate [138.20]	3.50 eq	30.9 mmol	4.28 g

Ethyl cyanoacetate (**123**, 0.94 mL, 8.84 mmol, 1.00 eq) was added to a suspension of potassium carbonate (4.28 g, 30.9 mmol, 3.50 eq) in anhydrous acetone (10.0 mL). After stirring at ambient temperature for 5 min, ethyl chloroformate (1.68 mL, 17.7 mmol, 2.00 eq) was added dropwise and the resulting reaction mixture was stirred at 60 °C for 24 h. The reaction mixture was cooled to ambient temperature and water (10.0 mL) was added. Acetone was removed *in vacuo* and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10.0 mL) was added to the basic aqueous phase. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x 30.0 mL). The aqueous phase was acidified with an aqueous HCl-solution (2 M) to pH = 0 and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3x 30.0 mL). The combined ethereal phases were washed with brine (30.0 mL), dried over

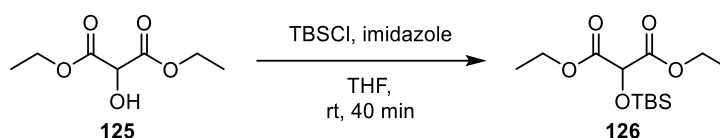
## Experimenteller Teil

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered. Concentration of the filtrate *in vacuo* provided diethyl 2-cyanomalonate (**123**, 1.02 g, 5.48 mmol, 62%) as orange oil.

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 3.74–3.66 (m, 5H, CH, CH<sub>2</sub>), 0.74 (t, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Analytical data is in agreement with the reported values.<sup>[154]</sup>

### Diethyl 2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)malonate (**126**)



Diethyl 2-hydroxymalonate ( <b>125</b> ) [176.17]	1.00 eq	2.84 mmol	0.50 g
TBSCl [150.72]	1.00 eq	2.84 mmol	428 mg
Imidazole [68.08]	2.00 eq	5.68 mmol	386 mg

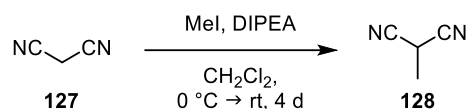
A solution of TBSCl (428 mg, 2.84 mmol, 1.00 eq) in anhydrous THF (2.00 mL) was added dropwise to a solution of diethyl 2-hydroxymalonate (**125**, 0.50 g, 2.84 mmol, 1.00 eq) and imidazole (386 mg, 5.68 mmol, 2.00 eq) in anhydrous THF (4.00 mL) and the resulting reaction mixture was stirred at ambient temperature for 40 min. An aqueous HCl-solution (2 M, 5.00 mL) was added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3x 10.0 mL). The combined organic phases were washed with a saturated NaHCO<sub>3</sub>-solution (10.0 mL) and brine (10.0 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* and purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 5:1) provided diethyl 2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)malonate (**126**, 0.69 g, 2.39 mmol, 84%) as yellow oil.

**TLC**  $R_f$  = 0.42 (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 5:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 4.89 (s, 1H, CH), 4.02–3.86 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.00 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.89 (t, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.15 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

Analytical data is in agreement with the reported values.<sup>[175]</sup>

## 2-Methylmalononitrile (**128**)



Malononitrile ( <b>127</b> ) [66.06]	1.00 eq	15.1 mmol	1.00 g
Iodomethane [141.94, $\rho = 2.28 \text{ g/cm}^3$ ]	1.00 eq	15.1 mmol	0.94 mL
DIPEA [129.25, $\rho = 0.76 \text{ g/cm}^3$ ]	1.00 eq	15.1 mmol	2.57 mL

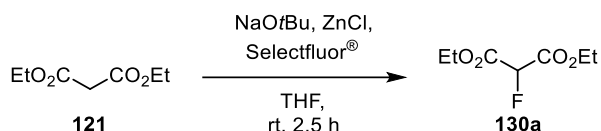
DIPEA (2.57 mL, 15.1 mmol, 1.00 eq) and iodimethane (0.94 mL, 15.1 mmol, 1.00 eq) were added to a suspension of malononitrile (**127**, 1.00 g, 15.1 mmol, 1.00 eq) in anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30.0 mL) at 0 °C and the resulting reaction mixture was stirred at ambient temperature for 4 d. Water (30.0 mL) was added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x 30.0 mL). The combined organic phases were washed with brine (30.0 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* and purification by column chromatography (*n*-pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  2:1) provided 2-methylmalononitrile (**128**, 389 mg, 4.85 mmol, 32%) as colourless solid.

**TLC**  $R_f = 0.66$  (*n*-pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  1:1).

**$^1\text{H-NMR}$**  300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = 2.01–1.93 (m, 1H, CH), 0.37 (d,  $^3J = 7.3 \text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ).

Analytical data is in agreement with the reported values.<sup>[176]</sup>

## Diethyl 2-fluoromalonate (**130a**)



Diethyl malonate ( <b>121</b> ) [160.17, $\rho = 1.05 \text{ g/cm}^3$ ]	1.00 eq	3.12 mmol	476 $\mu\text{L}$
Selectfluor <sup>®</sup> [354.26]	1.50 eq	4.68 mmol	1.66 g
Sodium <i>tert</i> -butoxide [96.10]	2.50 eq	7.80 mmol	0.75 g
Anhydr. zinc chloride [136.29]	2.50 eq	7.80 mmol	1.06 g

## Experimenteller Teil

Diethyl malonate (**121**, 476  $\mu\text{L}$ , 3.12 mmol, 1.00 eq) was added to a solution of anhydrous zinc chloride (1.06 g, 7.80 mmol, 2.50 eq) and sodium *tert*-butoxide (0.75 g, 7.80 mmol, 2.50 eq) in anhydrous THF (25.0 mL) and the reaction mixture was stirred at ambient temperature for 30 min. Selectfluor<sup>®</sup> (1.66 g, 4.68 mmol, 1.50 eq) was added and the reaction mixture was stirred for further 2 h. Aqueous HCl-solution (2 M, 25.0 mL) was added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3x 25.0 mL). The combined organic phases were washed with a saturated NaHCO<sub>3</sub>-solution (25.0 mL) and brine (25.0 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. Concentration of the filtrate *in vacuo* provided diethyl 2-fluoromalonate (**130a**, 0.55 g, 3.10 mmol, 99%) as yellowish oil. It was used without further purification.

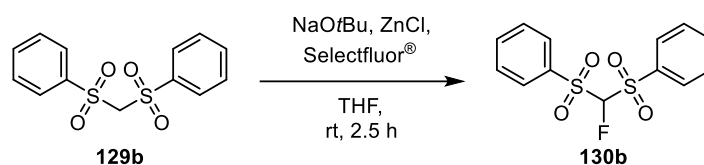
**TLC**  $R_f = 0.35$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 5:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 5.27 (d,  $^2J = 48.4$  Hz, 1H, CHF), 4.33 (q,  $^3J = 6.6$  Hz, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.33 (t,  $^3J = 7.1$  Hz, 6H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>19</sup>F-NMR** 282 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = -195.0 (CHF).

Analytical data is in agreement with the reported values.<sup>[177]</sup>

### (Fluoromethylenedisulfonyl)dibenzene (**130b**)



Bis(phenylsulfonyl)methane ( <b>129b</b> ) [296.36]	1.00 eq	1.50 mmol	444 mg
Selectfluor <sup>®</sup> [354.26]	2.00 eq	3.00 mmol	1.06 g
Sodium <i>tert</i> -butoxide [96.10]	2.50 eq	3.75 mmol	360 mg
Anhydr. zinc chloride [136.29]	2.50 eq	3.75 mmol	511 mg

Bis(phenylsulfonyl)methane (**129b**, 444 mg, 1.50 mmol, 1.00 eq) was added to a solution of anhydrous zinc chloride (511 mg, 3.75 mmol, 2.50 eq) and sodium *tert*-butoxide (360 mg, 3.75 mmol, 2.50 eq) in anhydrous THF (12.0 mL) and the reaction mixture was stirred at am-

## Experimenteller Teil

bient temperature for 30 min. Selectfluor<sup>®</sup> (1.06 g, 3.00 mmol, 2.00 eq) was added and the reaction mixture was stirred for further 2 h. Aqueous HCl-solution (2 M, 15.0 mL) was added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3x 15.0 mL). The combined organic phases were washed with a saturated NaHCO<sub>3</sub>-solution (15.0 mL) and brine (15.0 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* and purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 2:1) provided (fluoromethylenedisulfonyl)dibenzene (**130b**, 377 mg, 1.20 mmol, 80%) as white solid.

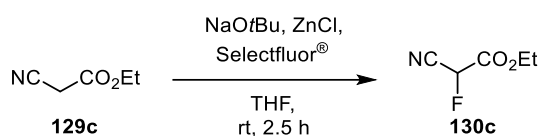
**TLC**  $R_f = 0.28$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 7.99 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.8 Hz, 4H, *H*<sub>Arom</sub>), 7.80–7.74 (m, 2H, *H*<sub>Arom</sub>), 7.64–7.59 (m, 4H, *H*<sub>Arom</sub>), 5.72 (d, <sup>2</sup>*J* = 45.5 Hz, 1H, CHF).

**<sup>19</sup>F-NMR** 282 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = -168.2 (CHF).

Analytical data is in agreement with the reported values.<sup>[178]</sup>

### Ethyl 2-cyano-2-fluoroacetate (**130c**)



Ethyl 2-cyanoacetate ( <b>129c</b> ) [113.12, $\rho = 1.06$ g/cm <sup>3</sup> ]	1.00 eq	3.54 mmol	377 $\mu$ L
Selectfluor <sup>®</sup> [354.26]	2.00 eq	7.07 mmol	2.51 g
Sodium <i>tert</i> -butoxide [96.10]	2.20 eq	7.78 mmol	0.75 g
Anhydr. zinc chloride [136.29]	3.50 eq	12.4 mmol	1.69 g

Ethyl 2-cyanoacetate (**129c**, 377  $\mu$ L, 3.54 mmol, 1.00 eq) was added to a solution of anhydrous zinc chloride (1.69 g, 12.4 mmol, 3.50 eq) and sodium *tert*-butoxide (0.75 g, 7.78 mmol, 2.20 eq) in anhydrous THF (28.0 mL) and the reaction mixture was stirred at ambient temperature for 30 min. Selectfluor<sup>®</sup> (2.51 g, 7.07 mmol, 2.00 eq) was added and the reaction mixture was stirred for further 2 h. An aqueous HCl-solution (2 M, 28.0 mL) was added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3x 28.0 mL). The combined organic phases were washed with a saturated NaHCO<sub>3</sub>-solution (30.0 mL) and brine (30.0 mL),

## Experimenteller Teil

dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* and purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 2:1) provided ethyl 2-cyano-2-fluoroacetate (**130c**, 247 mg, 1.89 mmol, 53%) as colourless oil.

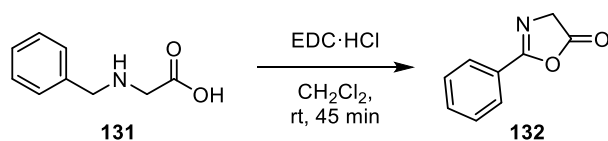
**TLC**  $R_f = 0.71$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 5.49 (d,  $^2J = 46.1$  Hz, 1H, CHF), 4.42 (q,  $^3J = 7.2$  Hz, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.39 (t,  $^3J = 7.2$  Hz, 6H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>19</sup>F-NMR** 282 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = -194.1 (CHF).

Analytical data is in agreement with the reported values.<sup>[144]</sup>

### 2-Phenyloxazol-5(4H)-one (**132**)



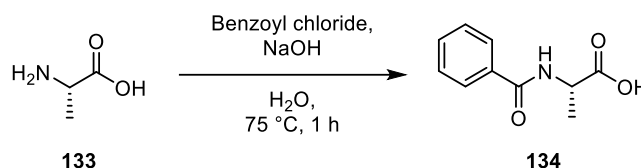
Hippuric Acid ( <b>131</b> ) [179.18]	1.00 eq	5.65 mmol	1.01 g
EDC·HCl [191.70]	1.30 eq	7.34 mmol	1.41 g

Hippuric acid (**131**, 1.01 g, 5.65 mmol, 1.00 eq) and EDC·HCl (1.41 g, 7.34 mmol, 1.30 eq) were dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (11.0 mL) and stirred at ambient temperature for 45 min. Water (11.0 mL) was added and the phases were separated. The organic phase was washed with water (2x 11.0 mL) and brine (11.0 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. Concentration of the filtrate *in vacuo* provided 2-phenyloxazol-5(4H)-one (**132**, 0.92 g, 5.72 mmol, quant.) as orange solid.

**TLC**  $R_f = 0.33$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 8.00 (d,  $^3J = 7.2$  Hz, 2H, *H*<sub>Arom</sub>), 7.61–7.56 (m, 1H, *H*<sub>Arom</sub>), 7.52–7.46 (m, 2H, *H*<sub>Arom</sub>), 4.43 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

Analytical data is in agreement with the reported values.<sup>[179]</sup>

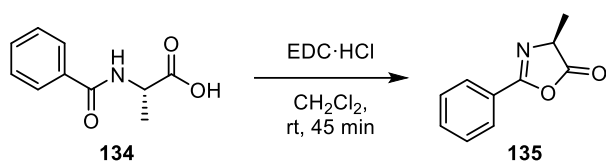
***N*-Benzoyl-L-alanine (134)**


L-Alanine ( <b>133</b> ) [89.09]	1.00 eq	7.00 mmol	0.62 g
Benzoyl chloride [140.57, $\rho = 1.22\text{ g/cm}^3$ ]	1.10 eq	7.70 mmol	0.89 mL
Sodium hydroxide [40.00]	2.00 eq	14.0 mmol	0.56 g

Sodium hydroxide (0.56 g, 14.0 mmol, 2.00 eq) was added to a solution of L-Alanine (**133**, 0.62 g, 7.00 mmol, 1.00 eq) in water (30.0 mL) and heated up to 75 °C. Benzoyl chloride (0.89 mL, 7.70 mmol, 1.10 eq) was added dropwise over a period of 30 min and the reaction mixture was stirred afterwards for further 30 min. The solution was cooled to 0 °C and acidified to a pH = 1 by addition of an aqueous HCl-solution (2 M). EtOAc (30.0 mL) was added and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3x 30.0 mL). The combined organic phases were washed with brine (30.0 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography (*n*-pentane/EtOAc 4:1) to remove excess of benzoic acid. Subsequent change of the eluent (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:9) provided *N*-benzoyl-L-alanine (**134**, 0.68 g, 3.53 mmol, 50%) as white solid.

