

**Synthese hochsubstituierter Pyrrolidine
aus α -Aminonitrilen
und α -(Alkylidenamino)-nitrilen**

Dissertation zur Erlangung des Grades
„Doktor der Naturwissenschaften“
am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Nino Meyer

geboren in München

Mainz, 2006

Dekan:

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Tag der mündlichen Prüfung: 24. April 2006

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit
von Oktober 2002 bis März 2006
im Institut für Organische Chemie
der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz
unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. H. Kunz angefertigt.

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Pharmakologisch aktive Pyrrolidine und Pyrrole	1
1.2	Pyrrolidine als chirale Katalysatoren	3
1.3	Pyrrolidinsynthesen	6
1.4	Aminonitrile in der organischen Synthese	10
2	Zielsetzung	13
3	Allgemeiner Teil	15
3.1	Darstellung von Pyrrolidinen aus α -Aminonitrilen	15
3.1.1	Optimierung der Deprotonierung von α -Aminonitrilen und der Reduktion der intermediär gebildeten 2-Oxy-5-cyanopyrrolidine	16
3.1.2	Darstellung hochsubstituierter Pyrrolidine aus α -Aminonitrilen	25
3.2	Darstellung von Pyrrolidinen aus α -(Alkylidenamino)-nitrilen	31
3.2.1	Darstellung der α -(Alkylidenamino)-nitrile	32
3.2.2	Pyrrolidine aus α -(Alkylidenamino)-nitrilen	34
3.2.3	Stereoselektivität der Michael-Addition und Reduktion	36
3.3	Eigenschaften der dargestellten Pyrrolidine	36
3.3.1	Trennung	36
3.3.2	NMR-spektroskopische Analyse der diastereomeren Produkte	38
3.3.3	Biologische Prüfung	45
3.4	Darstellung polycyclischer Pyrrolidine	47
3.4.1	Darstellung von polycyclischen Verbindungen aus α -Aminonitrilen	47
3.4.2	Darstellung von polycyclischen Pyrrolidinen aus α -(Alkylidenamino)-nitrilen	59
3.5	Cyclische α -(Alkylidenamino)-nitrile	63
3.5.1	Darstellung der Cyanopyrroline	64
3.5.2	Darstellung von Pyrrolen aus cyclischen α -(Alkylidenamino)-nitrilen	69
3.5.3	Darstellung von Pyrrolizidinen	71
3.5.4	Darstellung von Pyrrolidinen	74
3.5.5	Versuche zur Darstellung des Tropinongrundgerüsts	75
3.5.6	Versuche zur Darstellung des Epibatidin-Grundgerüsts	76
3.5.7	Derivatisierung der Nitrilfunktion	78
3.6	Weitere Umsetzungen an α -Aminonitrilen	79

3.6.1	Alkylierung	79
3.6.2	1,2-Addition an Imine	80
4	Zusammenfassung	81
5	Experimenteller Teil	85
5.1	Allgemeine Arbeitstechniken und Messgeräte	85
5.2	Optimierungsversuche	89
5.3	Darstellung der α -Aminonitrile	95
5.4	Darstellung von Pyrrolidinen aus α -Aminonitrilen	102
5.5	Darstellung von α -(Alkylidenamino)-nitrilen	114
5.6	Darstellung von Pyrrolidinen aus α -(Alkylidenamino)-nitrilen	119
5.7	Darstellung von polycyclischen Pyrrolidinen aus α -Aminonitrilen	130
5.8	Darstellung von (\pm)-Crispin A und Analoga	138
5.9	Darstellung der Lamellarin-Analoga	147
5.10	Darstellung von polycyclischen Pyrrolidinen aus α -(Alkylidenamino)-nitrilen	149
5.11	Darstellung von Cyanopyrrolinen	153
5.12	Darstellung von Pyrrolen aus Cyanopyrrolinen	159
5.13	Darstellung von Pyrrolizidinen	159
5.14	Darstellung von Pyrrolidinen aus Cyanopyrrolinen	162
5.15	Derivatisierung der Nitrilfunktion	163
5.16	1,2-Addition an Imine	164
6	Literaturverzeichnis	165
7	Spektrenanhang	170

Abkürzungsverzeichnis

absol.	absolut
Ac	Acetyl-
Äq.	Äquivalente
Ar	Aryl-
Ausb.	Ausbeute
ber.	berechnet
br	Breit
Bu	Butyl-
COSY	Correlated Spectroscopy
d	Dublett
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DC	Dünnschichtchromatographie
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DIPEA	N-Ethyldiisopropylamin
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidon
DMSO	Dimethylsulfoxid
dr	diastereomeric ratio (Diastereomerenverhältniss)
ESI-MS	Electrospray Ionization Mass Spectrometry
FD-MS	Field Desorption Mass Spectrometry
gef.	Gefunden
gem	geminal
h	Stunde
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMPA	Hexamethylphosphoramid
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherenze
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
Hz	Hertz
i. Vak.	im Vakuum
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
L	Liter
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
<i>m</i>	Meta
M	Molarität
m	Multiplett
<i>m</i>	Masse
mAU	milli absorbance units
mc	zentriertes Multiplett
MD	Moleküldynamik

Me	Methyl
Me ₃ SiCl	Trimethylsilylchlorid
min.	Minute
Naph	Naphthyl-
nm	Nanometer
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOE	Nuclear Overhauser Enhancement
Nu	Nucleophil
<i>o</i>	ortho
<i>p</i>	para
Ph	Phenyl
PMB	4-Methoxybenzyl-
ppm	parts per million
q	Quartett
quant.	quantitativ
Raumtemp.	Raumtemperatur
R _f	Ratio of fronts (DC)
t _R	Retentionszeit (HPLC)
s	Singulett
SiMe ₃	Trimethylsilyl-
t	Triplett
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBD	1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene
<i>t</i> -BuLi	<i>tert</i> -Butyllithium
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIC	Total ion count (Gesamtionenstrom)
TOCSY	Total Correlation Spectroscopy
UV	Ultraviolett
vic	vicinal
Zers.	Zersetzung
δ	chemische Verschiebung

1 Einleitung

1.1 Pharmakologisch aktive Pyrrolidine und Pyrrole

Zu Beginn der 90er Jahre des vergangenen Jahrhunderts galt die kombinatorische Chemie als vielversprechende neue Forschungsstrategie in der pharmazeutischen Chemie. Man glaubte, aufgrund der großen Anzahl der durch kombinatorische Syntheseverfahren zugänglichen Verbindungen schnell neue Leitstrukturen für alle Indikationsgebiete finden zu können. Dies führte dazu, dass viele Programme zur Isolierung und Identifizierung neuer Wirkstoffe aus natürlichen Quellen eingestellt bzw. reduziert wurden. Die Hoffnungen, mit Hilfe kombinatorischer Substanzbibliotheken viele neue Wirkstoffmotive zu identifizieren, blieben weitgehend unerfüllt. Mittlerweile werden eher kleine Bibliotheken von Verbindungen mit möglichst großer struktureller Diversität zur Leitstrukturoptimierung hergestellt. Um neue Leitstrukturmotive aufzuspüren, konzentriert man sich oft auf Naturstoffe und bereits bekannte bioaktive Substanzen.^[1]

Viele substituierte Pyrrolidine zeigen eine hohe Affinität zu biologischen Makromolekülen wie zu Rezeptoren für Acetylcholin,^[2, 3] Dopamin^[4] und Serotonin,^[5, 6] oder zu Ionenkanälen,^[7-9] Transportproteinen^[10, 11] und Enzymen.^[12, 13] Daher ist eine synthetische Route zur Darstellung von Pyrrolidinen mit der Möglichkeit, alle fünf Ringatome variabel zu substituieren, von Interesse für die pharmazeutische Forschung.

In der Natur findet sich der Pyrrolidinring in Alkaloiden wie Nicotin oder Hygrin. Weiterhin sind viele polycyclische Alkaloidklassen wie die Pyrrolizidine, Indolizidine und Tropane bekannt, in denen der fünfgliedrige Heterocyclus vorhanden ist (Abbildung 1).

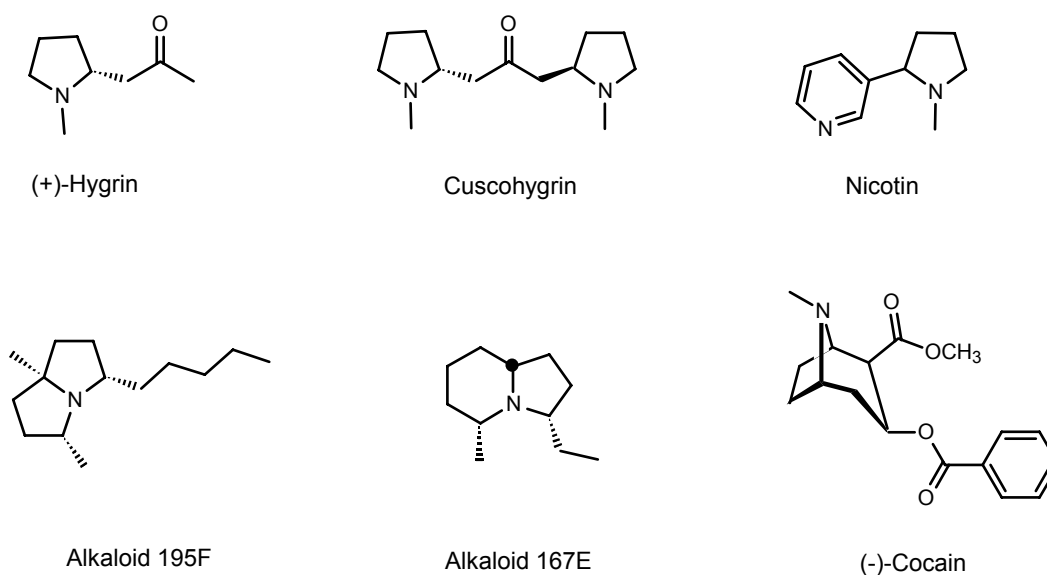


Abbildung 1. Pyrrolidinalkaloide und vom Pyrrolidin abgeleitete polycyclische Alkaloide

Darüber hinaus existiert eine Vielzahl von pharmakologisch wirksamen Synthetika, die den Pyrrolidinring enthalten (Abbildung 2).