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO;  $\delta$  (ppm) = 12.5 (bs, 1H, CO<sub>2</sub>H), 8.66 (d, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 1H, H<sub>Arom</sub>), 7.90–7.87 (m, 2H, H<sub>Arom</sub>), 7.57–7.44 (m, 3H, H<sub>Arom</sub>, NH), 4.42 (p, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 1H, CH), 1.39 (d, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

Analytical data is in agreement with the reported values.<sup>[180]</sup>

**(S)-4-Methyl-2-phenyloxazol-5(4H)-one (135)**

N-Benzoyl-L-alanine ( <b>134</b> ) [193.20]	1.00 eq	3.41 mmol	0.66 g
EDC·HCl [191.70]	1.30 eq	4.43 mmol	0.85 g

N-benzoyl-L-alanine (**134**, 0.66 g, 3.41 mmol, 1.00 eq) and EDC·HCl (0.85 g, 4.43 mmol, 1.30 eq) were dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.70 mL) and stirred at ambient temperature for 45 min. Water (7.00 mL) was added and the phases were separated. The organic phase was washed with water (2x 7.00 mL) and brine (7.00 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. Concentration of the filtrate *in vacuo* provided (S)-4-methyl-2-phenyloxazol-5(4H)-one (**135**, 0.57 g, 3.26 mmol, 96%) as pale yellow solid.

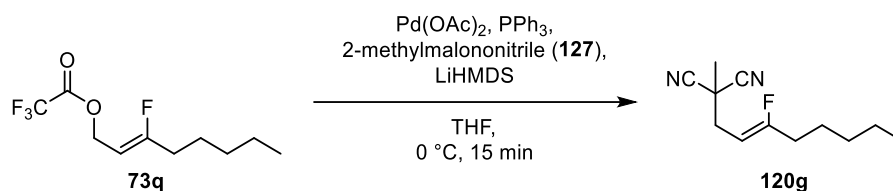
**TLC**  $R_f = 0.56$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  (ppm) = 8.01–7.98 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 7.61–7.55 (m, 1H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 7.51–7.46 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 4.45 (q,  $^3J = 7.6$  Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 1.59 (d,  $^3J = 7.6$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

Analytical data is in agreement with the reported values.<sup>[179]</sup>

## Experimenteller Teil

### (Z)-2-(3-Fluorooct-2-en-1-yl)-2-methylmalononitrile (**120g**)



Trifluoroacetate <b>73q</b> [242.21]	1.00 eq	413 $\mu\text{mol}$	100 mg
$\text{Pd(OAc)}_2$ [224.50]	0.10 eq	41.3 $\mu\text{mol}$	9.27 mg
Triphenylphosphine [262.29]	0.20 eq	82.6 $\mu\text{mol}$	21.7 mg
2-Methylmalononitrile ( <b>127</b> ) [80.09]	1.10 eq	454 $\mu\text{mol}$	36.4 mg
LiHMDS [167.33, 1.0 M in THF/ethylbenzene]	1.10 eq	454 $\mu\text{mol}$	454 mL

(Z)-2-(3-Fluorooct-2-en-1-yl)-2-methylmalononitrile (**120g**) was synthesised according to **GP VIII** using  $\text{Pd(OAc)}_2$  (9.27 mg, 41.3  $\mu\text{mol}$ , 0.10 eq), triphenylphosphine (21.7 mg, 82.6  $\mu\text{mol}$ , 0.20 eq), LiHMDS (454 mL, 454  $\mu\text{mol}$ , 1.10 eq), 2-methylmalononitrile (**127**, 36.4 mg, 454  $\mu\text{mol}$ , 1.10 eq) and trifluoroacetate **73q** (100 mg, 413  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) in anhydr. THF (2.50 mL). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 15 min. Purification by column chromatography (*n*-pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  20:1) provided (Z)-2-(3-fluorooct-2-en-1-yl)-2-methylmalononitrile (**120g**, 31.7 mg, 152  $\mu\text{mol}$ , 37%, *Z/E* > 25:1) as colourless oil.

**TLC**  $R_f = 0.68$  (*n*-pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  10:1).

**$^1\text{H-NMR}$**  300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = 4.34 (dt,  $^3J = 34.2, 8.1$  Hz, 1H,  $\text{CHCF}$ ), 2.09 (d,  $^3J = 7.8$  Hz, 2H,  $\text{CCH}_2$ ), 1.84–1.73 (m, 2H,  $\text{CFCH}_2$ ), 1.32–1.07 (m, 6H,  $H_{\text{Aliph}}$ ), 0.83 (t,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.79 (s, 3H,  $\text{CCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  76 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = 165.2 (d,  $^1J = 262.7$  Hz, CF), 116.3 (2C, CN), 96.6 (d,  $^2J = 14.5$  Hz,  $\text{CHCF}$ ), 33.5 (d,  $^3J = 5.7$  Hz,  $\text{CCH}_2$ ), 31.9 (d,  $^2J = 26.1$  Hz,  $\text{CFCH}_2$ ), 31.1 ( $C_{\text{Aliph}}$ ), 30.1 ( $\text{C(CN)}_2$ ), 25.8 (d,  $^4J = 0.9$  Hz,  $C_{\text{Aliph}}$ ), 23.2 ( $\text{CCH}_3$ ), 22.6 ( $C_{\text{Aliph}}$ ), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ).

**$^{19}\text{F-NMR}$**  282 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = -100.6 (CF).

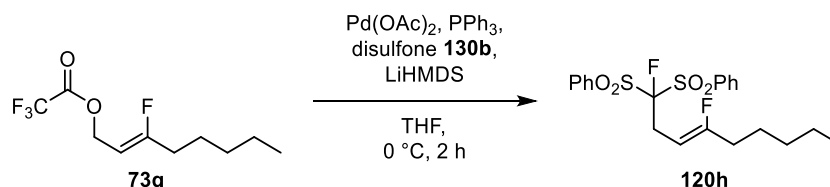
**HRMS** ESI+; *m/z* calc. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : 231.1268, found: 231.1272.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu} = 2958$  (w), 2932 (s), 2865 (w), 2250 (w), 1707 (s), 1459 (m), 1382 (w), 1350 (w), 1297 (w), 1265 (m), 1156 (w), 1128 (m), 1087 (w), 1046 (w),

## Experimenteller Teil

976 (w), 955 (w), 921 (w), 895 (w), 831 (w), 803 (m), 730 (w), 693 (w), 647 (w), 467 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

### (Z)-(1,4-Difluoronon-3-ene-1,1-diyldisulfonyl)dibenzene (**120h**)



Trifluoroacetate <b>73q</b> [242.21]	1.00 eq	413 $\mu\text{mol}$	100 mg
$\text{Pd(OAc)}_2$ [224.50]	0.10 eq	41.3 $\mu\text{mol}$	9.27 mg
Triphenylphosphine [262.29]	0.20 eq	82.6 $\mu\text{mol}$	21.7 mg
Disulfone <b>130b</b> [314.35]	1.10 eq	454 $\mu\text{mol}$	143 mg
LiHMDS [167.33, 1.0 M in THF/ethylbenzene]	1.10 eq	454 $\mu\text{mol}$	454 $\mu\text{L}$

(Z)-(1,4-Difluoronon-3-ene-1,1-diyldisulfonyl)dibenzene (**120h**) was synthesised according to **GP VIII** using  $\text{Pd(OAc)}_2$  (9.27 mg, 41.3  $\mu\text{mol}$ , 0.10 eq), triphenylphosphine (21.7 mg, 82.6  $\mu\text{mol}$ , 0.20 eq), LiHMDS (454  $\mu\text{L}$ , 454  $\mu\text{mol}$ , 1.10 eq), disulfone **130b** (143 mg, 454  $\mu\text{mol}$ , 1.10 eq) and trifluoroacetate **73q** (100 mg, 413  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) in anhydr. THF (3.00 mL). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 2 h. Purification by column chromatography (*n*-pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  50:1) provided (Z)-(1,4-difluoronon-3-ene-1,1-diyldisulfonyl)dibenzene (**120h**, 89.2 mg, 202  $\mu\text{mol}$ , 49%, *Z/E* > 25:1) as colourless oil.

**TLC**  $R_f = 0.90$  (*n*-pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  10:1).

**$^1\text{H-NMR}$**  300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = 7.94–7.91 (m, 4H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 6.93–6.78 (m, 6H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 5.09 (dt,  $^3J = 35.2, 7.4$  Hz, 1H,  $\text{CHCF}$ ), 3.39 (dd,  $^3J = 16.1, 7.2$  Hz, 2H,  $\text{CCH}_2$ ), 1.84 (dt,  $^3J = 16.4, 7.5$  Hz, 2H,  $\text{CFCH}_2$ ), 1.34–1.24 (m, 2H,  $H_{\text{Aliph}}$ ), 1.17–1.02 (m, 4H,  $H_{\text{Aliph}}$ ), 0.81 (t,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  76 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = 163.6 (d,  $^1J = 260.3$  Hz, CF), 136.2 (2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 134.9 (2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 131.2 (d,  $^4J = 1.4$  Hz, 4C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 129.0 (4C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 114.9 (d,  $^1J = 265.6$  Hz,  $^4J = 2.0$  Hz,  $\text{C(SO}_2\text{Ph)}_2$ ), 95.0 (dd,  $^2J = 13.0$  Hz,  $^3J = 7.5$  Hz,

## Experimenteller Teil

CHCF), 32.0 (d,  $^2J = 26.1$  Hz, CFCH<sub>2</sub>), 31.2 ( $C_{\text{Aliph}}$ ), 26.5 (dd,  $^2J = 19.9$  Hz,  $^3J = 6.9$  Hz, CCH<sub>2</sub>), 25.8 (d,  $^4J = 1.6$  Hz,  $C_{\text{Aliph}}$ ), 22.6 ( $C_{\text{Aliph}}$ ), 14.1 (CH<sub>3</sub>).

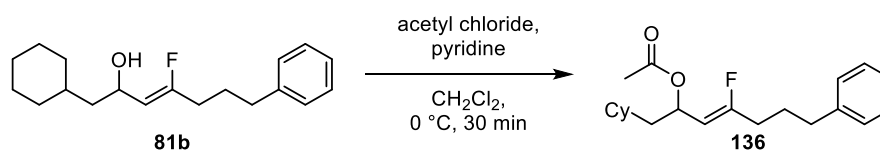
**<sup>19</sup>F-NMR** 282 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -103.1 (CF), -141.4 (CF(SO<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>).

**HRMS** ESI+;  $m/z$  calc. for C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 465.0976, found: 465.0973.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu} = 3068$  (w), 2956 (w), 2931 (w), 2865 (w), 1707 (w), 1584 (w), 1449 (m), 1427 (w), 1343 (s), 1292 (w), 1156 (s), 1106 (w), 1080 (m), 1000 (w), 934 (w), 854 (w), 754 (m), 728 (w), 685 (m), 638 (w), 598 (w), 557 (s), 447 (w) cm<sup>-1</sup>.

### 6.3.4 Internal Allylic Substitution

#### (Z)-1-Cyclohexyl-4-fluoro-7-phenylhept-3-en-2-yl acetate (**136**)



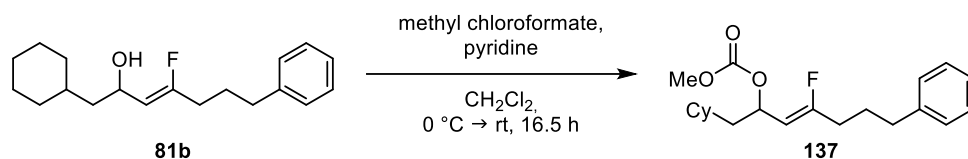
Allylic alcohol <b>81b</b> [290.42]	1.00 eq	2.24 mmol	0.65 g
Acetyl chloride [78.49, $\rho = 1.10$ g/cm <sup>3</sup> ]	2.00 eq	4.48 mmol	319 $\mu$ L
Pyridine [79.10, $\rho = 0.98$ g/cm <sup>3</sup> ]	2.00 eq	4.48 mmol	361 $\mu$ L

Pyridine (361  $\mu$ L, 4.48 mmol, 2.00 eq) and acetyl chloride (319  $\mu$ L, 4.48 mmol, 2.00 eq) were added to a solution of allylic alcohol **81b** (0.65 g, 2.24 mmol, 1.00 eq) in anhydr. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10.0 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 30 min at 0 °C. A saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>-solution (10.0 mL) was added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x 10.0 mL). The combined organic phases were washed with brine (10.0 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 10:1) providing (Z)-1-cyclohexyl-4-fluoro-7-phenylhept-3-en-2-yl acetate (**136**, 0.72 g, 2.18 mmol, 97%) as colourless oil.

## Experimenteller Teil

- TLC**  $R_f = 0.44$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1).
- <sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 7.17–7.13 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 7.09–7.03 (m, 1H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 7.00–6.97 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 6.18 (dt,  $^3J = 8.8, 6.9$  Hz, 1H,  $\text{CHOCO}$ ), 4.49 (dd,  $^3J = 35.9, 9.1$  Hz, 1H,  $\text{CHCF}$ ), 2.37 (t,  $^3J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 1.94–1.51 (m, 13H,  $H_{\text{Cy}}$ ,  $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CFCH}_2$ ,  $H_{\text{Aliph}}$ ), 1.48–1.34 (m, 2H,  $H_{\text{Cy}}$ ,  $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ), 1.28–0.81 (m, 5H,  $H_{\text{Cy}}$ ).
- <sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 169.3 (CO), 161.6 (d,  $^1J = 260.7$  Hz, CF), 141.8 ( $\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 128.7 (2C,  $\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 128.7 (2C,  $\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 126.3 ( $\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 106.4 (d,  $^2J = 13.1$  Hz,  $\text{CHCF}$ ), 66.5 (d,  $^3J = 5.6$  Hz,  $\text{CHOCO}$ ), 43.0 ( $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ), 35.0 ( $\text{CH}_2\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 34.5 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ), 33.6 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ), 33.5 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ), 31.4 (d,  $^2J = 26.7$  Hz,  $\text{CFCH}_2$ ), 27.8 (d,  $^3J = 1.5$  Hz,  $\text{C}_{\text{Aliph}}$ ), 26.8 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ), 26.6 (2C,  $\text{C}_{\text{Cy}}$ ), 20.9 ( $\text{CH}_3$ ).
- <sup>19</sup>F-NMR** 282 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -102.1 (CF).
- HRMS** ESI+;  $m/z$  calc. for C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>FO<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 355.2044, found: 355.2045.
- FT-IR** Film;  $\tilde{\nu} = 3027$  (w), 2922 (m), 2851 (w), 1737 (s), 1707 (w), 1603 (w), 1496 (w), 1449 (w), 1369 (w), 1235 (s), 1137 (w), 1084 (w), 1018 (m), 960 (w), 914 (w), 871 (w), 808 (w), 746 (w), 699 (m), 610 (w), 488 (w) cm<sup>-1</sup>.

### (Z)-1-Cyclohexyl-4-fluoro-7-phenylhept-3-en-2-yl methyl carbonate (137)



Allylic alcohol <b>81b</b> [290.42]	1.00 eq	1.23 mmol	356 mg
Methyl chloroformate [94.49, $\rho = 1.22$ g/cm <sup>3</sup> ]	3.00 eq	3.68 mmol	285 $\mu$ L
Pyridine [79.10, $\rho = 0.98$ g/cm <sup>3</sup> ]	3.00 eq	3.68 mmol	297 $\mu$ L

Pyridine (297  $\mu$ L, 3.68 mmol, 3.00 eq) and methyl chloroformate (285  $\mu$ L, 3.68 mmol, 3.00 eq) were added to a solution of allylic alcohol **81b** (356 mg, 1.23 mmol, 1.00 eq) in anhydr. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10.0 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 16.5 h while it was warmed up to ambient temperature. A saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>-solution (10.0 mL) was added and the phases

## Experimenteller Teil

were separated. The aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x 10.0 mL). The combined organic phases were washed with brine (10.0 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  10:1) providing (*Z*)-1-cyclohexyl-4-fluoro-7-phenylhept-3-en-2-yl methyl carbonate (**137**, 391 mg, 1.12 mmol, 92%) as yellowish oil.

**TLC**  $R_f = 0.89$  (*n*-pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  1:1).

**$^1\text{H-NMR}$**  300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = 7.17–7.13 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 7.09–7.04 (m, 1H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 7.00–6.97 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 6.07–6.00 (m, 1H,  $\text{CHOCO}$ ), 4.50 (dd,  $^3J = 35.8$ , 9.2 Hz, 1H,  $\text{CHCF}$ ), 3.36 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.35 (t,  $^3J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 1.91–1.71 (m, 5H,  $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ,  $\text{CFCH}_2$ ,  $H_{\text{Aliph}}$ ), 1.63–1.37 (m, 7H,  $H_{\text{Cy}}$ ,  $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ), 1.24–0.96 (m, 3H,  $H_{\text{Cy}}$ ), 0.93–0.77 (m, 2H,  $H_{\text{Cy}}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = 162.1 (d,  $^1J = 261.6$  Hz, CF), 155.8 (CO), 141.8 ( $\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 128.7 (2C,  $\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 128.7 (2C,  $\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 126.3 ( $\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 106.0 (d,  $^2J = 12.8$  Hz,  $\text{CHCF}$ ), 70.7 (d,  $^3J = 5.7$  Hz,  $\text{CHOCO}$ ), 54.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 42.9 ( $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ), 35.0 ( $\text{CH}_2\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 34.3 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ), 33.6 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ), 33.4 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ), 31.4 (d,  $^2J = 26.5$  Hz,  $\text{CFCH}_2$ ), 27.7 (d,  $^3J = 1.5$  Hz,  $\text{C}_{\text{Aliph}}$ ), 26.8 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ), 26.5 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ), 26.5 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ).

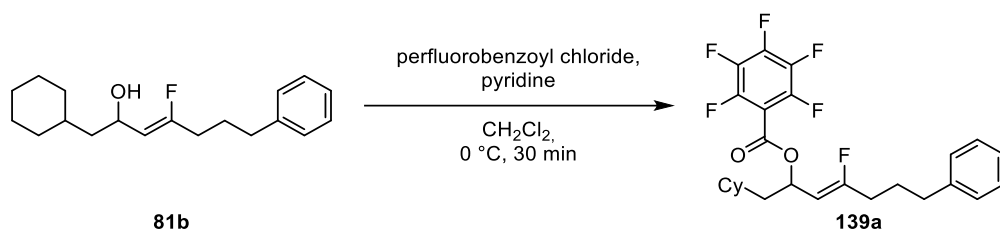
**$^{19}\text{F-NMR}$**  282 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = -101.6 (CF).

**HRMS** ESI+;  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{FO}_3\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : 371.1993, found: 371.2011.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu} = 3027$  (w), 2923 (m), 2851 (w), 1746 (s), 1706 (w), 1603 (w), 1496 (w), 1443 (m), 1254 (s), 1137 (w), 1108 (w), 1058 (w), 1028 (w), 965 (w), 936 (m), 880 (w), 856 (w), 817 (w), 791 (w), 745 (w), 699 (m), 562 (w), 486 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

## Experimenteller Teil

### (Z)-1-Cyclohexyl-4-fluoro-7-phenylhept-3-en-2-yl 2,3,4,5,6-pentafluorobenzoate (**139a**)



Allylic alcohol <b>81b</b> [290.42]	1.00 eq	0.89 mmol	257 mg
Perfluorobenzoyl chloride [230.52, $\rho = 1.60 \text{ g/cm}^3$ ]	1.00 eq	0.89 mmol	127 $\mu\text{L}$
Pyridine [79.10, $\rho = 0.98 \text{ g/cm}^3$ ]	2.00 eq	1.77 mmol	143 $\mu\text{L}$

Pyridine (143  $\mu\text{L}$ , 1.77 mmol, 2.00 eq) and perfluorobenzoyl chloride (127  $\mu\text{L}$ , 0.89 mmol, 1.00 eq) were added to a solution of allylic alcohol **81b** (257 mg, 0.89 mmol, 1.00 eq) in anhydr.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.00 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min. A saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$ -solution (5.00 mL) was added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x 5.00 mL). The combined organic phases were washed with brine (5.00 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure providing (Z)-1-cyclohexyl-4-fluoro-7-phenylhept-3-en-2-yl 2,3,4,5,6-pentafluorobenzoate (**139a**, 301 mg, 0.62 mmol, 70%) as white solid.

**TLC**  $R_f = 0.87$  (*n*-pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  5:1).

**$^1\text{H-NMR}$**  500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = 7.18–7.14 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 7.08–7.05 (m, 1H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 7.02–7.00 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 6.38–6.33 (m, 1H,  $\text{CHOCO}$ ), 4.57 (dd,  $^3J = 35.2$ , 9.0 Hz, 1H,  $\text{CHCF}$ ), 2.40 (t,  $^3J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 1.89 (dt,  $^3J = 17.5$ , 7.4 Hz, 2H,  $\text{CFCH}_2$ ), 1.84–1.75 (m, 3H,  $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ,  $H_{\text{Cy}}$ ), 1.69–1.55 (m, 5H,  $H_{\text{Cy}}$ ,  $H_{\text{Aliph}}$ ), 1.51–1.43 (m, 2H,  $H_{\text{Cy}}$ ,  $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ), 1.22 (qt,  $^3J = 12.7$  Hz,  $^4J = 3.5$  Hz, 2H,  $H_{\text{Cy}}$ ), 1.07 (qt,  $^3J = 12.7$  Hz,  $^4J = 3.5$  Hz, 2H,  $H_{\text{Cy}}$ ), 0.94–0.82 (m, 2H,  $H_{\text{Cy}}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  126 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = 163.0 (d,  $^1J = 263.2$  Hz, CF), 158.1 (CO), 146.3–146.1 & 144.3–144.1 (m, 2C,  $\text{CF}_{\text{Arom}}$ ), 143.9–143.6 & 141.8–141.5 (m,  $\text{CF}_{\text{Arom}}$ ), 141.6 ( $\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 138.8–138.5 & 136.8–136.5 (m, 2C,  $\text{CF}_{\text{Arom}}$ ), 128.8 (2C,  $\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 128.7 (2C,  $\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 126.4 ( $\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 109.2 (td,  $^2J = 16.5$  Hz,  $^3J = 3.90$  Hz,  $\text{C}_{\text{Arom}}\text{CF}_{\text{Arom}}$ ), 105.2 (d,  $^2J = 12.8$  Hz,  $\text{CHCF}$ ), 69.7 (d,  $^3J = 5.8$  Hz,  $\text{CHOCO}$ ),

## Experimenteller Teil

42.6 (CH<sub>Cy</sub>CH<sub>2</sub>), 34.9 (CH<sub>2</sub>C<sub>Arom</sub>), 34.4 (C<sub>Cy</sub>), 33.5 (C<sub>Cy</sub>), 33.2 (C<sub>Cy</sub>), 31.3 (d, <sup>2</sup>J = 26.2 Hz, CFCH<sub>2</sub>), 27.7 (C<sub>Aliph</sub>), 26.7 (C<sub>Cy</sub>), 26.6 (C<sub>Cy</sub>), 26.5 (C<sub>Cy</sub>).

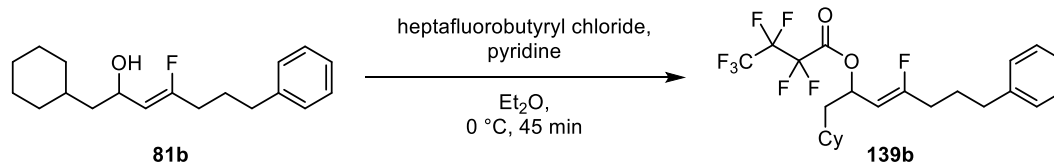
**<sup>19</sup>F-NMR** 282 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>; δ (ppm) = -99.9 (CF), -139.8– -140.0 (2F, F<sub>Arom</sub>), -150.5 (tt, <sup>1</sup>J = 21.4 Hz, <sup>2</sup>J = 4.1 Hz, F<sub>Arom</sub>), -161.1– -161.3 (2F, F<sub>Arom</sub>).

**HRMS** EI+; *m/z* calc. for C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>F<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 484.47386, found: 484.18166.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 2929 (m), 2854 (w), 1731 (s), 1707 (w), 1650 (m), 1603 (w), 1523 (w), 1493 (s), 1449 (w), 1416 (w), 1379 (w), 1361 (w), 1330 (m), 1235 (s), 1145 (w), 1107 (m), 1031 (w), 1000 (s), 945 (m), 922 (w), 885 (m), 840 (w), 810 (w), 763 (m), 700 (s), 622 (w), 559 (w), 495 (w), 466 (w), 427 (w) cm<sup>-1</sup>.

**m.p.** 50 °C.

### (Z)-1-Cyclohexyl-4-fluoro-7-phenylhept-3-en-2-yl 2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutanoate (**139b**)



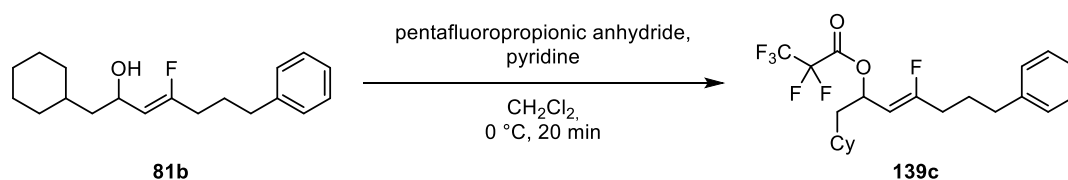
Allylic alcohol <b>81b</b> [290.42]	1.00 eq	0.53 mmol	155 mg
Heptafluorobutyryl chloride [232.48, ρ = 1.556 g/cm <sup>3</sup> ]	1.50 eq	0.80 mmol	120 μL
Pyridine [79.10, ρ = 0.98 g/cm <sup>3</sup> ]	2.00 eq	1.07 mmol	86.2 μL

Pyridine (86.2 μL, 1.07 mmol, 2.00 eq) and heptafluorobutyryl chloride (120 μL, 0.80 mmol, 1.50 eq) were added to a solution of allylic alcohol **81b** (155 mg, 0.53 mmol, 1.00 eq) in anhyd. Et<sub>2</sub>O (5.00 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 45 min. *n*-Pentane (15.0 mL) was added and the suspension was filtered over a short pad of silica (*n*-pentane). The filtrate was concentrated under reduced pressure providing (Z)-1-cyclohexyl-4-fluoro-7-phenylhept-3-en-2-yl 2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutanoate (**139b**, 0.22 g, 0.46 mmol, 86%) as colourless oil.

## Experimenteller Teil

- TLC**  $R_f = 0.91$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 5:1).
- <sup>1</sup>H-NMR** 500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 7.18–7.13 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 7.08–7.05 (m, 1H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 6.98–6.96 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 6.12 (dt,  $^3J = 9.2, 7.2$  Hz, 1H, CHOCO), 4.30 (dd,  $^3J = 34.4, 9.2$  Hz, 1H, CHCF), 2.32 (t,  $^3J = 7.6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>Arom</sub>), 1.77 (dt,  $^3J = 17.5, 7.6$  Hz, 2H, CFCH<sub>2</sub>), 1.62–1.50 (m, 8H,  $H_{\text{Cy}}$ , CH<sub>Cy</sub>CH<sub>2</sub>,  $H_{\text{Aliph}}$ ), 1.32–1.20 (m, 2H,  $H_{\text{Cy}}$ , CH<sub>Cy</sub>CH<sub>2</sub>), 1.15–0.96 (m, 3H,  $H_{\text{Cy}}$ ), 0.79–0.68 (m, 2H,  $H_{\text{Cy}}$ ).
- <sup>13</sup>C-NMR** 126 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 163.9 (d,  $^1J = 265.0$  Hz, CF), 157.7 (t,  $^2J = 28.9$  Hz, CO), 141.5 ( $C_{\text{Arom}}$ ), 128.8 (2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 128.7 (2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 126.4 ( $C_{\text{Arom}}$ ), 118.1 (qt,  $^1J = 287.8$  Hz,  $^2J = 33.4$  Hz, CF<sub>3</sub>), 111.5–106.0 (m, 2C, CF<sub>2</sub>), 103.7 (d,  $^2J = 12.3$  Hz, CHCF), 72.4 (d,  $^3J = 6.3$  Hz, CHOCO), 41.8 (CH<sub>Cy</sub>CH<sub>2</sub>), 34.9 (CH<sub>2</sub>C<sub>Arom</sub>), 34.2 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 33.2 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 33.1 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 31.1 (d,  $^2J = 25.9$  Hz, CFCH<sub>2</sub>), 27.5 ( $C_{\text{Aliph}}$ ), 26.6 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 26.4 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 26.4 ( $C_{\text{Cy}}$ ).
- <sup>19</sup>F-NMR** 282 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -80.8 (t,  $^3J = 8.6$  Hz, 3F, CF<sub>3</sub>), -98.5 (CF), -119.1 (q,  $^3J = 8.5$  Hz, 2F, CF<sub>2</sub>), -126.9 (2F, CF<sub>2</sub>).
- HRMS** LIFDI+;  $m/z$  calc. for C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>F<sub>8</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 486.18050, found: 486.18158.
- FT-IR** Film;  $\tilde{\nu} = 3029$  (w), 2927 (m), 2854 (w), 1776 (m), 1705 (w), 1497 (w), 1451 (w), 1353 (w), 1300 (w), 1264 (w), 1213 (s), 1187 (w), 1144 (w), 1123 (w), 1081 (m), 1029 (w), 968 (w), 934 (m), 873 (w), 851 (w), 825 (w), 743 (m), 724 (w), 699 (m), 651 (w), 592 (w), 531 (w), 489 (w) cm<sup>-1</sup>.