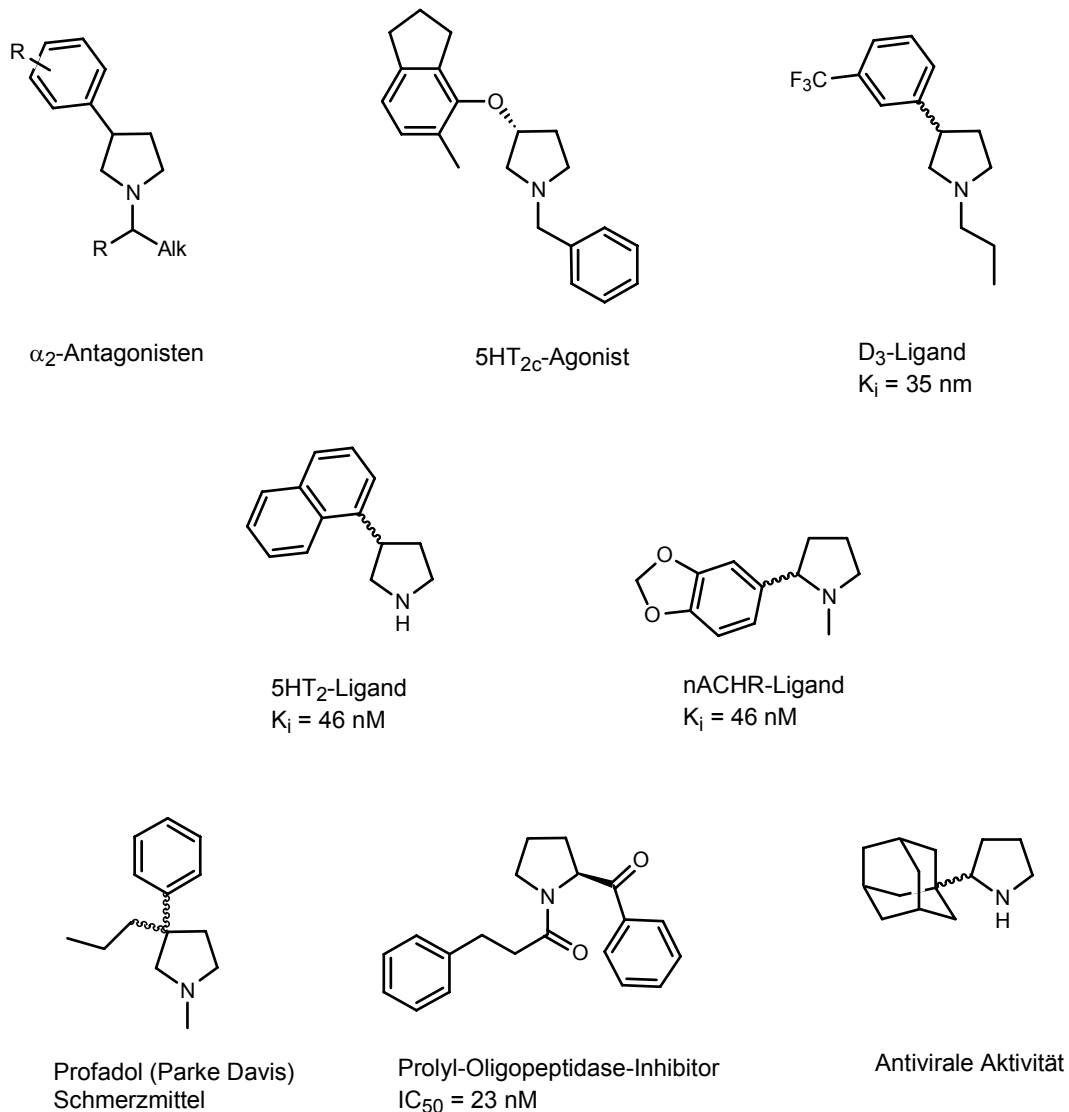


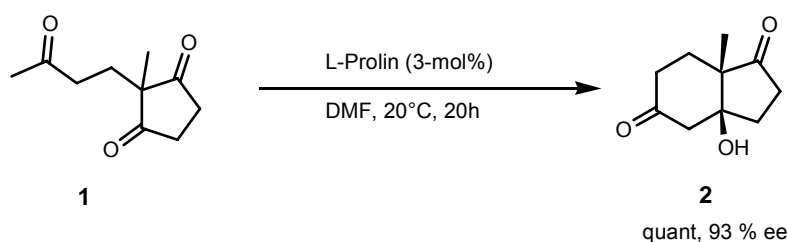
Abbildung 2. Vom Pyrrolidin abgeleitete biologisch aktive Substanzen

Bereits einfache Substanzen, die den Pyrrolidinring enthalten, zeigen hohe Affinität zu verschiedenen G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. 1,4-disubstituierte Pyrrolidine binden zum Beispiel an α_2 -,^[14] 5HT₂-,^[4] 5HT_{2c}-,^[15] oder D₃-Rezeptoren.^[4] In Analogie zum Nicotin sind Liganden nicotinischer Acetylcholin-Rezeptoren^[3] sowie Inhibitoren der Prolyl-Oligopeptidase^[12] und Schmerzmittel^[16] bekannt. Auch Verbindungen mit antiviraler Aktivität^[17] auf Basis des Pyrrolidinrings sind in der oberen Abbildung dargestellt. Die Verbindungen in Abbildung 2 verdeutlichen die vielfältigen Einsatzmöglichkeiten einfacher Pyrrolidine und die breite Verwendbarkeit dieses Strukturmotivs zur Darstellung pharmakologisch interessanter Substanzen für unterschiedliche Indikationsgebiete.

1.2 Pyrrolidine als chirale Katalysatoren

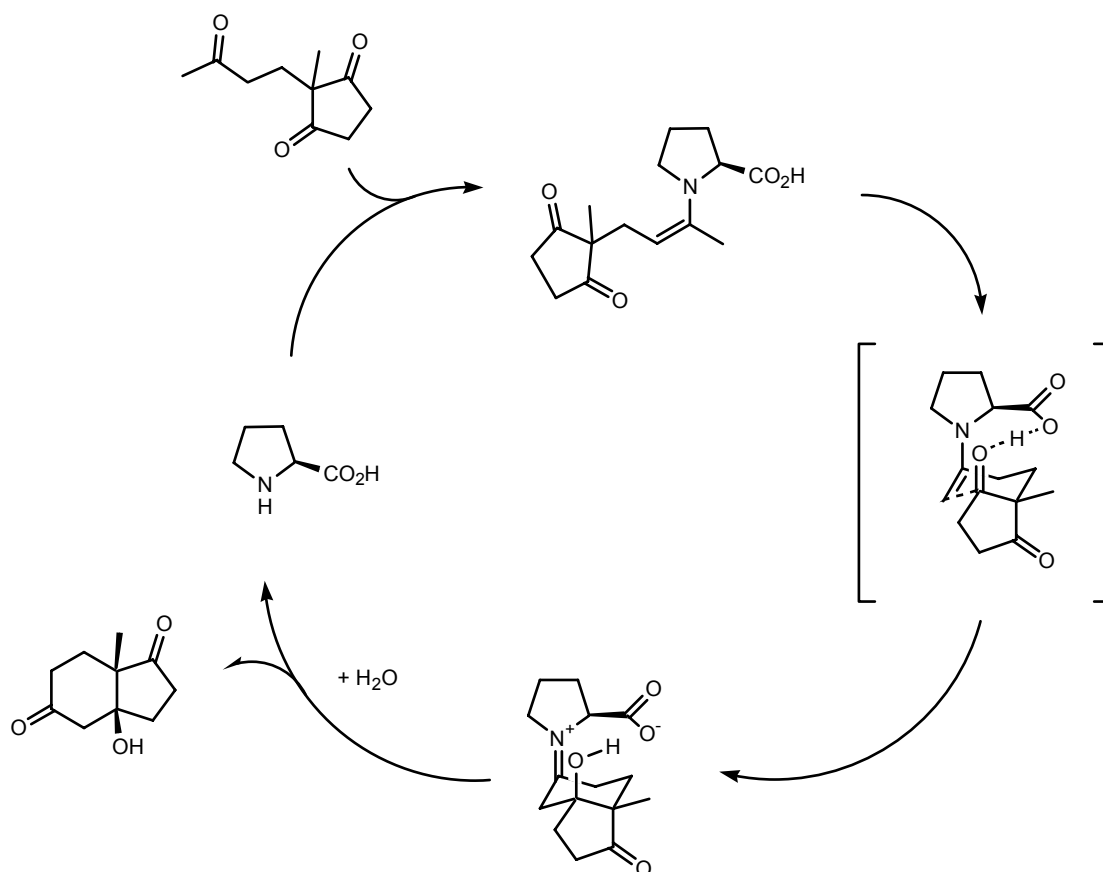
Neben vielfältigen pharmakologischen Wirkstoffen, die auf dem Pyrrolidingrundgerüst basieren, finden vom Prolin abgeleitete Strukturen als chirale Organokatalysatoren Anwendung in der asymmetrischen organischen Synthese. Der Vorteil der Organokatalyse gegenüber Metallkatalysatoren liegt vor allem in der leichten Handhabbarkeit, z. B. wegen der Stabilität gegen Luftsauerstoff und Wasser, und der geringen Toxizität der Verbindungen. Die Katalysatoren sind zudem vielseitiger verwendbar als Enzyme und tolerieren meist unterschiedliche Lösemittel.

Bereits Anfang der 70er Jahre wurde von Hajos und Parrish^[18] (Hoffmann La Roche) und von Eder, Sauer und Wiechert^[19] (Schering) unabhängig voneinander die Prolin-katalysierte stereoselektive intramolekulare Aldol-Reaktion erfunden. Beide Gruppen arbeiteten an der Synthese von Steroiden, in welcher Verbindung **1** zur Darstellung des Hajos-Wiechert-Ketons eine wichtige Rolle spielt (Schema 1).