### (Z)-1-Cyclohexyl-4-fluoro-7-phenylhept-3-en-2-yl 2,2,3,3,3-pentafluoropropanoate (139c)



Allylic alcohol <b>81b</b> [290.42]	1.00 eq	165 $\mu\text{mol}$	48.0 mg
Pentafluoropropionic anhydride [310.05, $\rho = 1.571$ g/cm <sup>3</sup> ]	2.50 eq	413 $\mu\text{mol}$	81.5 $\mu\text{L}$
Pyridine [79.10, $\rho = 0.98$ g/cm <sup>3</sup> ]	5.00 eq	0.83 mmol	66.7 $\mu\text{L}$

## Experimenteller Teil

Pyridine (66.7  $\mu\text{L}$ , 0.83 mmol, 5.00 eq) and pentafluoropropionic anhydride (81.5  $\mu\text{L}$ , 413  $\mu\text{mol}$ , 2.50 eq) were added to a solution of allylic alcohol **81b** (48.0 mg, 165  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) in anhydr.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.50 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 20 min. *n*-Pentane (15.0 mL) was added and the suspension as filtered over a short pad of silica (*n*-pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  10:1). The filtrate was concentrated under reduced pressure providing product **139b** (68.0 mg, 156  $\mu\text{mol}$ , 94%) as colourless oil.

**TLC**  $R_f = 0.88$  (*n*-pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  5:1).

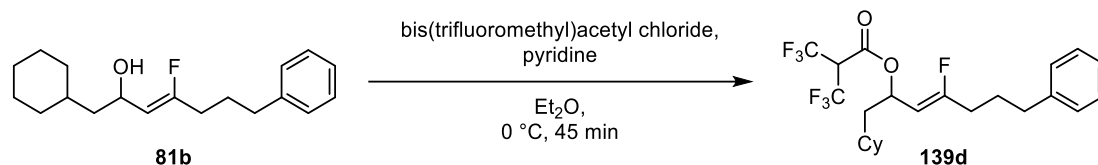
**$^1\text{H-NMR}$**  500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = 7.18–7.14 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 7.09–7.05 (m, 1H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 6.98–6.96 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 6.12 (dt,  $^3J = 8.9, 7.3$  Hz, 1H,  $\text{CHOCO}$ ), 4.29 (dd,  $^3J = 34.6, 9.2$  Hz, 1H,  $\text{CHCF}$ ), 2.31 (t,  $^3J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 1.76 (dt,  $^3J = 17.5, 7.5$  Hz, 2H,  $\text{CFCH}_2$ ), 1.61–1.49 (m, 8H,  $H_{\text{Cy}}$ ,  $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ,  $H_{\text{Aliph}}$ ), 1.31–1.18 (m, 2H,  $H_{\text{Cy}}$ ,  $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ), 1.15–0.96 (m, 3H,  $H_{\text{Cy}}$ ), 0.78–0.67 (m, 2H,  $H_{\text{Cy}}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  126 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = 163.9 (d,  $^1J = 265.1$  Hz, CF), 157.7 (t,  $^2J = 28.9$  Hz, CO), 141.5 ( $C_{\text{Arom}}$ ), 128.8 (2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 128.7 (2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 126.4 ( $C_{\text{Arom}}$ ), 118.9 (qt,  $^1J = 286.6$  Hz,  $^2J = 34.8$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 106.8 (tq  $^1J = 264.4$  Hz,  $^2J = 39.7$  Hz,  $\text{CF}_2$ ), 103.7 (d,  $^2J = 12.1$  Hz,  $\text{CHCF}$ ), 72.2 (d,  $^3J = 6.5$  Hz,  $\text{CHOCO}$ ), 41.8 ( $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ), 34.9 ( $\text{CH}_2\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 34.2 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 33.2 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 33.1 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 31.1 (d,  $^2J = 25.9$  Hz,  $\text{CFCH}_2$ ), 27.5 ( $C_{\text{Aliph}}$ ), 26.6 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 26.4 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 26.4 ( $C_{\text{Cy}}$ ).

**$^{19}\text{F-NMR}$**  282 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = -82.8 (3F,  $\text{CF}_3$ ), -98.5 (CF), -121.5 (2F,  $\text{CF}_2$ ).

**HRMS** LIFDI+;  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{F}_6\text{O}_2$   $[\text{M}]^+$ : 436.18370, found: 436.18533.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu} = 3029$  (w), 2925 (m), 2854 (w), 1776 (m), 1704 (w), 1604 (w), 1497 (w), 1451 (w), 1297 (m), 1217 (m), 1189 (w), 1148 (s), 1083 (w), 1028 (s), 974 (w), 950 (w), 908 (w), 872 (w), 851 (w), 738 (m), 699 (m), 590 (w), 540 (w), 490 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**(Z)-1-Cyclohexyl-4-fluoro-7-phenylhept-3-en-2-yl 3,3,3-trifluoro-2-(trifluoromethyl)propanoate (139d)**


Allylic alcohol <b>81b</b> [290.42]	1.00 eq	0.85 mmol	248 mg
Bis(trifluoromethyl)acetyl chloride [214.49]	1.50 eq	1.28 mmol	275 mg
Pyridine [79.10, $\rho = 0.98\text{ g/cm}^3$ ]	2.00 eq	1.71 mmol	138 $\mu\text{L}$

Pyridine (138  $\mu\text{L}$ , 1.71 mmol, 2.00 eq) and bis(trifluoromethyl)acetyl chloride (275 mg, 1.28 mmol, 1.50 eq) were added to a solution of allylic alcohol **81b** (248 mg, 0.85 mmol, 1.00 eq) in anhydr.  $\text{Et}_2\text{O}$  (8.00 ml) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 45 min. *n*-Pentane (15.0 mL) was added and the suspension was filtered over a short pad of silica (*n*-pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  10:1). The filtrate was concentrated under reduced pressure providing (Z)-1-cyclohexyl-4-fluoro-7-phenylhept-3-en-2-yl 3,3,3-trifluoro-2-(trifluoromethyl)propanoate (**139d**, 387 mg, 0.80 mmol, 93%) as yellowish oil.

**TLC**  $R_f = 0.85$  (*n*-pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  5:1).

**$^1\text{H-NMR}$**  300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = 7.19–7.13 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 7.09–7.04 (m, 1H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 7.01–6.98 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 6.12–6.04 (m, 1H,  $\text{CHOCO}$ ), 4.38 (dd,  $^3J = 35.0$ , 9.1 Hz, 1H,  $\text{CHCF}$ ), 3.46–3.31 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ ), 2.36 (t,  $^3J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 1.81 (dt,  $^3J = 17.6$ , 7.4 Hz, 2H,  $\text{CFCH}_2$ ), 1.67–1.50 (m, 8H,  $H_{\text{Cy}}$ ,  $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ,  $H_{\text{Aliph}}$ ), 1.37–0.96 (m, 5H,  $H_{\text{Cy}}$ ,  $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ), 0.86–0.69 (m, 2H,  $H_{\text{Cy}}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = 163.3 (d,  $^1J = 264.1$  Hz, CF), 158.8 (CO), 141.6 ( $\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 128.8 (2C,  $\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 128.7 (2C,  $\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 126.4 ( $\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 121.6 (d,  $^1J = 281.1$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 121.6 (d,  $^1J = 281.1$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 104.4 (d,  $^2J = 12.7$  Hz,  $\text{CHCF}$ ), 70.6 (d,  $^3J = 6.2$  Hz,  $\text{CHOCO}$ ), 54.7 (p,  $^2J = 30.0$  Hz,  $\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ ), 42.1 ( $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ), 34.8 ( $\text{CH}_2\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 34.1 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ), 33.4 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ), 33.0 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ), 31.2 (d,  $^2J = 26.1$  Hz,  $\text{CFCH}_2$ ), 27.6 ( $\text{C}_{\text{Aliph}}$ ), 26.7 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ), 26.5 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ), 26.4 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ).

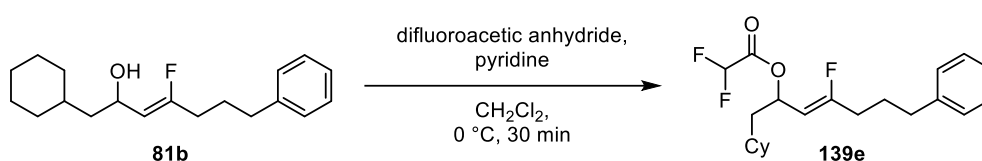
**$^{19}\text{F-NMR}$**  282 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = -64.5 (6F,  $\text{CF}_3$ ), -99.4 (CF).

## Experimenteller Teil

**HRMS** LIFDI+;  $m/z$  calc. for  $C_{23}H_{27}F_7O_2$   $[M]^+$ : 468.18993, found: 468.18949.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 3029 (w), 2926 (m), 2854 (w), 1758 (m), 1705 (w), 1604 (w), 1497 (w), 1451 (w), 1363 (w), 1294 (m), 1236 (s), 1208 (w), 1162 (w), 1124 (m), 1099 (s), 1028 (w), 985 (w), 958 (w), 923 (w), 887 (w), 857 (w), 815 (w), 745 (w), 725 (w), 699 (m), 636 (m), 525 (w), 489 (w)  $cm^{-1}$ .

### (Z)-1-Cyclohexyl-4-fluoro-7-phenylhept-3-en-2-yl 2,2-difluoroacetate (**139e**)



Allylic alcohol <b>81b</b> [290.42]	1.00 eq	355 $\mu$ mol	103 mg
Difluoroacetic anhydride [174.05, $\rho = 1.40$ g/cm <sup>3</sup> ]	2.50 eq	0.89 mmol	110 $\mu$ L
Pyridine [79.10, $\rho = 0.98$ g/cm <sup>3</sup> ]	5.00 eq	1.77 mmol	143 $\mu$ L

Pyridine (143  $\mu$ L, 1.77 mmol, 5.00 eq) and difluoroacetic anhydride (143  $\mu$ L, 0.89 mmol, 2.50 eq) were added to a solution of allylic alcohol **81b** (103 mg, 355  $\mu$ mol, 1.00 eq) in anhydr.  $CH_2Cl_2$  (2.00 ml) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min. *n*-Pentane (10.0 mL) was added and the suspension as filtered over a short pad of silica (*n*-pentane/ $Et_2O$  10:1). The filtrate was concentrated under reduced pressure providing (Z)-1-cyclohexyl-4-fluoro-7-phenylhept-3-en-2-yl 2,2-difluoroacetate (**139e**, 129 mg, 350  $\mu$ mol, 99%) as colourless oil.

**TLC**  $R_f = 0.51$  (*n*-pentane/ $Et_2O$  10:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz,  $C_6D_6$ ;  $\delta$  (ppm) = 7.19–7.13 (m, 2H,  $H_{Arom}$ ), 7.10–7.04 (m, 1H,  $H_{Arom}$ ), 7.00–6.97 (m, 2H,  $H_{Arom}$ ), 6.14–6.07 (m, 1H,  $CHOCO$ ), 5.27 (t,  $^2J = 53.4$  Hz, 1H,  $CHF_2$ ), 4.36 (dd,  $^3J = 35.0, 9.2$  Hz, 1H,  $CHCF$ ), 2.35 (t,  $^3J = 7.6$  Hz, 2H,  $CH_2C_{Arom}$ ), 1.82 (dt,  $^3J = 17.1, 7.5$  Hz, 2H,  $CFCH_2$ ), 1.69–1.50 (m, 8H,  $H_{Cy}$ ,  $CH_{Cy}CH_2$ ,  $H_{Aliph}$ ), 1.38–0.96 (m, 5H,  $H_{Cy}$ ,  $CH_{Cy}CH_2$ ), 0.88–0.73 (m, 2H,  $H_{Cy}$ ).

## Experimenteller Teil

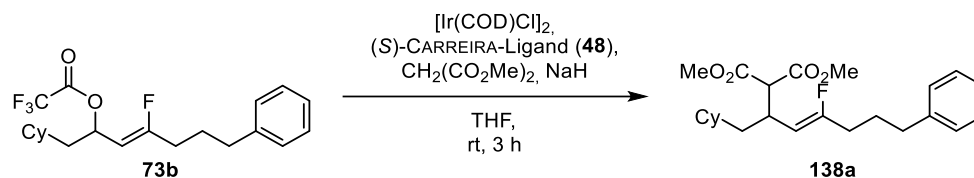
**<sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 163.1 (d, <sup>1</sup>J = 263.6 Hz, CF), 161.8 (t, <sup>2</sup>J = 28.1 Hz, COCHF<sub>2</sub>), 141.6 (C<sub>Arom</sub>), 128.8 (2C, C<sub>Arom</sub>), 128.7 (2C, C<sub>Arom</sub>), 126.4 (C<sub>Arom</sub>), 107.5 (t, <sup>1</sup>J = 249.7 Hz, CHF<sub>2</sub>), 104.6 (d, <sup>2</sup>J = 12.6 Hz, CHCF), 69.8 (d, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, CHOCO), 42.2 (CH<sub>Cy</sub>CH<sub>2</sub>), 35.0 (CH<sub>2</sub>C<sub>Arom</sub>), 34.3 (C<sub>Cy</sub>), 33.4 (C<sub>Cy</sub>), 33.3 (C<sub>Cy</sub>), 31.3 (d, <sup>2</sup>J = 26.2 Hz, CFCH<sub>2</sub>), 27.6 (d, <sup>3</sup>J = 1.5 Hz, C<sub>Aliph</sub>), 26.7 (C<sub>Cy</sub>), 26.4 (2C, C<sub>Cy</sub>).

**<sup>19</sup>F-NMR** 282 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -99.9 (CF), -126.0 (2F, CHF<sub>2</sub>).