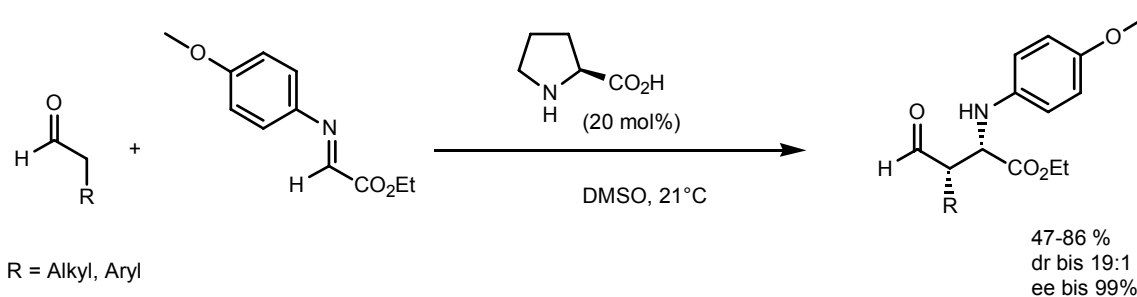
Schema 1. Die Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion

In Schema 2 ist der Katalysezyklus der Prolin-katalysierten enantioselectiven Aldolreaktion gezeigt: Im ersten Schritt bildet sich aus Prolin und dem Keton ein Enamin. Im zweiten Schritt wird die Aldehydkomponente über eine Wasserstoffbrücke an das gebildete Enamin koordiniert und der sesselförmiger Übergangszustand gebildet,^[20, 21] in dem nur die *si*-Seite des Ketons angegriffen werden kann und die absolute Konfiguration des quartären Stereozentrums festgelegt ist.



Schema 2. Der katalytische Zyklus der Prolin katalysierten enantioselektiven Aldolreaktion am Beispiel der Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion

Hohe Enantiomerenüberschüsse konnten zunächst nur in intramolekularen Reaktionen erreicht werden. Das Interesse an der der Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion und analogen Reaktionen stieg deutlich, als gezeigt werden konnte, dass intermolekulare Reaktionen ebenfalls mit hoher Stereoselektivität durchgeführt werden können.^[22] Neben den Aldolreaktionen können weitere Reaktionen mit chiralen sekundären Aminen wie Prolin katalysiert werden, unter anderem die Mannich-Reaktion^[23, 24] (Schema 3) und [4+2]-Cycloadditionen.^[25]



Schema 3. Beispiel einer Prolin-katalysierten Mannich-Reaktion^[26]

Prolin ist zwar als Katalysator für viele enantioselektive Reaktionen sehr gut geeignet, aber es ist nur in polaren Lösemitteln wie DMSO löslich. Bessere Löslichkeit in unpolaren Solventien kann durch Modifikation des Prolin-Katalysators erreicht werden.

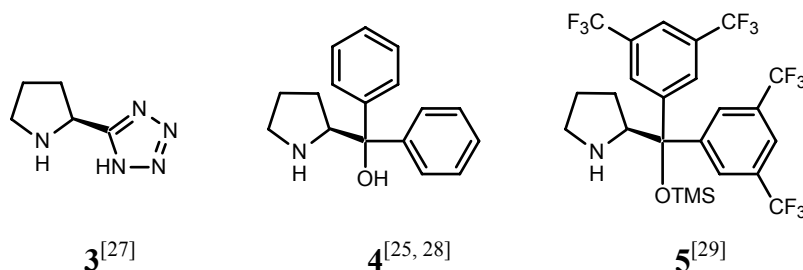
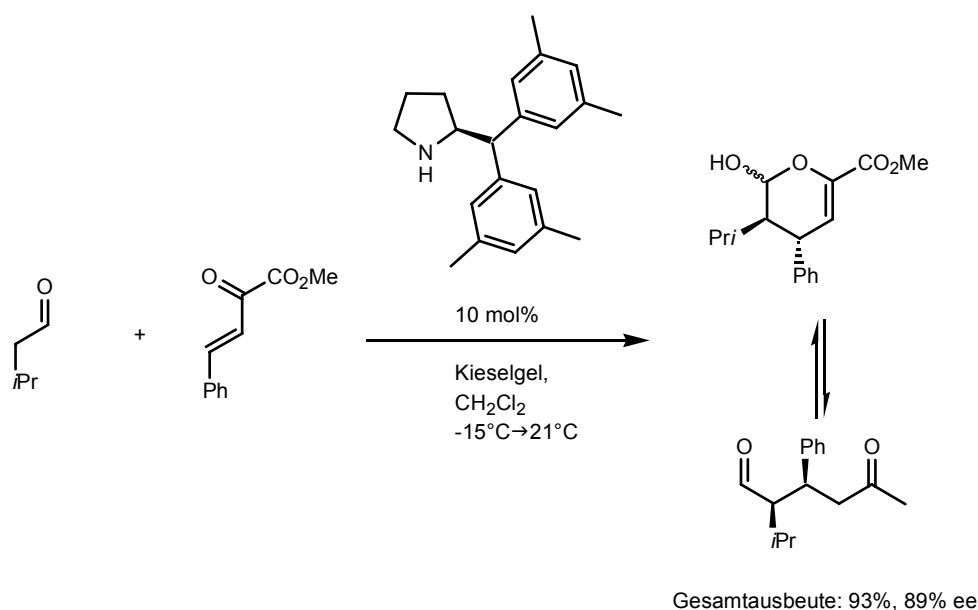


Abbildung 3. Beispiele für weitere Organokatalysatoren auf Prolinbasis

Wie in Schema 2 gezeigt, dient die Säurefunktion des Prolins zur Bildung einer Wasserstoffbrücke, zum einen, um die Carbonylfunktion zu aktivieren, zum anderen, um den sesselförmigen Übergangszustand zu stabilisieren. Um gleichzeitig die Löslichkeitseigenschaften des Katalysators zu verbessern und die chelatisierende Wirkung der Säurefunktion zu erhalten, kann die Säurefunktion durch einen Tetrazolrest ersetzt werden. Tetrazole werden in der medizinischen Chemie als Bioisostere für Carbonsäuren verwendet: die Löslichkeit der Substanzen werden verbessert, während die Eigenschaften der Säure erhalten bleiben. Dieser Ansatz wurde erfolgreich von Ley et al. in asymmetrischen Mannich-Reaktionen (analog zu Schema 3) verfolgt, die mit dem modifizierten Katalysator **3** auch in Dichlormethan durchgeführt werden können.^[27] Für eine erfolgreiche enantioselektive Katalyse wird die Säurefunktion des Prolins nicht unbedingt benötigt, auch Katalysator **4** zeigt in vielen Reaktionen gute Stereokontrolle, allerdings sind die Reaktionsgeschwindigkeiten niedrig. Dies wird auf die reversible Bildung eines Hemiaminals aus der Hydroxyfunktion und dem im Katalysecyclus intermediär entstehenden Iminiumion zurückgeführt (vergleiche Schema 2 unten). Um die Bildung des Hemiaminals zu vermeiden, kann die Hydroxyfunktion durch einen Trimethylsilylrest geschützt werden (Katalysator **5**, Abbildung 3), ohne dass die katalytische Wirkung beeinträchtigt wird. Von Jorgensen et al. wurde gezeigt, dass sich mit Verbindung **5** Reaktionen wie die α -Aminierung von Aldehyden oder die Mannich-Reaktion in gegenüber der Verwendung von Katalysator **4** erhöhten Reaktionsgeschwindigkeiten durchführen lassen. Die Enantioselektivitäten sind mit denen der von L-Prolin katalysierten Reaktionen vergleichbar.^[29] Auch Katalysatoren, die keine polare Gruppe tragen, können erfolgreich in enantioselektiven Reaktionen eingesetzt werden

(Schema 4). Sie katalysieren die meisten Reaktionen allerdings nur mit geringer Enantiomerenüberschüssen.

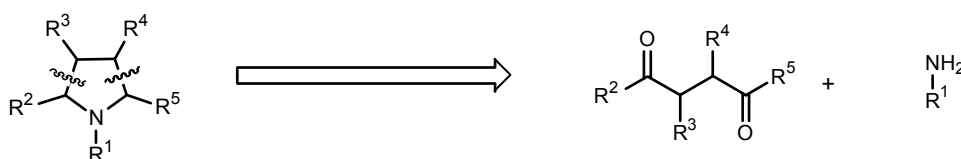


Schema 4. Katalysierte Hetero-Diels-Alder-Reaktion^[25]

1.3 Pyrrolidinsynthesen

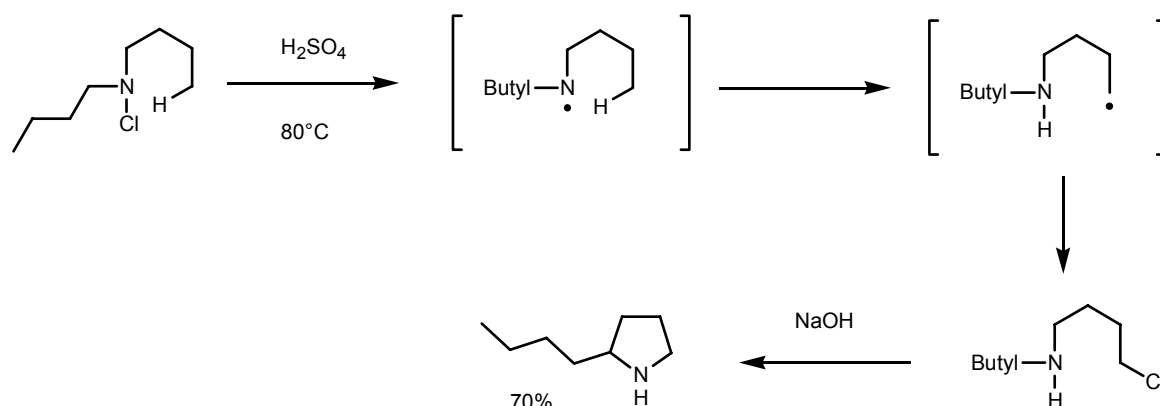
Es gibt verschiedene Methoden für den Aufbau des Pyrrolidingrundgerüsts. Eine Möglichkeit stellt die intramolekulare Addition eines Amins an eine Doppelbindung dar.^[30, 31] Durch Verwendung eines geeigneten Auxiliars sind auf diese Weise diastereo- bzw. enantioselektive Reaktionen möglich.^[32] Oft ist es allerdings schwierig, die Doppelbindung ausreichend zu aktivieren, und es können sich je nach eingesetztem Edukt neben den Pyrrolidinen auch Piperidine bilden.

Ein weiterer Ansatz zum Aufbau des fünfgliedrigen Ringes ist die doppelte reduktive Aminierung von Diketonen, welche auf einfachem Wege die Variation des Stickstoff-Substituenten zulässt.^[33]



Schema 5. Retrosynthetische Betrachtung der Darstellung von Pyrrolidinen aus Diketonen

Bei der Darstellung von Pyrrolidinen durch die Hofmann-Löffler-Freytag-Reaktion werden N-Chloramine eingesetzt. Durch Hitze oder Bestrahlung mit Licht wird durch homolytische Spaltung zunächst ein N-Radikal gebildet. Bei UV-Bestrahlung zur Aktivierung muss davon ausgegangen werden, dass sich das primäre Radikal nicht aus dem überwiegend vorliegenden Ammoniumsalz, sondern aus dem freien Amin bildet, da ersteres kaum Absorption in dem verwendeten Wellenlängenbereich zeigt. Das primär gebildete N-Radikal abstrahiert intramolekular das sterisch favorisierte γ -Wasserstoffatom. Durch intermolekulare Abstraktion eines Chloratoms von einem weiteren N-Chloramin bzw. N-Chlorammoniumsalz reagiert das so gebildete C-Radikal zum Alkylchlorid. Dieses Zwischenprodukt kann isoliert werden. In den meisten Fällen wird jedoch direkt alkalisch aufgearbeitet um das Pyrrolidin zu erhalten.^[34, 35]



Schema 6. Beispiel einer durch erhöhte Temperaturen initiierten Hofmann-Löffler-Freytag Reaktion^[36]

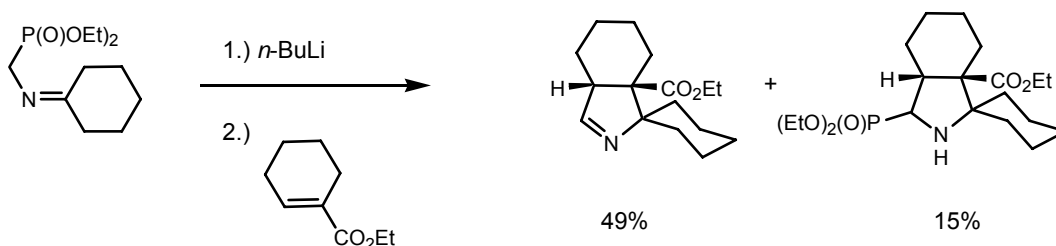
N-Chloramine können leicht aus den entsprechenden Aminen durch Umsetzung mit N-Chlorsuccinimid hergestellt werden. Aufgrund der harschen Bedingungen werden jedoch bei der Hofmann-Löffler-Freytag-Reaktion viele funktionelle Gruppen nicht toleriert.

Besonders häufig werden 1,3-dipolare Cycloadditionen zur Darstellung des fünfgliedrigen Ringgerüsts verwendet. Diese Methode bietet den Vorteil, dass die einzelnen Substituenten des Ringgerüsts leicht variiert werden können. Die 1,3-dipolare Cycloaddition wurde bereits 1963 von Huisgen zum Aufbau fünfgliedriger Heterocyclen systematisch beschrieben.^[37, 38] Zum Aufbau des Pyrrolidingerüsts werden Azaallylanionen oder Azomethinylide mit einem Olefin umgesetzt.

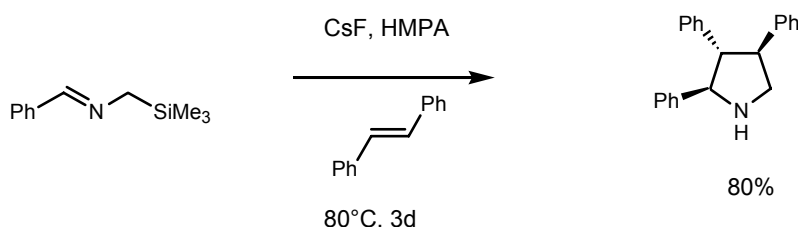
Sowohl die 1,3-Dipole, als auch die Dipolarophile sind in großer struktureller Vielfalt verfügbar und machen ein breites Spektrum an substituierten Pyrrolidinen zugänglich. Es handelt sich bei der 1,3-dipolaren Cycloaddition um einen konzertierten Prozess. Daher

verläuft die Reaktion meist mit guten Diastereoselektivitäten. Auch enantioselektive Varianten sind entwickelt worden.^[39, 40]

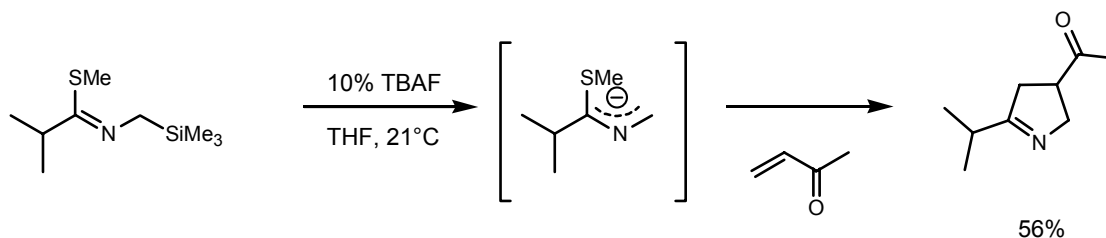
Stabilisierte 2-Azaallylanionen



Semistabilisierte 2-Azaallylanionen



nicht-stabilisierte 2-Azaallylanionen

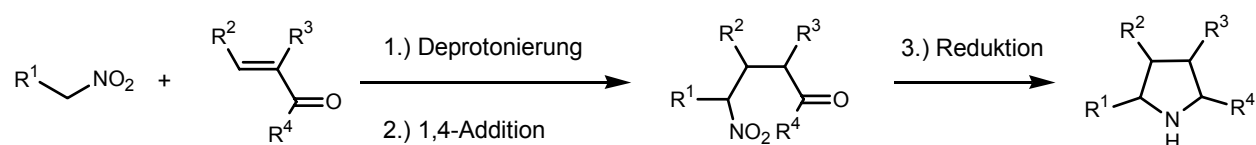


Schema 7. Beispiele für 1,3-Dipolare mit stabilisierten,^[41] semistabilisierten^[42] und nicht-stabilisierten 2-Azaallylanionen^[43]

Meist werden stabilisierte 1,3-Dipole zur Darstellung der fünfgliedrigen Heterocyclen eingesetzt, da deren Erzeugung und Handhabung einfacher ist, als im Fall der nicht-stabilisierten Dipole. Im Gegensatz zu den stabilisierten Dipolen wird im Fall der nicht-stabilisierten Dipole auf elektronenziehende Gruppen verzichtet. Sie werden zum Beispiel durch Desilylierung von N-Silylmethyl-substituierten Thioimidaten (Schema 7) oder durch Zinn-Lithium Austausch von 2-Azaallylstannanen erzeugt.^[43, 44] Stabilisierte 1,3-Dipole haben den Nachteil, dass sie nur mit Olefinen mit elektronenziehender Gruppe reagieren, die sich oft nur schwer aus den Zielmolekülen entfernen lassen.^[45] Um auf elektronenziehende Reste im

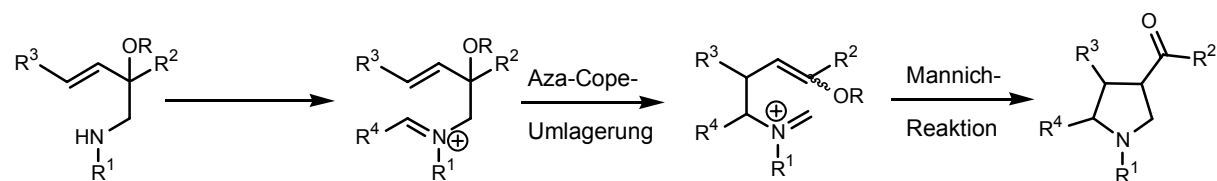
Olefin verzichten zu können, müssen semistabilisierte oder nicht-stabilisierte 1,3-Dipole verwendet werden (Schema 7).^[42, 46, 47]

Nitroalkane lassen sich bereits mit schwachen Basen deprotonieren und in einer 1,4-Addition an α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen addieren. Durch anschließende Reduktion der entstehenden γ -Nitroketone lassen sich so vierfachsubstituierte Pyrrolidine erhalten, die sich nachträglich am Stickstoffrest alkylieren lassen. Ein Nachteil des Verfahrens liegt in der Explosionsneigung der bei der Deprotonierung gebildeten Nitronat-Anionen.



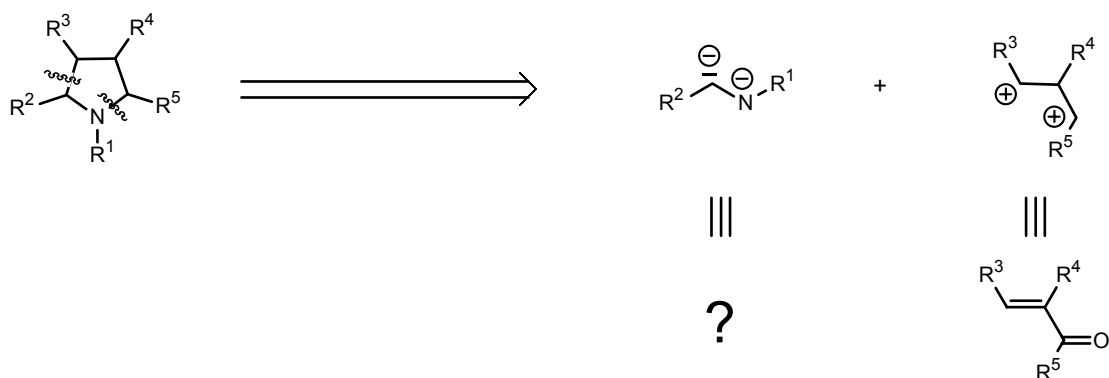
Schema 8. Darstellung von Pyrrolidinen aus Nitroalkanen

Ein weitere Darstellungsmöglichkeit liegt in der Aza-Cope-Mannich Sequenz.^[48, 49] Im ersten Schritt wird durch Kondensation eines Aldehyds an das sekundäre Amin ein Iminiumion gebildet. Durch Aza-Cope-Umlagerung und darauf folgende Mannich-Reaktion entstehen die Pyrrolidine.



Schema 9. Aza-Cope-Mannich Sequenz zur Darstellung von Pyrrolidinen^[48]

Neben den gezeigten Synthesemethoden kann der Pyrrolidinring auch durch Addition eines doppelt nucleophilen C-N-Fragments an ein doppelt elektrophiles C_3 -Fragment aufgebaut werden.