**HRMS** LIFDI+; *m/z* calc. for C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 368.43309, found: 368.19613.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 3063 (w), 3028 (w), 2925 (s), 2853 (w), 1769 (s), 1705 (w), 1603 (w), 1496 (w), 1450 (m), 1380 (w), 1349 (w), 1293 (w), 1232 (m), 1132 (s), 1079 (w), 1030 (w), 951 (m), 913 (w), 875 (w), 852 (w), 814 (w), 746 (w), 700 (m), 586 (w), 547 (w), 490 (w) cm<sup>-1</sup>.

### Dimethyl (Z)-2-(1-cyclohexyl-4-fluoro-7-phenylhept-3-en-2-yl)malonate (**138a**)



Trifluoroacetate <b>73b</b> [386.43]	1.00 eq	129 $\mu$ mol	50.0 mg
[Ir(COD)Cl] <sub>2</sub> [671.70]	0.05 eq	6.47 $\mu$ mol	4.35 mg
(S)-CARREIRA-Ligand ( <b>48</b> ) [507.52]	0.10 eq	12.9 $\mu$ mol	6.57 mg
Dimethylmalonate [132.12, $\rho$ = 1.15 g/cm <sup>3</sup> ]	2.50 eq	323 $\mu$ mol	37.2 $\mu$ L
NaH [24.00]	2.50 eq	323 $\mu$ mol	7.76 mg

Dimethyl (Z)-2-(1-cyclohexyl-4-fluoro-7-phenylhept-3-en-2-yl)malonate (**138a**) was synthesised according to **GP IX** using [Ir(COD)Cl]<sub>2</sub> (4.35 mg, 6.47  $\mu$ mol, 0.05 eq), (S)-CARREIRA-Ligand (**48**, 6.57 mg, 12.9  $\mu$ mol, 0.10 eq), dimethylmalonate (37.2  $\mu$ L, 323  $\mu$ mol, 2.50 eq), sodium hydride (7.76 mg, 323  $\mu$ mol, 2.50 eq) and trifluoroacetate **73b** (50.0 mg, 129  $\mu$ mol, 1.00 eq) in anhydr. THF (3.00 mL). The reaction mixture was stirred at ambient temperature

## Experimenteller Teil

for 3 h. Purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 15:1 → 5:1) provided diester **138a** (40.0 mg, 98.9 μmol, 76%, *Z/E* > 25:1) as yellowish oil.

**TLC**  $R_f = 0.52$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 5:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>; δ (ppm) = 7.19–7.14 (m, 2H, *H*<sub>Arom</sub>), 7.08–7.04 (m, 3H, *H*<sub>Arom</sub>), 4.62 (dd, <sup>3</sup>*J* = 36.9, 10.4 Hz, 1H, *CHCF*), 3.80–3.69 (m, 1H, *CH<sub>2</sub>CH*), 3.52 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, 1H, *CH(CO<sub>2</sub>Me)<sub>2</sub>*), 3.34 (s, 6H, *CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 2.44 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, 2H, *CH<sub>2</sub>C<sub>Arom</sub>*), 2.01–1.90 (m, 3H, *H<sub>Cy</sub>*, *CFCH<sub>2</sub>*), 1.73–1.53 (m, 6H, *H<sub>Cy</sub>*, *CH<sub>Cy</sub>CH<sub>2</sub>*, *H<sub>Aliph</sub>*), 1.46–1.31 (m, 3H, *H<sub>Cy</sub>*, *CH<sub>Cy</sub>CH<sub>2</sub>*), 1.28–1.05 (m, 3H, *H<sub>Cy</sub>*), 0.97–0.80 (m, 2H, *H<sub>Cy</sub>*).

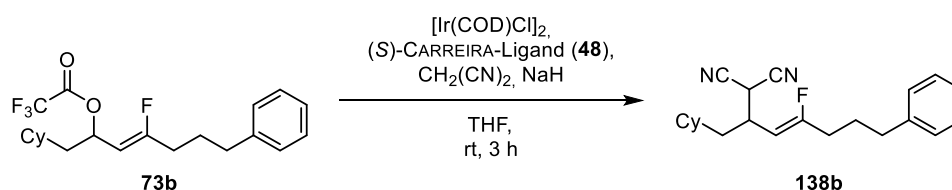
**<sup>13</sup>C-NMR** 126 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>; δ (ppm) = 168.8 (*CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 168.6 (*CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 161.1 (d, <sup>1</sup>*J* = 256.9 Hz, *CF*), 142.0 (*C<sub>Arom</sub>*), 128.8 (2C, *C<sub>Arom</sub>*), 128.7 (2C, *C<sub>Arom</sub>*), 126.3 (*C<sub>Arom</sub>*), 106.4 (d, <sup>2</sup>*J* = 13.9 Hz, *CHCF*), 57.2 (*CH(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>*), 51.9 (*CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 51.8 (*CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 41.2 (*CH<sub>Cy</sub>CH<sub>2</sub>*), 35.8 (*C<sub>Cy</sub>*), 35.0 (*CH<sub>2</sub>C<sub>Arom</sub>*), 34.7 (*C<sub>Cy</sub>*), 32.7 (d, <sup>3</sup>*J* = 4.1 Hz, *CH<sub>2</sub>CH*), 32.4 (*C<sub>Cy</sub>*), 31.7 (d, <sup>2</sup>*J* = 27.5 Hz, *CFCH<sub>2</sub>*), 28.3 (*C<sub>Aliph</sub>*), 27.0 (*C<sub>Cy</sub>*), 26.8 (*C<sub>Cy</sub>*), 26.6 (*C<sub>Cy</sub>*).

**<sup>19</sup>F-NMR** 282 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>; δ (ppm) = -106.6 (*CF*).

**HRMS** ESI+; *m/z* calc. for C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>FO<sub>4</sub>Na [*M*+Na]<sup>+</sup>: 427.2255, found: 427.2265.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu} = 3062$  (w), 3027 (w), 2923 (s), 2851 (w), 1744 (s), 1706 (w), 1603 (w), 1496 (w), 1449 (m), 1369 (w), 1246 (m), 1192 (w), 1088 (w), 1028 (m), 971 (w), 913 (w), 844 (w), 747 (m), 700 (m), 491 (w) cm<sup>-1</sup>.

### (*Z*)-2-(1-Cyclohexyl-4-fluoro-7-phenylhept-3-en-2-yl)malononitrile (**138b**)



Trifluoroacetate <b>73b</b> [386.43]	1.00 eq	259 μmol	100 mg
[Ir(COD)Cl] <sub>2</sub> [671.70]	0.05 eq	12.9 μmol	8.69 mg

## Experimenteller Teil

( <i>S</i> )-CARREIRA-Ligand ( <b>48</b> ) [507.52]	0.10 eq	25.9 $\mu\text{mol}$	13.1 mg
Malononitrile [66.06]	2.50 eq	323 $\mu\text{mol}$	21.4 mg
NaH [24.00]	2.50 eq	323 $\mu\text{mol}$	7.76 mg

(*Z*)-2-(1-Cyclohexyl-4-fluoro-7-phenylhept-3-en-2-yl)malononitrile (**138b**) was synthesised according to **GP IX** using  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  (4.35 mg, 6.47  $\mu\text{mol}$ , 0.05 eq), (*S*)-CARREIRA-Ligand (**48**, 6.57 mg, 12.9  $\mu\text{mol}$ , 0.10 eq), malononitrile (21.4, 323  $\mu\text{mol}$ , 2.50 eq), sodium hydride (7.76 mg, 323  $\mu\text{mol}$ , 2.50 eq) and trifluoroacetate **73b** (50.0 mg, 129  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) in anhydr. THF (3.00 mL). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 3 h. Purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 15:1  $\rightarrow$  5:1) provided dinitrile **138b** (6.00 mg, 17.7  $\mu\text{mol}$ , 14%, *Z/E* > 25:1) as colourless oil.

**TLC**  $R_f = 0.88$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 5:1).

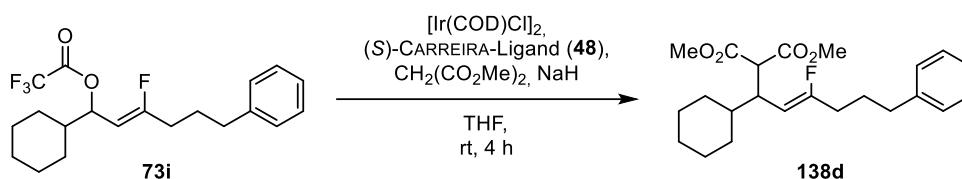
**<sup>1</sup>H-NMR** 500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 7.19–7.17 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 7.08–7.04 (m, 3H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 4.08 (dd,  $^3J = 35.0, 10.1$  Hz, 1H, CHCF), 2.97–2.91 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH), 2.40 (t,  $^3J = 7.6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>Arom</sub>), 2.37 (d,  $^3J = 5.1$  Hz, 1H, CH(CN)<sub>2</sub>), 1.85–1.78 (m, 2H, CFCH<sub>2</sub>), 1.67–1.50 (m, 6H,  $H_{\text{Cy}}, H_{\text{Aliph}}$ ), 1.37–1.33 (m, 1H,  $H_{\text{Cy}}$ ), 1.15–0.97 (m, 6H,  $H_{\text{Cy}}, \text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ), 0.73–0.65 (m, 1H,  $H_{\text{Cy}}$ ), 0.61–0.53 (m, 2H,  $H_{\text{Cy}}$ ).

**<sup>13</sup>C-NMR** 126 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 163.9 (d,  $^1J = 261.5$  Hz, CF), 141.6 ( $C_{\text{Arom}}$ ), 128.8 (2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 128.7 (2C,  $C_{\text{Arom}}$ ), 126.4 ( $C_{\text{Arom}}$ ), 112.5 (CN), 112.2 (CN), 102.8 (d,  $^2J = 14.1$  Hz, CHCF), 39.9 (CH<sub>Cy</sub>CH<sub>2</sub>), 35.0 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 34.9 (CH<sub>2</sub>C<sub>Arom</sub>), 33.9 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 33.9 (d,  $^3J = 4.6$  Hz, CH<sub>2</sub>CH), 32.0 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 31.2 (d,  $^2J = 26.5$  Hz, CFCH<sub>2</sub>), 28.5 (d,  $^4J = 2.4$  Hz, CH(CN)<sub>2</sub>), 27.7 ( $C_{\text{Aliph}}$ ), 26.6 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 26.4 ( $C_{\text{Cy}}$ ), 26.3 ( $C_{\text{Cy}}$ ).

**<sup>19</sup>F-NMR** 282 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -100.6 (CF).

**HRMS** EI+;  $m/z$  calc. for C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 338.21583, found: 338.21498.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu} = 3062$  (w), 3027 (w), 2922 (s), 2851 (m), 2254 (w), 1704 (m), 1603 (w), 1566 (w), 1496 (w), 1450 (m), 1365 (w), 1344 (w), 1312 (w), 1263 (w), 1226 (w), 1160 (w), 1135 (w), 1083 (w), 1029 (w), 1011 (w), 968 (w), 912 (w), 883 (w), 841 (w), 746 (m), 700 (s), 587 (w), 546 (s), 491 (w), 470 (w), 439 (w) cm<sup>-1</sup>.

**Dimethyl (Z)-2-(1-cyclohexyl-3-fluoro-6-phenylhex-2-en-1-yl)malonate (138d)**


Trifluoroacetate <b>73i</b> [372.40]	1.00 eq	134 $\mu\text{mol}$	50.0 mg
$[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ [671.70]	0.05 eq	6.71 $\mu\text{mol}$	4.50 mg
(S)-CARREIRA-Ligand ( <b>48</b> ) [507.52]	0.10 eq	13.4 $\mu\text{mol}$	6.81 mg
Dimethylmalonate [132.12, $\rho = 1.15 \text{ g/cm}^3$ ]	2.50 eq	336 $\mu\text{mol}$	38.6 $\mu\text{L}$
NaH [24.00]	2.50 eq	336 $\mu\text{mol}$	8.06 mg

Dimethyl (Z)-2-(1-cyclohexyl-3-fluoro-6-phenylhex-2-en-1-yl)malonate (**138d**) was synthesised according to **GP IX** using  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  (4.50 mg, 6.71  $\mu\text{mol}$ , 0.05 eq), (S)-CARREIRA-Ligand (**48**, 6.81 mg, 13.4  $\mu\text{mol}$ , 0.10 eq), dimethylmalonate (38.6  $\mu\text{L}$ , 336  $\mu\text{mol}$ , 2.50 eq), sodium hydride (8.06 mg, 336  $\mu\text{mol}$ , 2.50 eq) and trifluoroacetate **73i** (50.0 mg, 134  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) in anhydr. THF (3.00 mL). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 4 h. Purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 15:1  $\rightarrow$  5:1) provided dimethyl (Z)-2-(1-cyclohexyl-3-fluoro-6-phenylhex-2-en-1-yl)malonate (**138d**, 29.5 mg, 75.5  $\mu\text{mol}$ , 56%, *Z/E* > 25:1) as colourless oil.

**TLC**  $R_f = 0.46$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 5:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 7.19–7.14 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 7.09–7.04 (m, 3H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 4.83 (dd,  $^3J = 36.7, 11.0 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CHCF}$ ), 3.80 (d,  $^3J = 7.3 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$ ), 3.48–3.25 (m, 7H,  $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 2.46 (t,  $^3J = 7.6 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 2.04–1.92 (m, 2H,  $\text{CFCH}_2$ ), 1.80–1.50 (m, 8H,  $H_{\text{Cy}}$ ,  $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ,  $H_{\text{Aliph}}$ ), 1.21–0.81 (m, 5H,  $H_{\text{Cy}}$ ).

**<sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 169.3 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 168.7 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 161.3 (d,  $^1J = 257.1 \text{ Hz}$ , CF), 142.1 ( $\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 128.8 (2C,  $\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 128.7 (2C,  $\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 126.2 ( $\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 104.2 (d,  $^2J = 13.8 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHCF}$ ), 53.9 (d,  $^4J = 1.9 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$ ), 52.0 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 51.8 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 40.8 ( $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}$ ), 40.0 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ), 35.0 ( $\text{CH}_2\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 31.8 (d,  $^2J = 27.9 \text{ Hz}$ ,  $\text{CFCH}_2$ ), 31.6 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ), 29.9 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ), 28.4 ( $\text{C}_{\text{Aliph}}$ ), 26.7 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ), 26.6 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ), 26.6 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ).