Schema 10. Retrosynthetische Betrachtung des Pyrrolidinringsystems

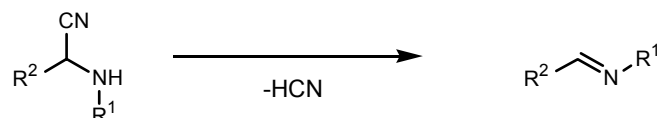
Als doppelt elektrophile C_3 -Fragmente können α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen verwendet werden, die sich leicht durch Aldolkondensation in unterschiedlichen Substitutionsmustern darstellen lassen. Das α -Zentrum von Aminen beziehungsweise Iminen hat normalerweise die Reaktivität eines Elektronenakzeptors. Um ein sowohl am Kohlenstoff als auch am Stickstoff nucleophiles C-N-Fragment zu erhalten, muss der α -Kohlenstoff umgepolt werden. Eine Möglichkeit der Umpolung ist in der Einführung einer aktivierenden Gruppe gegeben, die sich im Anschluss an die Reaktion wieder aus dem Produkt entfernen lassen sollte. Geeignet hierfür ist zum Beispiel die Nitrilfunktion: Aminonitrile sind leicht durch die Strecker-Reaktion aus einfachen Edukten darstellbar, und die aktivierende Gruppe sollte sich aus dem Produkt wieder reaktiv entfernen lassen.^[50]

1.4 Aminonitrile in der organischen Synthese

Die Umpolung von Carbonylverbindungen durch die Bildung von Cyanhydrinen findet sich in nahezu jedem Lehrbuch der Organischen Chemie. Auch die analoge Verwendung von deprotonierten N,N-Dialkyl- α -aminonitrilen als Acylanionen-Äquivalenten ist in der Literatur beschrieben.^[51-53] Die vinyloge Addition dieser Anionen an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen wurde zur Darstellung von 1,4-Dicarbonylverbindungen verwendet,^[54, 55] und ein Verfahren zur asymmetrischen Synthese dieser Verbindungen unter Verwendung chiraler α -Aminonitrile wurde ebenfalls beschrieben.^[56, 57]

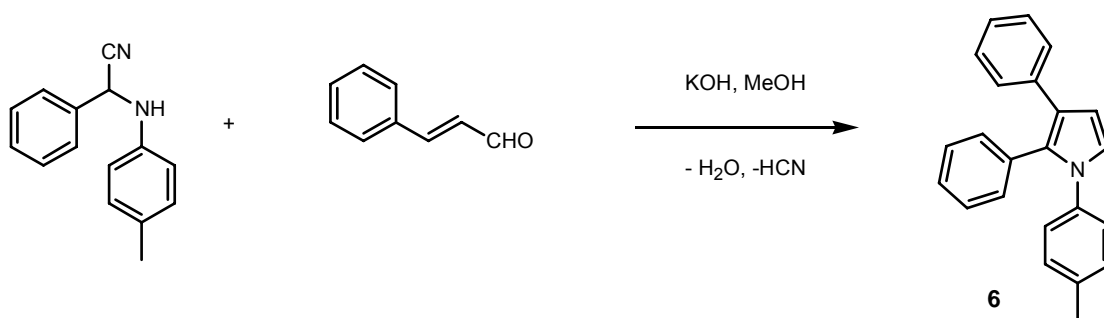
Im Prinzip sollten sich N-monosubstituierte α -Aminonitrile ebenso wie N,N-Dialkyl- α -aminonitrile zur vinylogen Addition an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen eignen. Allerdings sind in der Literatur nur einige wenige Beispiele für solche Reaktionen dokumentiert, die sich auf Strecker-Produkte aus aromatischen Aldehyden und Anilinen

beschränken.^[58-61] Dies ist verwunderlich, da die in einem solchen Addukt vorhandene sekundäre Aminstruktur von größerem synthetischem Wert ist als ein entsprechendes tertiäres Amin. So ist beispielsweise die direkte Cyclisierung des Zwischenproduktes zu fünfgliedrigen Stickstoffheterocyclen möglich. Allerdings besteht im Gegensatz zu den N-disubstituierten α -Aminonitrilen bei der Deprotonierung der N-monosubstituierten Aminonitrile die Gefahr der Retro-Strecker-Reaktion.^[62]



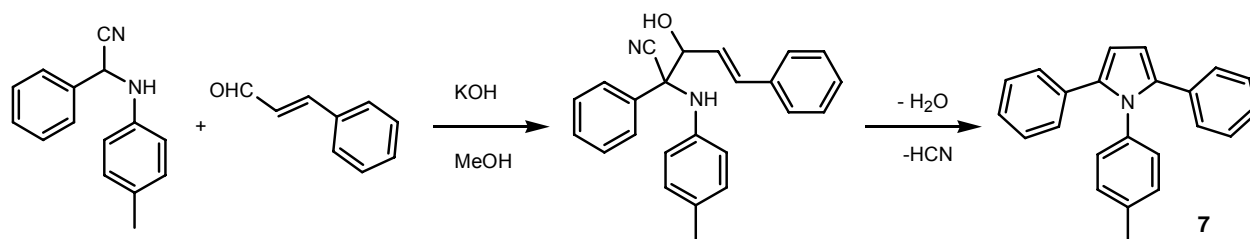
Schema 11. Retro-Strecker-Reaktion

Eine 1,4-Addition von N-monosubstituierten α -Aminonitrilen an α,β ungesättigte Verbindungen zur Darstellung von Pyrrolen ist bereits 1898 beschrieben worden. Von Miller und Plöchl konnten Zimtaldehyd mit monosubstituierten N-Aryl- α -aminonitrilen zu Pyrrolen umsetzen.^[58]



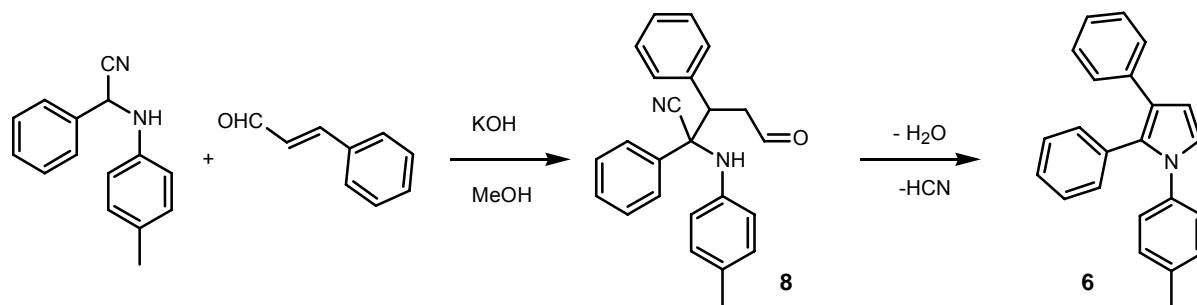
Schema 12. Von Miller-Plöchl-Pyrrolsynthese

Durch die Reaktion von α ,N-Diaryl- α -aminonitrilen mit Zimtaldehyd in methanolischer KOH-Lösung erhält man 1,2,3-triarylsubstituierte Pyrrole **6**. Zunächst nahmen von Miller und Plöchl an, dass es sich bei dem erhaltenen Produkt um das 1,2,5-trisubstituierte Pyrrol handele (Schema 13, Verbindung **7**). Ihrer Annahme zufolge sollte sich zunächst durch eine 1,2-Addition des Aminonitrils an Zimtaldehyd der entsprechende Alkohol bilden. Im darauf folgenden Reaktionsschritt sollte sich der fünfgliedrige Ring schließen und Wasser sowie Blausäure eliminiert werden.



Schema 13. Von von Miller und Plöchl vorgeschlagener Mechanismus

Der richtige Mechanismus und das tatsächlich entstehende Produkt wurde von Bodfors sowie von Treibs und Derra aufgeklärt.^[60, 61] Als Zwischenprodukte werden 2-Oxy-5-cyanopyrrolidine erhalten, die isoliert werden können.^[61]



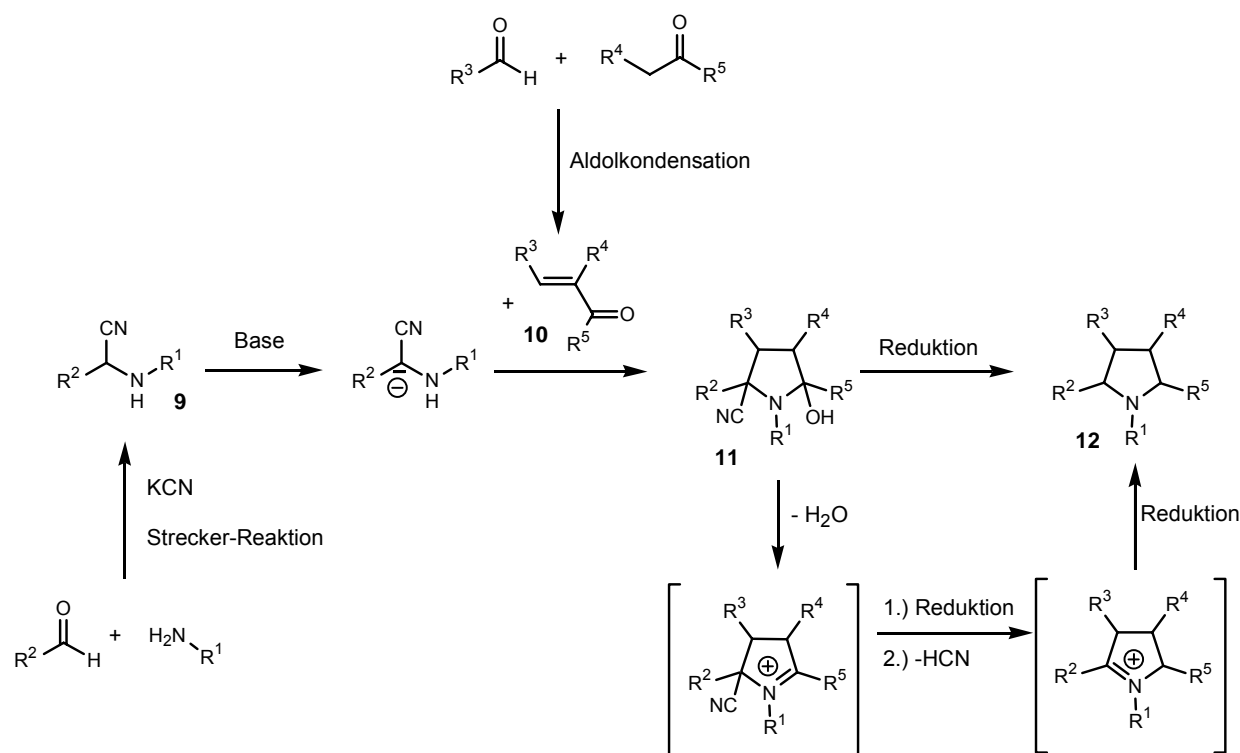
Schema 14. Tatsächlicher Reaktionsmechanismus der von Miller-Plöchl-Pyrrolythese

Sowohl von Miller und Plöchl als auch Bodfors bzw. Treibs und Derra konnten ausschließlich α,N -diarylsubstituierte Aminonitrile zur Reaktion bringen, daher war die Produktpalette auf α,N -arylsubstituierte Pyrrole beschränkt.