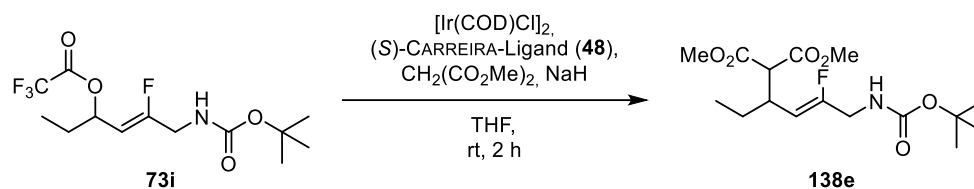
## Experimenteller Teil

**<sup>19</sup>F-NMR** 282 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -106.2 (CF).

**HRMS** ESI+;  $m/z$  calc. for C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>FO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 391.2279, found: 391.2280.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 3026 (w), 2926 (m), 2852 (w), 1736 (s), 1704 (w), 1603 (w), 1496 (w), 1450 (w), 1435 (m), 1260 (w), 1196 (w), 1151 (s), 1111 (w), 1081 (w), 1028 (w), 976 (w), 889 (w), 843 (w), 747 (w), 701 (m), 611 (w), 563 (w), 493 (w) cm<sup>-1</sup>.

### Dimethyl (Z)-2-(6-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-5-fluorohex-4-en-3-yl)malonate (**138e**)



Trifluoroacetate <b>73i</b> [329.29]	1.00 eq	152 $\mu\text{mol}$	50.0 mg
[Ir(COD)Cl] <sub>2</sub> [671.70]	0.05 eq	7.59 $\mu\text{mol}$	5.10 mg
(S)-CARREIRA-Ligand ( <b>48</b> ) [507.52]	0.10 eq	15.2 $\mu\text{mol}$	7.71 mg
Dimethylmalonate [132.12, $\rho = 1.15 \text{ g/cm}^3$ ]	2.50 eq	380 $\mu\text{mol}$	43.6 $\mu\text{L}$
NaH [24.00]	2.50 eq	380 $\mu\text{mol}$	9.11 mg

Dimethyl (Z)-2-(6-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-5-fluorohex-4-en-3-yl)malonate (**138e**) was synthesised according to **GP IX** using [Ir(COD)Cl]<sub>2</sub> (5.10 mg, 7.59  $\mu\text{mol}$ , 0.05 eq), (S)-CARREIRA-Ligand (**48**, 7.71 mg, 15.2  $\mu\text{mol}$ , 0.10 eq), dimethylmalonate (43.6  $\mu\text{L}$ , 380  $\mu\text{mol}$ , 2.50 eq), sodium hydride (9.11 mg, 380  $\mu\text{mol}$ , 2.50 eq) and trifluoroacetate **73i** (50.0 mg, 152  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) in anhydr. THF (3.00 mL). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 2 h. Purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 3:1  $\rightarrow$  1:1) provided dimethyl (Z)-2-(6-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-5-fluorohex-4-en-3-yl)malonate (**138e**, 37.0 mg, 107  $\mu\text{mol}$ , 70%, *Z/E* > 25:1) as colourless oil.

**TLC**  $R_f = 0.50$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 4.70 (dd, <sup>3</sup>*J* = 35.9, 9.7 Hz, 1H, CHCF), 4.17–4.15 (m, 1H, NH), 3.58–3.28 (m, 10H, CH<sub>2</sub>CH, CH(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>,

## Experimenteller Teil

$\text{CH}_2\text{NH}$ ), 1.59–1.51 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.39 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.32–1.18 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 0.82 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

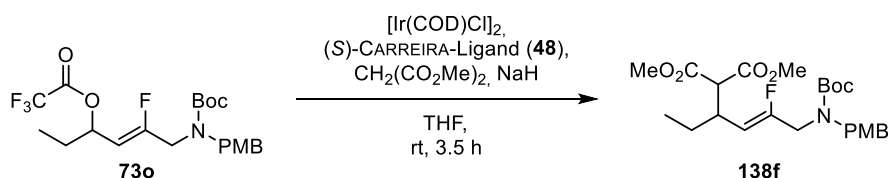
**$^{13}\text{C}$ -NMR** 126 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = 168.6 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 168.4 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 158.2 (d,  $^1J = 258.3$  Hz, CF), 155.3 (NCO), 106.6 (d,  $^2J = 12.2$  Hz,  $\text{CHCF}$ ), 79.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 56.3 ( $\text{C}(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$ ), 51.9 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 51.9 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 41.3 (d,  $^2J = 33.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 36.6 (d,  $^3J = 3.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 28.4 (3C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.2 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 11.9 ( $\text{CH}_3$ ).

**$^{19}\text{F}$ -NMR** 283 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = -113.8 (CF).

**HRMS** ESI+;  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{F}_1\text{NO}_6\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : 370.1636, found: 370.1646.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 3390 (w), 2966 (w), 2934 (w), 2877 (w), 1709 (s), 1511 (m), 1455 (w), 1436 (w), 1392 (w), 1366 (w), 1331 (w), 1246 (m), 1197 (w), 1156 (s), 1091 (w), 1047 (w), 1025 (w), 967 (w), 943 (w), 933 (w), 864 (m), 783 (w), 576 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

### Dimethyl (*Z*)-2-(6-((*tert*-butoxycarbonyl)(4-methoxybenzyl)amino)-5-fluorohex-4-en-3-yl)malonate (**138f**)



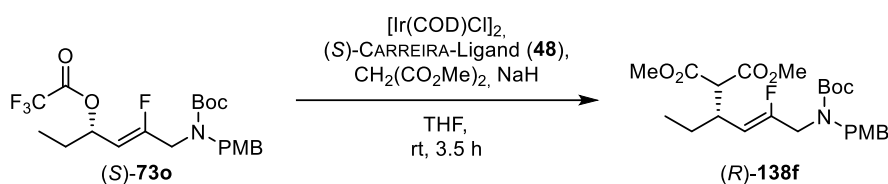
Trifluoroacetate <b>73o</b> [449.44]	1.00 eq	111 $\mu\text{mol}$	50.0 mg
$[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ [671.70]	0.05 eq	5.56 $\mu\text{mol}$	3.74 mg
( <i>S</i> )-CARREIRA-Ligand ( <b>48</b> ) [507.52]	0.10 eq	11.1 $\mu\text{mol}$	5.65 mg
Dimethylmalonate [132.12, $\rho = 1.15$ $\text{g}/\text{cm}^3$ ]	2.50 eq	278 $\mu\text{mol}$	32.0 $\mu\text{L}$
NaH [24.00]	2.50 eq	278 $\mu\text{mol}$	6.67 mg

Dimethyl (*Z*)-2-(6-((*tert*-butoxycarbonyl)(4-methoxybenzyl)amino)-5-fluorohex-4-en-3-yl)malonate (**138f**) was synthesised according to **GP IX** using  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  (3.74 mg, 5.56  $\mu\text{mol}$ , 0.05 eq), (*S*)-CARREIRA-Ligand (**48**, 5.65 mg, 11.1  $\mu\text{mol}$ , 0.10 eq), dimethylmalonate (32.0  $\mu\text{L}$ , 278  $\mu\text{mol}$ , 2.50 eq), sodium hydride (6.67 mg, 278  $\mu\text{mol}$ , 2.50 eq) and trifluoroacetate **73o**

## Experimenteller Teil

(50.0 mg, 111  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) in anhydr. THF (3.00 mL). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 3.5 h. Purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 5:1) provided dimethyl (*Z*)-2-(6-((*tert*-butoxycarbonyl)(4-methoxybenzyl)amino)-5-fluorohex-4-en-3-yl)malonate (**138f**, 31.0 mg, 66.3  $\mu\text{mol}$ , 60%, *Z/E* > 25:1) as yellow oil.

### Dimethyl (*R,Z*)-2-(6-((*tert*-butoxycarbonyl)(4-methoxybenzyl)amino)-5-fluorohex-4-en-3-yl)malonate ((*R*)-**138f**)



Trifluoroacetate ( <i>S</i> )- <b>73o</b> [449.44]	1.00 eq	111 $\mu\text{mol}$	50.0 mg
[Ir(COD)Cl] <sub>2</sub> [671.70]	0.05 eq	5.56 $\mu\text{mol}$	3.74 mg
( <i>S</i> )-CARREIRA-Ligand ( <b>48</b> ) [507.52]	0.10 eq	11.1 $\mu\text{mol}$	5.65 mg
Dimethylmalonate [132.12, $\rho = 1.15 \text{ g/cm}^3$ ]	2.50 eq	278 $\mu\text{mol}$	32.0 $\mu\text{L}$
NaH [24.00]	2.50 eq	278 $\mu\text{mol}$	6.67 mg

Dimethyl (*R,Z*)-2-(6-((*tert*-butoxycarbonyl)(4-methoxybenzyl)amino)-5-fluorohex-4-en-3-yl)malonate ((*R*)-**138f**) was synthesised according to **GP IX** using [Ir(COD)Cl]<sub>2</sub> (3.74 mg, 5.56  $\mu\text{mol}$ , 0.05 eq), (*S*)-CARREIRA-Ligand (**48**, 5.65 mg, 11.1  $\mu\text{mol}$ , 0.10 eq), dimethylmalonate (32.0  $\mu\text{L}$ , 278  $\mu\text{mol}$ , 2.50 eq), sodium hydride (6.67 mg, 278  $\mu\text{mol}$ , 2.50 eq) and trifluoroacetate (*S*)-**73o** (50.0 mg, 111  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) in anhydr. THF (3.00 mL). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 3.5 h. Purification by column chromatography (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 5:1) provided dimethyl (*R,Z*)-2-(6-((*tert*-butoxycarbonyl)(4-methoxybenzyl)amino)-5-fluorohex-4-en-3-yl)malonate ((*R*)-**138f**, 28.0 mg, 59.9  $\mu\text{mol}$ , 54%, *ee* = 98%, *Z/E* > 25:1) as yellow oil.

**TLC**  $R_f = 0.20$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 7.29–7.20 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 6.78 (bs, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 4.82–4.43 (m, 3H,  $\text{CHCF}$ ,  $\text{CH}_2\text{N}^*$ ), 4.16–3.68 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}_{\text{Arom}}^*$ ), 3.49–3.31 (m, 11H,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ,  $\text{CH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ), 1.58–1.44 (m, 10H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.31–1.26 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 0.82 (t,  $^3J = 7.4 \text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ).

## Experimenteller Teil

**<sup>13</sup>C-NMR** 126 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 168.7 (CO<sub>2</sub>Me), 168.4 (CO<sub>2</sub>Me), 159.7 (C<sub>Arom</sub>), 157.3 (d, <sup>1</sup>J = 260.6 Hz, CF), 155.5 (NCO), 130.4 (C<sub>Arom</sub>), 130.0 (C<sub>Arom</sub>), 129.2 (C<sub>Arom</sub>), 114.4 (2C, C<sub>Arom</sub>), 108.3 (d, <sup>3</sup>J = 67.9 Hz, CHCF), 79.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 56.3 (CH(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 54.8 (OCH<sub>3</sub>), 51.9 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 51.8 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 49.1 & 48.7 (CH<sub>2</sub>C<sub>Arom</sub><sup>\*</sup>), 46.0 (d, <sup>2</sup>J = 31.9 Hz, CH<sub>2</sub>N), 36.8 (CH<sub>2</sub>CH), 28.4 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.2 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 12.0 (CH<sub>3</sub>).

**<sup>19</sup>F-NMR:** 282 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -113.9 (CF).

**HRMS** ESI(+); *m/z* calc. for C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>FNO<sub>7</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 490.2212, found: 490.2207.

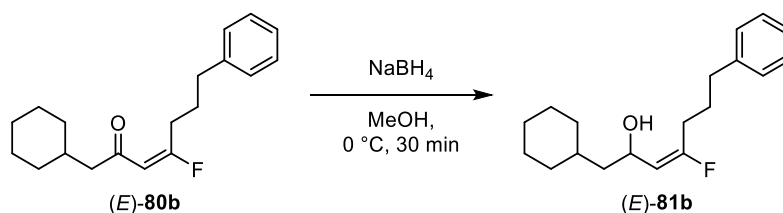
**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 2966 (w), 2840 (w), 1737 (m), 1693 (s), 1612 (w), 1586 (w), 1513 (m), 1456 (w), 1435 (w), 1409 (m), 1365 (w), 1238 (m), 1159 (s), 1121 (w), 1095 (w), 1035 (w), 967 (w), 879 (w), 844 (w), 816 (w), 774 (w), 718 (w), 632 (w), 593 (w), 544 (w), 512 (w) cm<sup>-1</sup>.

**s.r.:** [ $\alpha$ ]<sub>589</sub> = -4.6 (c = 0.4; ethyl acetate).

**HPLC** Chiralcel® OD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH 97:3, flow: 1.0 mL/min,  $\vartheta$  = 20 °C, *t*<sub>R</sub> = 8.84 ((*R*)-**138f**), 12.29 ((*S*)-**138f**).

\*Rotamers

### (*E*)-1-Cyclohexyl-4-fluoro-7-phenylhept-3-en-2-ol ((*E*)-**81b**)



( <i>E</i> )- $\beta$ -Fluoroenone ( <i>E</i> )- <b>80b</b> [288.41]	1.00 eq	1.25 mmol	359 mg
NaBH <sub>4</sub> [37.83]	1.50 eq	1.87 mmol	70.6 mg

NaBH<sub>4</sub> (56.5 mg, 1.49 mmol, 1.20 eq) was added slowly to a solution of (*E*)- $\beta$ -fluoroenone (*E*)-**80b** (359 mg, 1.25 mmol, 1.00 eq) in anhydrous MeOH (5.00 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min. Another portion of NaBH<sub>4</sub> (14.1 mg, 0.37 mmol, 0.30 eq) was added and the solution was stirred for further 30 min at 0 °C. Aqueous

## Experimenteller Teil

HCl-solution (2 M, 5.00 mL) was added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3x 5.00 mL). The combined organic phases were washed with a saturated NaHCO<sub>3</sub>-solution (5.00 mL) and brine (5.00 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure providing (*E*)-1-cyclohexyl-4-fluoro-7-phenylhept-3-en-2-ol ((*E*)-**81b**, 327 mg, 1.13 mmol, 90%) as colourless oil.