2 Zielsetzung

Eine Pyrrolidinsynthese ausgehend von N-monosubstituierten α -Aminonitrilen und α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen hätte mehrere Vorteile gegenüber den bisher beschriebenen Methoden. Die verwendeten Edukte sind leicht zugänglich: α -Aminonitrile lassen sich durch die Strecker-Reaktion aus Aminen und Aldehyden unter der Einwirkung von KCN leicht herstellen, und α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen können durch Aldolkondensation eines Aldehyds mit einem Aldehyd oder Keton synthetisiert werden. Alle Ausgangsmaterialien sind in großer struktureller Vielfalt erhältlich.

Wie auch die N,N-disubstituierten α -Aminonitrile, sollten sich die N-monosubstituierten Verbindungen leicht durch eine 1,4-Addition mit den Michael-Akzeptoren analog zur von Miller-Plöchl-Pyrrolsynthese umsetzen lassen. Durch Reduktion der Halbaminalfunktion und reduktive Entfernung der Nitrilfunktion wären hochsubstituierte Pyrrolidine mit unterschiedlichen Substitutionsmustern zugänglich.



Schema 15. Geplante Pyrrolidinsynthese

Aufgrund dieser Vorteile sollte im Rahmen dieser Arbeit die Pyrrolidinsynthese ausgehend von N-monosubstituierten α -Aminonitrilen untersucht werden. Da durch Eliminierung von

Wasser und Blausäure aus den intermediär entstehenden 2-Oxy-5-cyanopyrrolidinen **11** leicht Pyrrole gebildet werden können, sollen die Zwischenprodukte zunächst nicht isoliert, sondern direkt der Reduktion zum gewünschten Pyrrolidin unterworfen werden. Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen der Pyrrolidinsynthese sollen kleine Substanzbibliotheken synthetisiert und die Möglichkeiten zur Übertragung der Reaktion auf Naturstoffsynthesen getestet werden.

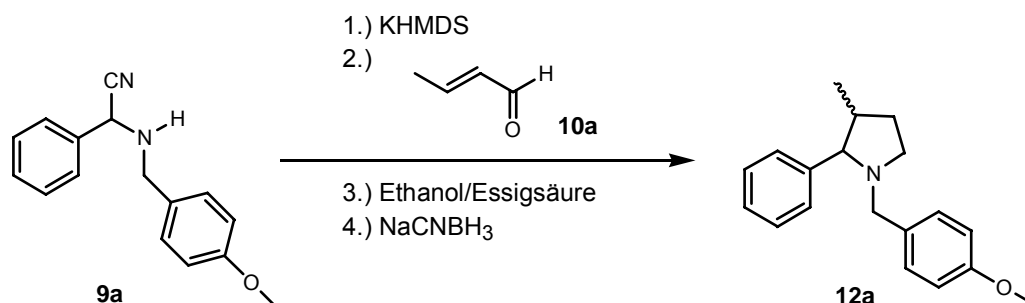
Die intermediär gebildeten 2-Oxy-5-cyanopyrrolidine **11** stellen doppelte Iminiumionenäquivalente dar, und könnten mit Nucleophilen in einer der Mannich-Reaktion analogen Weise weiter umgesetzt werden. Die Übertragung der optimierten Synthese auf die Darstellung polycyclischer Pyrrolidine, wie zum Beispiel den Tropinonen oder den Pyrrolizidinen, sollte ebenfalls untersucht werden.

3 Allgemeiner Teil

3.1 Darstellung von Pyrrolidinen aus α -Aminonitrilen

α -Aminonitrile spielen aufgrund ihrer breiten Einsetzbarkeit in der Organischen Chemie eine wichtige Rolle. Neben α -Aminosäuren, die durch die Hydrolyse der Nitrilfunktion gewonnen werden können, lassen sich Amine, Enamine und Carbonylverbindungen aus α -Aminonitrilen herstellen.^[63] Die Lithiierung von N,N-disubstituierten α -Aminonitrilen wird häufig angewendet. Die gebildeten Salze stellen Acylanionenäquivalente dar und können mit geeigneten Elektrophilen alkyliert, acyliert und in Michael-Additionen eingesetzt werden.^[53] Zu ihrer Deprotonierung werden starke Base, wie zum Beispiel LDA eingesetzt.

Um zu prüfen, ob eine Deprotonierung von N-monosubstituierten α -Aminonitrilen ebenfalls möglich ist, wurde Kaliumhexamethyldisilazid (KHMDs) eingesetzt. Wird die Base zu einer Lösung eines N-monosubstituierten α -Aryl- α -aminonitrils **9** in THF bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gegeben, verfärbt sich die Reaktionsmischung je nach Substitutionsmuster tief gelb, rot oder gar schwarz. Bereits an der Färbung lässt sich erkennen, dass eine Deprotonierung stattfindet. Da diese Färbung über einen längeren Zeitraum zu beobachten ist, kann daraus geschlossen werden, dass sich die verwendeten α -Aminonitrile unter den Reaktionsbedingungen nicht in einer Retro-Strecker-Reaktion zersetzen, zumal nach Aufarbeitung der Reaktionsmischungen keine Retro-Strecker-Produkte gefunden werden. Wie auch die Anionen der N,N-disubstituierten α -Aminonitrile, können die deprotonierten N-monosubstituierten α -Aminonitrile einer Michael-Addition unterworfen und durch Reduktion mit NaBH_3CN direkt zu den gewünschten Pyrrolidinen reduziert werden.



Schema 16. Darstellung der Pyrrolidine aus α -Aminonitrilen

Die in Schema 16 gezeigte Reaktion ist das erste Beispiel einer Pyrrolidinsynthese ausgehend von N-monosubstituierten α -Aminonitrilen.

3.1.1 Optimierung der Deprotonierung von α -Aminonitrilen und der Reduktion der intermediär gebildeten 2-Oxy-5-cyanopyrrolidine

Da zu diesem Zeitpunkt weder Reaktionsbedingungen zur quantitativen Deprotonierung von α -Aminonitrilen noch zur 1,4-Addition an N-monosubstituierte α -Aminonitrile beschrieben worden waren, sollten zunächst unterschiedliche Reaktionsbedingungen getestet werden. Die in Schema 16 gezeigte Synthese bietet viele Variationsmöglichkeiten. Allein für den ersten Reaktionsschritt (die Zugabe der Base) können, neben der verwendeten Base, Parameter wie die Zugabereihenfolge, Lösemittel, Reaktionstemperatur, Zugabegeschwindigkeit und die Reaktionsdauer variiert werden. Da die meisten dieser Parameter nur einen geringen Einfluss auf die Ausbeute und den Reaktionsverlauf haben dürften, wird die Optimierung auf folgende Reaktionsbedingungen beschränkt: die verwendete Base, das Löse- und Reduktionsmittel, sowie die Reaktionszeit. Als Modellreaktion wird die in Schema 16 dargestellte Reaktion zwischen (4-Methoxybenzylamino)-phenylacetonitril **9a** und Crotonaldehyd untersucht. Die Verwendung des Crotonaldehyds als α,β -ungesättigte Komponente ermöglicht es, während der Optimierung Einflüsse der Reaktionsparameter auf die Diastereoselektivität zu erkennen. Das Aminonitril **9a** wird aufgrund seiner Säurestabilität ausgesucht.* Die Ergebnisse der Reaktionen werden durch HPLC, HPLC-MS und Dünnschichtchromatographie ausgewertet.

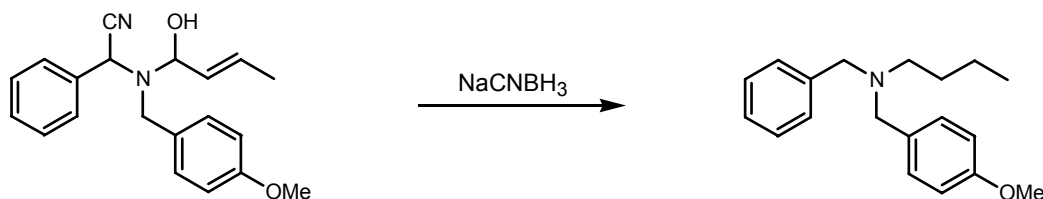
3.1.1.1 Optimierung der 1,4-Addition

Zuerst wird die Verwendung unterschiedlicher Basen untersucht. Die Auswahl der Basen beschränkt sich auf solche, die einen höheren pK_s -Wert als das verwendete Aminonitril haben. Neben KHMDS kommen unter anderem Lithiumhexamethyldisilazid (LHMDS), *tert*-Butyllithium (*t*-BuLi), Natriumhydrid und Lithiumdiisopropylamid (LDA) in Frage. Bei der Verwendung von KHMDS bilden sich neben Verbindung **12a** nur geringe Mengen an Verunreinigungen. Wird mit LHMDS deprotoniert, entsteht ein anderes Produkt. Das gewünschte Produkt kann nur in Spuren nachgewiesen werden. Die übrigen Basen führen

* Bei dem Versuch, Aminonitrile säulenchromatographisch zu reinigen, ist häufig erhebliche Zersetzung der gewünschten Produkte zu beobachten. Oft wird statt des gewünschten Produktes das Imin erhalten. Im Gegensatz zu vielen in dieser Arbeit verwendeten Aminonitrilen lässt sich (4-Methoxybenzylamino)-phenylacetonitril **9a** durch Säulenchromatographie an Kieselgel problemlos reinigen.

nicht zur Bildung des gewünschten Produktes. Es bildet sich jeweils ein unpolareres Produkt mit einem R_F -Wert von 0.57 (Ethylacetat : Cyclohexan 1:3).

Die Reaktion mit NaH wird mittels HPLC-MS-Spektroskopie untersucht. Demnach bildet sich als Hauptprodukt mit einer Masse von 284 Dalton ein 2 Dalton schwereres Molekül als das erwartete Pyrrolidin. NMR-Studien zeigen, dass es sich hierbei vermutlich um das Produkt einer reduktiven Aminierung handelt.



Schema 17. Produkt der Reaktion mit NaH

Durch Reaktion des nucleophilen Stickstoffs mit dem Aldehyd wird ein Halbaminal gebildet, das durch das Reduktionsmittel vollständig reduziert wird.

Der Reaktionsverlauf wird stark durch das verwendete Lösemittel beeinflusst, untersucht werden THF, Dichlormethan, Hexan, Ether und Toluol, sowie THF mit einem Zusatz von 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon (DMPU). Dünnschichtchromatographisch kann die Bildung des gewünschten Produktes nur bei Verwendung von THF, Dichlormethan und THF/DMPU nachgewiesen werden. THF ist aufgrund der geringeren Bildung von Nebenprodukten den beiden anderen Lösemitteln überlegen. In Hexan, Ether und Toluol bilden sich komplexe Gemische, in denen das gewünschte Produkt nicht oder nur in sehr kleinen Mengen vorhanden ist. Der Einfluss des Lösemittels lässt sich durch die Bildung unterschiedlich aggregierter Ionenpaare bei der Deprotonierung erklären.^[64]

Unter den so gefundenen optimalen Bedingungen wird geprüft, ob die Reaktionsdauer der 1,4-Addition im Modellsystem einen Einfluss auf die Reaktion hat. In der unteren Grafik ist die Auftragung des Produktintegrals (Summe aus beiden Diastereomeren) gegen die Zeit gezeigt.

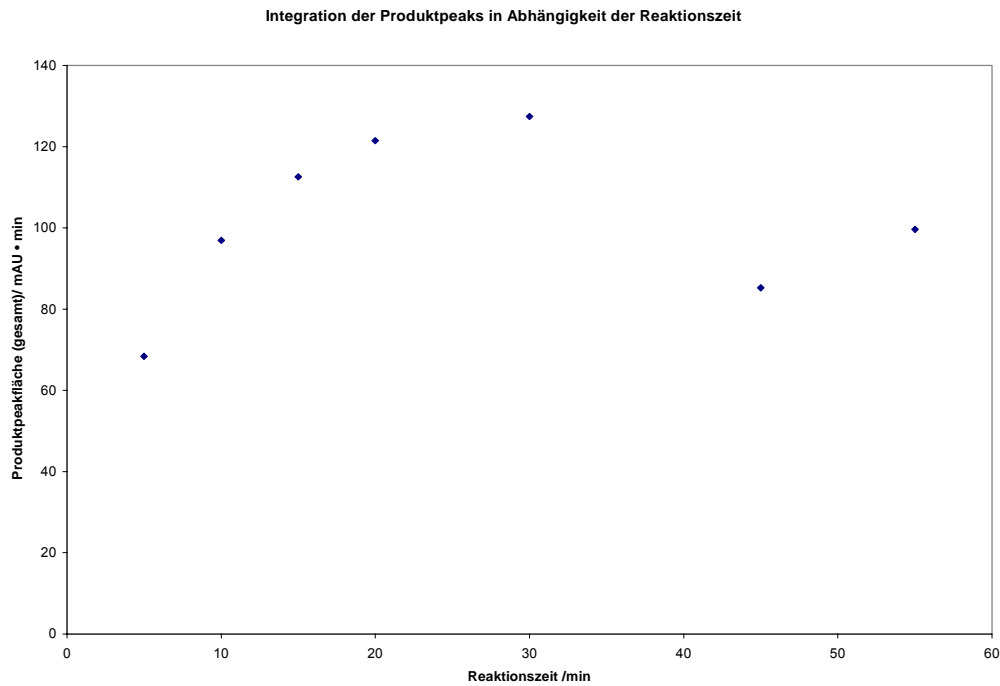


Abbildung 4. Durch HPLC ermittelte Produktausbeute in Abhängigkeit der Reaktionszeit

Die Abbildung zeigt, dass die Addition nach 30 min beendet ist. Längere Reaktionszeiten führen wieder zu einer Verminderung der Ausbeute. Um auszuschließen, dass dieser Effekt auf einen Fehler bei der Probennahme zurückzuführen ist, werden die prozentualen Anteile der Signalflächen zur Gesamtfläche gebildet. Während der prozentuale Anteil der Verunreinigungen in den ersten fünf Proben zwischen 9% und 11% liegt, steigt der prozentuale Verunreinigungsanteil in der Probe nach 55 min auf 20%. Die beiden vornehmlich gebildeten Nebenprodukte haben eine Masse von 352 Dalton (Abbildung 5).

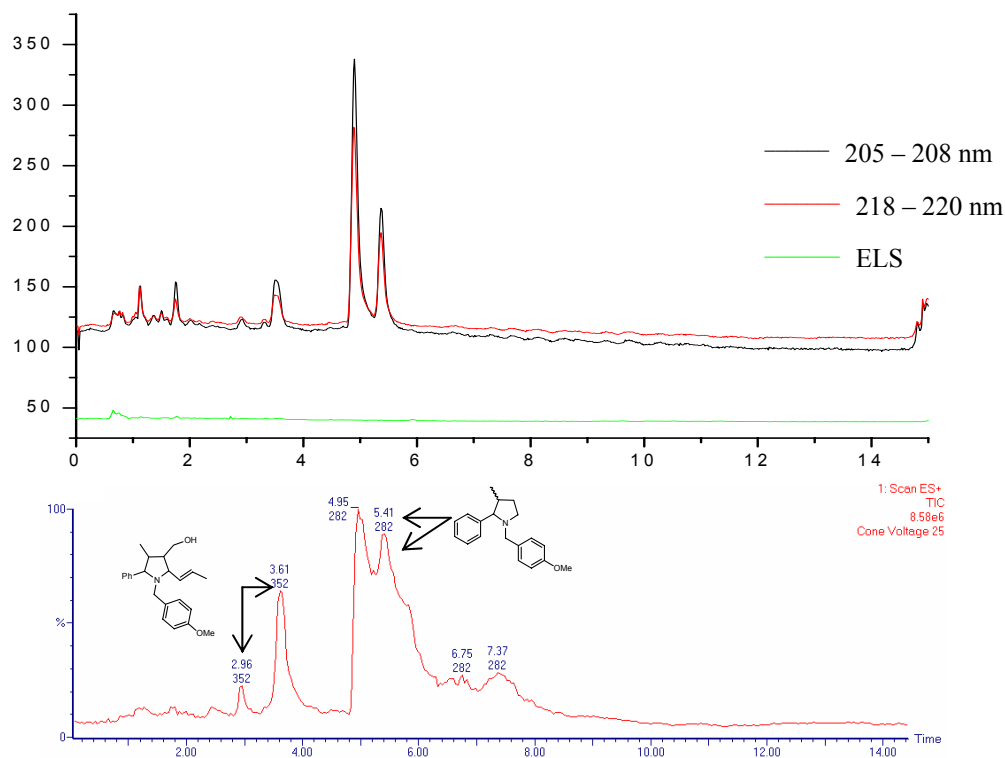
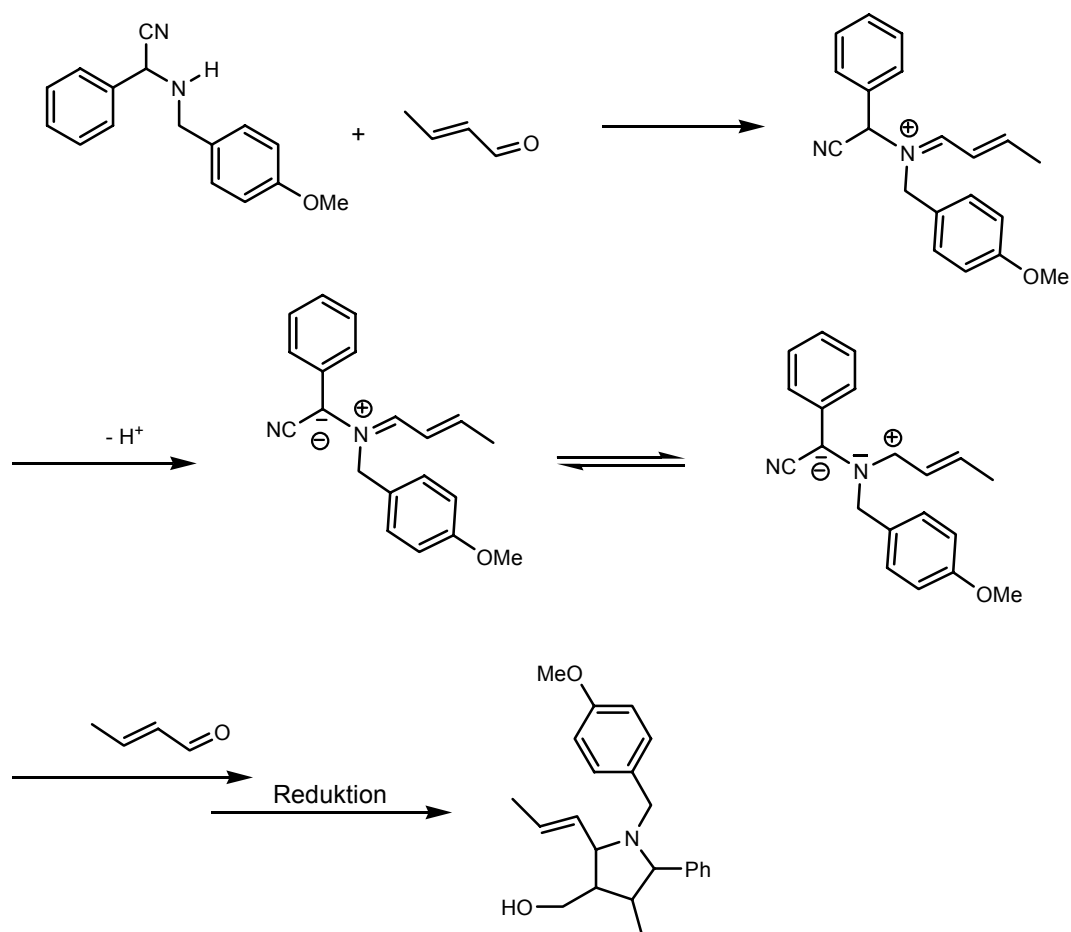