**TLC**  $R_f = 0.44$  (*n*-pentane/Et<sub>2</sub>O 5:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** 300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 7.19–7.13 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 7.10–7.02 (m, 3H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 5.11 (dd,  $^3J = 21.3, 9.5$  Hz, 1H,  $\text{CHCF}$ ), 4.09–4.04 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 2.46 (t,  $^3J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 2.11 (dt,  $^3J = 23.0, 7.3$  Hz, 2H,  $\text{CFCH}_2$ ), 1.86–1.55 (m, 7H,  $H_{\text{Cy}}$ ), 1.46–1.30 (m, 2H,  $H_{\text{Aliph}}$ ), 1.25–1.07 (m, 4H,  $H_{\text{Cy}}$ ,  $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ), 0.88–0.71 (m, 3H,  $H_{\text{Cy}}$ ,  $\text{OH}$ ).

**<sup>13</sup>C-NMR** 75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = 160.0 (d,  $^1J = 253.7$  Hz,  $\text{CF}$ ), 141.8 ( $\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 128.7 (2C,  $\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 128.7 (2C,  $\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 126.3 ( $\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 111.2 (d,  $^2J = 19.0$  Hz,  $\text{CHCF}$ ), 65.3 (d,  $^3J = 12.8$  Hz,  $\text{CHOH}$ ), 46.4 (d,  $^4J = 1.7$  Hz,  $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ), 35.3 ( $\text{CH}_2\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 34.3 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ), 34.1 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ), 33.5 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ), 28.2 (d,  $^2J = 27.8$  Hz,  $\text{CFCH}_2$ ), 28.3 ( $\text{C}_{\text{Aliph}}$ ), 26.9 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ), 26.7 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ), 26.6 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ).

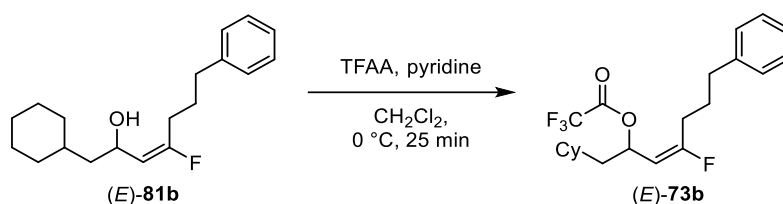
**<sup>19</sup>F-NMR** 282 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  (ppm) = -101.5 ( $\text{CF}$ ).

**HRMS** APCI+;  $m/z$  calc. for C<sub>19</sub>H<sub>25</sub> [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>: 253.1951, found: 253.1957.

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu} = 3343$  (w), 3063 (w), 3027 (w), 2921 (s), 2850 (m), 1695 (m), 1603 (w), 1496 (w), 1449 (m), 1365 (w), 1265 (w), 1207 (w), 1182 (w), 1114 (w), 1080 (w), 1058 (w), 1020 (w), 977 (s), 917 (w), 884 (w), 853 (w), 798 (w), 746 (m), 698 (s), 623 (w), 589 (w), 562 (w), 491 (w) cm<sup>-1</sup>.

## Experimenteller Teil

### (*E*)-1-Cyclohexyl-4-fluoro-7-phenylhept-3-en-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate ((*E*)-73b)



<i>(E)</i> -Allylic alcohol ( <i>E</i> )-81b [290.42]	1.00 eq	1.03 mmol	299 mg
TFAA [210.03, $\rho = 1.51\text{ g/cm}^3$ ]	2.50 eq	2.57 mmol	358 $\mu\text{L}$
Pyridine [79.10, $\rho = 0.98\text{ g/cm}^3$ ]	5.00 eq	5.20 mmol	416 $\mu\text{L}$

(*E*)-1-Cyclohexyl-4-fluoro-7-phenylhept-3-en-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate ((*E*)-73b) was synthesised according to **GP VI** using (*E*)-allylic alcohol (*E*)-81b (299 mg, 1.03 mmol, 1.00 eq), TFAA (358  $\mu\text{L}$ , 2.57 mmol, 2.50 eq) and pyridine (416  $\mu\text{L}$ , 5.20 mmol, 5.00 eq) in anhydr.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.00 mL). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 25 min. Filtration over silica (*n*-pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  10:1) provided (*E*)-1-cyclohexyl-4-fluoro-7-phenylhept-3-en-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate ((*E*)-73b, 260 mg, 0.67 mmol, 65%) as yellowish oil.

**TLC**  $R_f = 0.88$  (*n*-pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  10:1).

**$^1\text{H-NMR}$**  300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = 7.16–7.12 (m, 2H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 7.08–6.95 (m, 3H,  $H_{\text{Arom}}$ ), 5.52–5.43 (m, 1H,  $\text{CHOCO}$ ), 4.93 (dd,  $^3J = 19.1, 10.2\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CHCF}$ ), 2.41 (t,  $^3J = 7.8\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 2.35–2.15 (m, 1H,  $\text{CFCH}_2$ ), 1.83–1.36 (m, 8H,  $H_{\text{Cy}}$ ,  $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ,  $\text{CFCH}_2$ ,  $H_{\text{Aliph}}$ ), 1.19–0.96 (m, 5H,  $H_{\text{Cy}}$ ,  $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ), 0.77–0.60 (m, 2H,  $H_{\text{Cy}}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = 166.3 (d,  $^1J = 260.0\text{ Hz}$ , CF), 157.2 (d,  $^2J = 41.9\text{ Hz}$ ,  $\text{COCF}_3$ ), 141.5 ( $\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 128.8 (2C,  $\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 128.6 (2C,  $\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 126.4 ( $\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 115.4 (d,  $^1J = 286.2\text{ Hz}$ ,  $\text{CF}_3$ ), 105.0 (d,  $^2J = 26.0\text{ Hz}$ ,  $\text{CHCF}$ ), 74.2 (d,  $^3J = 15.4\text{ Hz}$ ,  $\text{CHOCO}$ ), 42.2 ( $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$ ), 35.4 ( $\text{CH}_2\text{C}_{\text{Arom}}$ ), 34.0 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ), 33.2 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ), 33.2 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ), 28.5 (d,  $^2J = 26.5\text{ Hz}$ ,  $\text{CFCH}_2$ ), 28.2 ( $\text{C}_{\text{Aliph}}$ ), 26.5 ( $\text{C}_{\text{Cy}}$ ), 26.2 (2C,  $\text{C}_{\text{Cy}}$ ).

**$^{19}\text{F-NMR}$**  282 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  (ppm) = -75.2 (3F,  $\text{CF}_3$ ), -94.5 (CF).

**HRMS** LIFDI+;  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{F}_4\text{O}_2$   $[\text{M}]^+$ : 386.18689, found: 386.18759.

## Experimenteller Teil

**FT-IR** Film;  $\tilde{\nu}$  = 3028 (w), 2925 (m), 2853 (w), 1779 (m), 1695 (w), 1604 (w), 1497 (w), 1451 (w), 1356 (w), 1218 (m), 1154 (s), 1030 (w), 974 (w), 948 (w), 906 (w), 873 (w), 810 (w), 776 (w), 747 (w), 734 (w), 699 (m), 566 (w), 495 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

## 7 Literaturverzeichnis

- [1] J. Wang, M. Sánchez-Roselló, J. L. Aceña, C. Del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432–2506.
- [2] A. Tressaud, in *Prog. Fluor. Sci.*, Elsevier, **2019**, S. 77–150.
- [3] P. Kirsch, *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity, Applications*, Wiley-VCH, **2013**.
- [4] D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308–319.
- [5] K. B. Wiberg, P. R. Rablen, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 614–625.
- [6] J. Mullay, K. D. Sen, C. K. Jørgensen, *Electronegativity*, **1987**.
- [7] J. K. Nagle, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4741–4747.
- [8] A. Bondi, *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 441–451.
- [9] S. B. Rosenblum, T. Huynh, A. Afonso, H. R. Davis, N. Yumibe, J. W. Clader, D. A. Burnett, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 973–980.
- [10] C. S. Burgey, K. A. Robinson, T. A. Lyle, P. E. J. Sanderson, S. D. Lewis, B. J. Lucas, J. A. Krueger, R. Singh, C. Miller-Stein, R. B. White, B. Wong, E. A. Lyle, P. D. Williams, C. A. Coburn, B. D. Dorsey, J. C. Barrow, M. T. Stranieri, M. A. Holahan, G. R. Sitko, J. J. Cook, D. R. McMasters, C. M. McDonough, W. M. Sanders, A. A. Wallace, F. C. Clayton, D. Bohn, Y. M. Leonard, T. J. Detwiler, J. J. Lynch, Y. Yan, Z. Chen, L. Kuo, S. J. Gardell, J. A. Shafer, J. P. Vacca, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 461–473.
- [11] C. S. Burgey, K. A. Robinson, T. A. Lyle, P. G. Nantermet, H. G. Selnick, R. C. A. Isaacs, S. D. Lewis, B. J. Lucas, J. A. Krueger, R. Singh, C. Miller-Stein, R. B. White, B. Wong, E. A. Lyle, M. T. Stranieri, J. J. Cook, D. R. McMasters, J. M. Pellicore, S. Pal, A. A. Wallace, F. C. Clayton, D. Bohn, D. C. Welsh, J. J. Lynch, Y. Yan, Z. Chen, L. Kuo, S. J. Gardell, J. A. Shafer, J. P. Vacca, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1353–1357.
- [12] B. G. de la Torre, F. Albericio, *Molecules* **2019**, *24*, 809.
- [13] M. Inoue, Y. Sumii, N. Shibata, *ACS Omega* **2020**, *5*, 10633–10640.
- [14] B. E. Smart, *J. Fluor. Chem.* **2001**, *109*, 3–11.

- [15] J. Huang, K. Hedberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6909–6913.
- [16] C. R. S. Briggs, M. J. Allen, D. O'Hagan, D. J. Tozer, A. M. Z. Slawin, A. E. Goeta, J. A. K. Howard, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 732–740.
- [17] D. Cantacuzene, K. L. Kirk, D. H. McCulloh, C. R. Creveling, *Science* **1979**, *204*, 1217–1219.
- [18] D. J. Craik, D. P. Fairlie, S. Liras, D. Price, *Chem. Biol. Drug Des.* **2013**, *81*, 136–147.
- [19] M. Drouin, J. F. Paquin, *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 2637–2658.
- [20] A. Choudhary, R. T. Raines, *ChemBioChem* **2011**, *12*, 1801–1807.
- [21] I. Ojima, *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*, John Wiley And Sons, Chichester, UK, **2009**.
- [22] T. Taguchi, H. Yanai, in *Fluor. Med. Chem. Chem. Biol.*, John Wiley & Sons, Ltd, **2009**, S. 257–290.
- [23] T. Allmendinger, E. Felder, E. Hungarbühler, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7301–7304.
- [24] L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 597–599.
- [25] S. Sano, Y. Kuroda, K. Saito, Y. Ose, Y. Nagao, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11881–11890.
- [26] C. Calata, E. Pfund, T. Lequeux, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1398–1405.
- [27] C. Pierry, L. Zoute, P. Jubault, E. Pfund, T. Lequeux, D. Cahard, S. Couve-Bonnaire, X. Pannecoucke, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 264–266.
- [28] C. Pierry, S. Couve-Bonnaire, L. Guilhaudis, C. Neveu, A. Marotte, B. Lefranc, D. Cahard, I. Ségalas-Milazzo, J. Leprince, X. Pannecoucke, *ChemBioChem* **2013**, *14*, 1620–1633.
- [29] D. Guérin, I. Dez, A. C. Gaumont, X. Pannecoucke, S. Couve-Bonnaire, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3606–3609.
- [30] J. F. Nadon, K. Rochon, S. Grastilleur, G. Langlois, T. T. H. Dao, V. Blais, B. Guérin, L. Gendron, Y. L. Dory, *ACS Chem. Neurosci.* **2017**, *8*, 40–49.
- [31] D. Watanabe, M. Koura, A. Saito, H. Yanai, Y. Nakamura, M. Okada, A. Sato, T. Taguchi, *J. Fluor. Chem.* **2011**, *132*, 327–338.
- [32] J. F. Hartwig, M. J. Pouy, *Top. Organomet. Chem.* **2011**, *34*, 169–208.

## Literaturverzeichnis

- [33] J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 6, 4387–4388.
- [34] K. E. Atkins, W. E. Walker, R. M. Manyik, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 11, 3821–3824.
- [35] G. Hata, K. Takahashi, A. Miyake, *J. Chem. Soc. D Chem. Commun.* **1970**, 1392–1393.
- [36] B. M. Trost, P. E. Strege, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1649–1651.
- [37] W.-B. Liu, J.-B. Xia, S.-L. You, *Top. Organomet. Chem.* **2012**, 38, 155–208.
- [38] G. Poli, G. Prestat, F. Liron, C. Kammerer-Pentier, *Top. Organomet. Chem.* **2012**, 38, 1–64.
- [39] B. M. Trost, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5543–5545.
- [40] B. M. Trost, M. H. Hung, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 7757–7759.
- [41] H. Kurosawa, *J. Chem. Soc., Dalt. Trans.* **1979**, 939–943.
- [42] G. Consiglio, F. Morandini, O. Piccolo, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 112–114.
- [43] T. Cuvigny, M. Julia, *J. Organomet. Chem.* **1983**, 250, c21–c24.
- [44] G. Fouquet, M. Schlosser, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, 13, 82–83.
- [45] J. L. Roustan, J. Y. Mérour, F. Houlihan, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3721–3724.
- [46] S. W. Zhang, T. aki Mitsudo, T. Kondo, Y. Watanabe, *J. Organomet. Chem.* **1993**, 450, 197–207.
- [47] J. Tsuji, I. Minami, I. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5157–5160.
- [48] R. Takeuchi, M. Kashio, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 263–265.
- [49] I. Minami, I. Shimizu, J. Tsuji, *J. Organomet. Chem.* **1985**, 296, 269–280.
- [50] B. M. Trost, T. R. Verhoeven, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3215–3216.
- [51] B. W. H. Turnbull, P. A. Evans, *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 11463–11479.
- [52] U. Kazmaier, *Transition Metal Catalyzed Enantioselective Allylic Substitution in Organic Synthesis*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2012**.
- [53] N. Solin, K. J. Szabó, *Organometallics* **2001**, 20, 5464–5471.
- [54] J. Kleimark, P. O. Norrby, *Top. Organomet. Chem.* **2012**, 38, 65–94.
- [55] T. Takahashi, Y. Jinbo, K. Kitamura, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5921–5924.

## Literaturverzeichnis

- [56] C. Amatore, S. Gamez, A. Jutand, G. Meyer, M. Moreno-Mañas, L. Morral, R. Pleixats, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3372–3376.
- [57] K. L. Granberg, J. E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6858–6863.
- [58] P. S. Pregosin, R. Salzmann, *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *155*, 35–68.
- [59] G. R. Cook, H. Yu, S. Sankaranarayanan, P. S. Shanker, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5115–5120.
- [60] M. E. Krafft, M. C. Lucas, *Chem. Commun.* **2003**, *3*, 1232–1233.
- [61] M. E. Krafft, A. M. Wilson, Z. Fu, M. J. Procter, O. A. Dasse, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1748–1749.
- [62] M. P. T. Sjögren, S. Hansson, B. Åkermark, A. Vitagliano, *Organometallics* **1994**, *13*, 1963–1971.
- [63] B. Åkermark, S. Hansson, A. Vitagliano, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4587–4588.
- [64] M. P. T. Sjögren, S. Hansson, P. O. Norrby, B. Åkermark, M. E. Cucciolito, A. Vitagliano, *Organometallics* **1992**, *11*, 3954–3964.
- [65] U. Kazmaier, F. L. Zumpe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 802–804.
- [66] U. Kazmaier, D. Stolz, K. Krämer, F. L. Zumpe, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1322–1329.
- [67] R. J. Van Haaren, P. H. Keeven, L. A. Van der Veen, K. Goubitz, G. P. F. Van Strijdonck, H. Oevering, J. N. H. Reek, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. Van Leeuwen, *Inorganica Chim. Acta* **2002**, *327*, 108–115.
- [68] B. Åkermark, S. Hansson, B. Krakenberger, A. Vitagliano, K. Zetterberg, *Organometallics* **1984**, *3*, 679–682.
- [69] B. Åkermark, B. Krakenberger, S. Hansson, A. Vitagliano, *Organometallics* **1987**, *6*, 620–628.
- [70] G. J. Dawson, C. G. Frost, J. M. J. Williams, S. J. Coote, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3149–3150.
- [71] P. von Matt, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 566–568.
- [72] G. C. Lloyd-Jones, S. C. Stephen, M. Murray, C. P. Butts, Š. Vyskočil, P. Kočovský, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 4348–4357.

## Literaturverzeichnis

- [73] G. C. Lloyd-Jones, S. C. Stephen, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2539–2549.
- [74] P. Fristrup, M. Ahlquist, D. Tanner, P. O. Norrby, *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 12862–12867.
- [75] B. Goldfuss, U. Kazmaier, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6493–6496.
- [76] J. C. Fiaud, J. Y. Legros, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4840–4846.
- [77] R. Takeuchi, M. Kashio, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 263–265.
- [78] J. P. Janssen, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8025–8026.
- [79] T. Kanayama, K. Yoshida, H. Miyabe, Y. Takemoto, *Angew. Chem. - Int. Ed.* **2003**, *42*, 2054–2056.
- [80] Q. Cheng, H.-F. Tu, C. Zheng, J.-P. Qu, G. Helmchen, S.-L. You, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 1855–1969.
- [81] B. Bartels, C. García-Yebra, F. Rominger, G. Helmchen, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 2569–2586.
- [82] R. B. Bedford, S. Castillón, P. A. Chaloner, C. Claver, E. Fernandez, P. B. Hitchcock, A. Ruiz, *Organometallics* **1996**, *15*, 3990–3997.
- [83] S. T. Madrahimov, Q. Li, A. Sharma, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14968–14981.
- [84] S. T. Madrahimov, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8136–8147.
- [85] C. Welter, O. Koch, G. Lipowsky, G. Helmchen, *Chem. Commun.* **2004**, *4*, 896–897.
- [86] S. L. Rössler, D. A. Petrone, E. M. Carreira, *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 2657–2672.
- [87] J. F. Teichert, B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2486–2528.
- [88] B. L. Feringa, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 346–353.
- [89] J. Qu, G. Helmchen, *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 2539–2555.
- [90] S. E. Shockley, J. C. Hethcox, B. M. Stoltz, *Synlett* **2018**, *29*, 2481–2492.
- [91] C.-Y. Meng, X. Liang, K. Wei, Y.-R. Yang, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 840–843.
- [92] Y. Zheng, B. B. Yue, K. Wei, Y. R. Yang, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 8035–8038.
- [93] Y. Hayashi, S. Komiya, T. Yamamoto, A. Yamamoto, *Chem. Lett.* **1984**, *13*, 977–980.

- [94] J. Tsuji, I. Minami, I. Shimizu, *Chem. Lett.* **1984**, *13*, 1721–1724.
- [95] M. B. Thoke, Q. Kang, *Synth.* **2019**, *51*, 2585–2631.
- [96] D. N. Lawson, J. A. Osborn, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A Inorganic, Phys. Theor.* **1966**, *5654*, 1733–1736.
- [97] I. Tanaka, N. Jin-no, T. Kushida, N. Tsutsui, T. Ashida, H. Suzuki, H. Sakurai, Y. Morooka, T. Ikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 657–661.
- [98] P. A. Evans, J. D. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5581–5582.
- [99] S. B. Tang, X. Zhang, H. F. Tu, S. L. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 7737–7742.
- [100] W. Bin Xu, S. Ghorai, W. Huang, C. Li, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 4491–4496.
- [101] O. Pàmies, J. Margalef, S. Cañellas, J. James, E. Judge, P. J. Guiry, C. Moberg, J. E. Bäckvall, A. Pfaltz, M. A. Pericàs, M. Diéguez, *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 4373–4505.
- [102] J. Feng, M. Holmes, M. J. Krische, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 12564–12580.
- [103] J. Emerson-King, I. Prokes, A. B. Chaplin, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 6317–6319.
- [104] H. Plenio, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 650–655.
- [105] T. Ritter, M. W. Day, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11768–11769.
- [106] E. Comer, M. G. Organ, S. J. Hynes, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16087–16092.
- [107] A. E. Shilov, G. B. Shul’pin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879–2932.
- [108] Y. Lu, E. L. Goldstein, B. M. Stoltz, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5657–5660.
- [109] K. J. Schwarz, C. M. Pearson, G. A. Cintron-Rosado, P. Liu, T. N. Snaddon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 7800–7803.
- [110] M. Yamamoto, S. Hayashi, K. Isa, M. Kawatsura, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 700–703.
- [111] G. Shi, X. Huang, F.-J. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6305–6308.
- [112] T. Konno, A. Ikemoto, T. Ishihara, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8154–8163.
- [113] T. W. Butcher, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13125–13129.
- [114] L. Zygalski, *Dissertation*, Philipps-Universität Marburg, **2020**.
- [115] L. Zygalski, C. Middel, K. Harms, U. Koert, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5071–5074.

- [116] C. Middel, *Masterarbeit*, Philipps-Universität Marburg, **2018**.
- [117] C. Middel, L. Zygalski, J. Meinecke, U. Koert, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 1028–1032.
- [118] H. A. Staab, *Angew. Chem.* **1956**, *68*, 754–754.
- [119] S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815–3818.
- [120] H. Meerwein, G. Hinz, P. Hofmann, E. Kroning, E. Pfeil, *J. für Prakt. Chemie* **1937**, *147*, 257–285.
- [121] A. Einhorn, F. Hollandt, M. V. A. Einhorn, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1898**, *301*, 95–115.
- [122] C. Schotten, *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1884**, *17*, 2544–2547.
- [123] E. Baumann, *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1886**, *19*, 3218–3222.
- [124] L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis - Negishi Cross Coupling*, Academic Press, **2005**.
- [125] Y. Zhu, K. Burgess, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 1623–1636.
- [126] J. Zhou, K. Burgess, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1129–1131.
- [127] F. Ozawa, H. Okamoto, S. Kawagishi, S. Yamamoto, T. Minami, M. Yoshifuji, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10968–10969.
- [128] P. G. M. Wuts, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5th Edition*, John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, New Jersey, **2014**.
- [129] W. G. Beyersbergen Van Henegouwen, R. M. Fieseler, F. P. J. T. Rutjes, H. Hiemstra, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8317–8325.
- [130] F. Chen, Y. Zhang, L. Yu, S. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 2022–2025.
- [131] V. M. Gutiérrez-García, G. Reyes-Rangel, O. Muñoz-Muñiz, E. Juaristi, *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 652–660.
- [132] V. M. Gutiérrez-García, G. Reyes-Rangel, O. Muñoz-Muñiz, E. Juaristi, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 4189–4199.
- [133] C. J. Hayes, D. M. Bradley, N. M. Thomson, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2661–2665.
- [134] M. Guldbrandt, T. N. Johansen, K. Frydenvang, H. Bräuner-Osborne, T. B. Stensbøl, B.

- Nielsen, R. Karla, F. Santi, P. Krogsgaard-Larsen, U. Madsen, *Chirality* **2002**, *14*, 351–363.
- [135] T. Kawase, Y. Nomura, T. Oida, *Tenside, Surfactants, Deterg.* **2015**, *52*, 386–395.
- [136] A. H. G. Siebum, W. S. Woo, J. Raap, J. Lugtenburg, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2905–2913.
- [137] K. Miwa, T. Aoyama, T. Shioiri, *Synlett* **1994**, *1994*, 107–108.
- [138] G. M. Dull, J. D. Schmitt, B. S. Bhatti, C. H. Miller, *Pharmaceutical compositions and methods for their use*, **2002**, US 20020058652 A1.
- [139] A. Temperini, A. Capperucci, A. Degl’Innocenti, R. Terlizzi, M. Tiecco, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4121–4124.
- [140] A. Ghorai, S. Reddy K, B. Achari, P. Chattopadhyay, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3196–3199.
- [141] J. Engel-Andreasen, I. Wellhöfer, K. Wich, C. A. Olsen, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11613–11619.
- [142] B. Rajagopal, Y. Y. Chen, C. C. Chen, X. Y. Liu, H. R. Wang, P. C. Lin, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1254–1264.
- [143] T. J. O’Connor, F. D. Toste, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 5947–5951.
- [144] F. Jiang, Y. Zhao, J. Hu, *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 625–629.
- [145] M. M. Boucher, M. H. Furigay, P. K. Quach, C. S. Brindle, *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 1394–1403.
- [146] G. B. Fields, *Curr. Protoc. Protein Sci.* **2001**, *26*, 18.1.1-18.1.9.
- [147] B. Merrifield, *Science* **1986**, *232*, 341–347.
- [148] I. Coin, M. Beyermann, M. Bienert, *Nat. Protoc.* **2007**, *2*, 3247–3256.
- [149] N. Yasuda, M. Palucki, J. M. Um, D. A. Conlon, B. M. Trost, *Process for preparing 3-hydroxymethyl-4-(aryl or heterocyclic)-cyclopentanones*, **2002**, US 2002/0016492 A1.
- [150] A. S. Goutierre, H. V. Trinh, P. Larini, R. Jazzar, O. Baudoin, *Organometallics* **2017**, *36*, 129–135.
- [151] B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395–422.

- [152] J. M. Brown, D. I. Hulmes, P. J. Guiry, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4493–4506.
- [153] W. C. Gao, J. J. Zhao, H. H. Chang, X. Li, Q. Liu, W. L. Wei, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 49329–49332.
- [154] M. Cook, R. Witherell, R. White, *Lett. Drug Des. Discov.* **2009**, *7*, 9–13.
- [155] B. M. Trost, K. Dogra, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7256–7257.
- [156] N. Maezaki, M. Yano, Y. Hirose, Y. Itoh, T. Tanaka, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10361–10378.
- [157] D. Steinhuebel, M. Palucki, I. W. Davies, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3282–3284.
- [158] N. Maezaki, Y. Hirose, T. Tanaka, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2177–2180.
- [159] E. Bernocchi, S. Cacchi, E. Morera, G. Ortar, *Synlett* **1992**, *1992*, 161–164.
- [160] J. B. Langlois, D. Emery, J. Mareda, A. Alexakis, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1062–1069.
- [161] N. Harrington-Frost, H. Leuser, M. I. Calaza, F. F. Kneisel, P. Knochel, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2111–2114.
- [162] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923–2925.
- [163] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, *29*, 2176–2179.
- [164] S. Ueno, R. Shimizu, R. Kuwano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4543–4545.
- [165] T. Niu, W. Zhang, D. Huang, C. Xu, H. Wang, Y. Hu, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4474–4477.
- [166] Y. Wang, Z. Zheng, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5316–5319.
- [167] R. Shintani, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2071–2073.
- [168] E. Moulin, C. Nevado, J. Gagnepain, G. Kelter, H. H. Fiebig, A. Fürstner, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6421–6428.
- [169] B. M. Partridge, S. P. Thomas, V. K. Aggarwal, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 10082–10088.
- [170] X. Liu, M. Y. Wang, S. Y. Wang, Q. Wang, L. N. He, *ChemSusChem* **2017**, *10*, 1210–1216.
- [171] B. Alcaide, P. Almendros, M. T. Quirós, I. Fernández, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 818–826.

## Literaturverzeichnis

- [172] M. Kim, K. Gajulapati, C. Kim, H. Y. Jung, J. Goo, K. Lee, N. Kaur, H. J. Kang, S. J. Chung, Y. Choi, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 11443–11445.
- [173] C. Drescher, M. Keller, O. Potterat, M. Hamburger, R. Brückner, *Org. Lett.* **2020**, 22, 2559–2563.
- [174] D. Bélanger, X. Tong, S. Soumaré, Y. L. Dory, Y. Zhao, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 4428–4436.
- [175] H. Nemoto, Y. Kubota, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1999**, 55, 4515–4516.
- [176] M. K. Ghorai, R. Talukdar, D. P. Tiwari, *Org. Lett.* **2014**, 16, 2204–2207.
- [177] A. Thenappan, D. J. Burton, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 273–277.
- [178] C. Ni, L. Zhang, J. Hu, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3767–3771.
- [179] A. D. Melhado, M. Luparia, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12638–12639.
- [180] E. D. Gómez, H. Duddeck, *Magn. Reson. Chem.* **2009**, 47, 222–227.

## Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre, dass eine Promotion noch an keiner anderen Hochschule als der Philipps-Universität Marburg, Fachbereich Chemie, versucht wurde.

Ich versichere, dass ich meine vorgelegte Dissertation

**„Übergangsmetall-katalysierte Allylsubstitution fluorierter Olefine und Synthese von geschützten Dipeptidmimetika“**

selbst und ohne fremde Hilfe verfasst, nicht andere als die in ihr angegebenen Quellen oder Hilfsmittel benutzt, alle vollständig oder sinngemäß übernommenen Zitate als solche gekennzeichnet, sowie die Dissertation in der vorliegenden oder einer ähnlichen Form noch bei keiner anderen in- oder ausländischen Hochschule anlässlich eines Promotionsgesuchs oder zu anderen Prüfungszwecken eingereicht habe.

Frankfurt, den 12.09.2022

*Christoph Middel*