Abbildung 5. Oben: HPLC-Chromatogramm einer Produktmischung aus den Optimierungsversuchen; Unten: HPLC-MS-Spektrum (Angegeben ist die jeweilige Retentionszeit und der intensivste Massenpeak)

Ein solches Produkt kann nur durch die Addition zweier Aldehydäquivalente an ein Aminonitrilmolekül entstehen. Wie in der Literatur beschrieben, können durch Deprotonierung von *in situ* gebildeten Iminium-Ionen Azomethinylide erhalten werden, die sich an α,β -ungesättigte Aldehyde addieren lassen (siehe Schema 18, S. 20; Vergleiche auch Kapitel 1.3).^[65, 66]

Um die Bildung von Iminiumionen aus dem Aldehyd und dem Aminonitril zurückzudrängen, werden in den folgenden Versuchen statt 1.3 Äquivalenten des α,β -ungesättigten Aldehyds 1.1 Äquivalente verwendet. Aufgrund dieser Einschränkung erscheint die Übertragung der Reaktion auf die feste Phase nicht Erfolg versprechend: Bei Reaktionen an der festen Phase muss ein möglichst vollständiger Umsatz der angebotenen Edukte erreicht werden, da die Nebenprodukte am Polymer nicht abgetrennt werden können. Um das Gleichgewicht der Festphasenreaktionen auf die Seite der Produkte zu verschieben, werden große Reagenzienüberschüsse verwendet, was für diese Reaktion aufgrund der Nebenproduktbildung nicht möglich ist.



Schema 18. Vermuteter Reaktionsmechanismus zur Bildung des 1,3-dipolaren Cycloaddukts

3.1.1.2 Der Einfluss der Temperatur auf die 1,4-Addition

Die optimierte Modellreaktion von (4-Methoxybenzylamino)-phenylacetonitril **9a** mit Crotonaldehyd (Schema 16, S.15) wurde zur Überprüfung der Reaktionsvorschrift zweimal wiederholt. Zwischen beiden Experimenten zeigen sich Unterschiede in den isolierten Ausbeuten, obwohl jeweils die gleiche Reagenziencharge verwendet wurde. Der Vergleich der Reaktionsführung zeigt, dass sich nur die Zugabegeschwindigkeit der Base und des Aldehyds unterschied. Experimentell konnte nachgewiesen werden, dass sich tatsächlich die besten Ausbeuten bei einer schnellen Zugabe der Base und der α,β ungesättigten Carbonylverbindung erzielen lassen. Werden beide Komponenten langsam zugetropft, verringert sich die Ausbeute. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass eine schnelle Deprotonierung der α -Aminonitrile notwendig ist, um die Retro-Strecker-Reaktion zu vermeiden. Die Abspaltung von Blausäure ist bei den α -deprotonierten α -Aminonitrilen nicht zu erwarten. Eine weitere mögliche Erklärung berücksichtigt den Temperatureffekt: Die

zugegebenen Lösungen werden nicht gekühlt, und bei der Zugabe bildet sich somit eine inhomogene Temperaturverteilung im Reaktionsgemisch. Da beide Komponenten möglichst schnell zugegeben werden müssen, scheint nicht die Stabilität des Anions, sondern vielmehr die Reaktionstemperatur ausschlaggebend zu sein. Zur Überprüfung dieser Hypothese wird die Modellreaktion im Mikromassstab bei -78 °C , -60 °C , -40 °C und -20 °C durchgeführt.

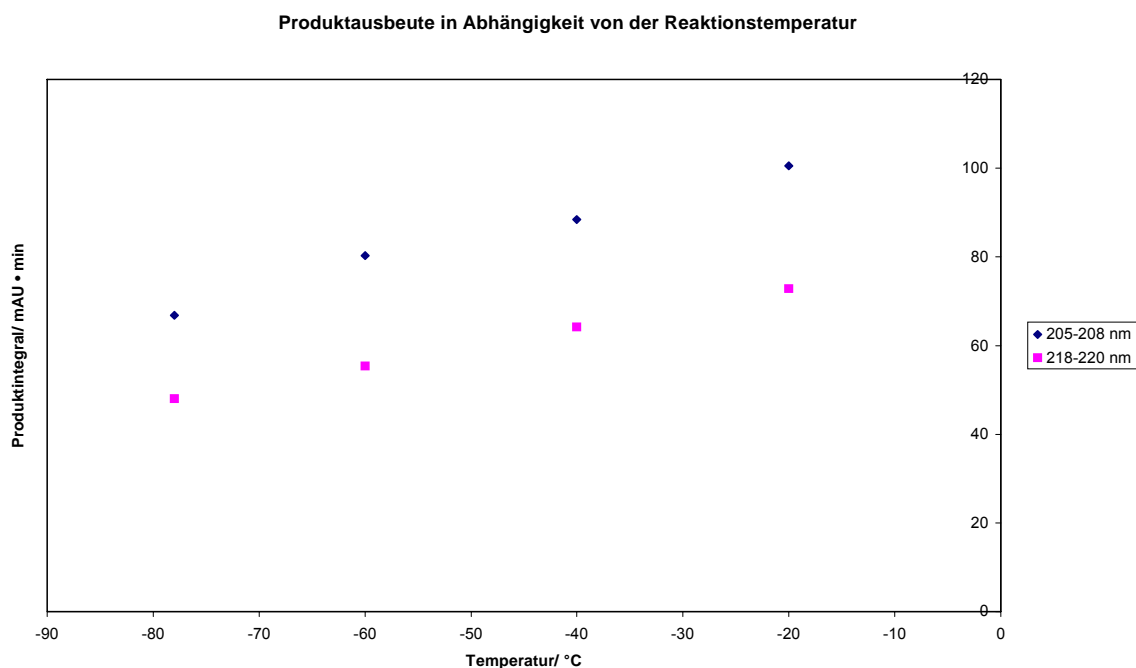


Abbildung 6. Abhängigkeit der Ausbeute von der Temperatur (Produktintegrale)

Abbildung 6 zeigt einen linear ansteigenden Verlauf der Produktausbeute mit höherer Temperatur. Demnach sollte man die höchsten Ausbeuten bei -20 °C erhalten. Vergleicht man das Produktintegral relativ zum Gesamtintegral, so ist der Unterschied zwischen den Versuchen bei -60 °C und -20 °C jedoch nur gering (Abbildung 7).

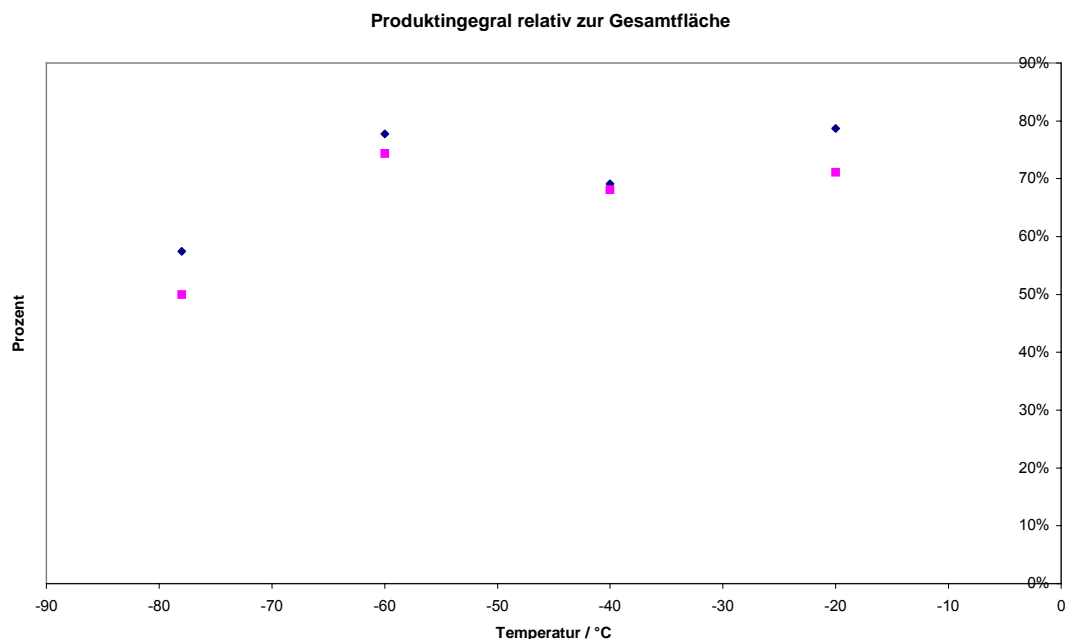


Abbildung 7. Abhängigkeit der Ausbeute von der Temperatur (Produktintegral relativ zum Gesamtintegral)

Zur Bestimmung der isolierten Ausbeute wird die Modellreaktion bei -20 °C nochmals wiederholt. Gegenüber der Ausbeute einer Temperatur von -78 °C und schneller Zugabe der Edukte ergibt sich nur eine leichte Verbesserung (-78 °C : 75%, -20 °C : 77%). Die Diastereomerenverhältnisse zeigen keine Änderung mit der Temperatur, da die Reduktion erst bei Raumtemperatur erfolgt.

3.1.1.3 Die Optimierung der Reduktionsreaktion

Nach Optimierung des Additionsschrittes wird die Reduktion des intermediär gebildeten 2-Oxy-5-cyanopyrrolidines **11** untersucht. Als Reduktionsmittel für die reduktive Aminierung eignen sich u. a. NaBH_3CN und $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$.

Die Reduktion des intermediär entstehenden 2-Oxy-5-cyanopyrrolidines **11** zum 1,2,3-trisubstituierten Pyrrolidin **12a** lässt sich mit NaBH_3CN unter Zugabe von Essigsäure (zur Einstellung des pH-Werts) und Ethanol (zur Verbesserung der Löslichkeit des Reduktionsmittels bzw. der entstehenden Ionen) durchführen. Wird $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ verwendet, so bildet sich ein anderes Produkt, das nicht näher charakterisiert werden konnte.

Die Produktbildung bei der Reduktion mit NaBH_3CN erweist sich als unabhängig von der Temperatur des Ethanol/Essigsäure-Gemisches und dem Zeitpunkt der Zugabe des Reduktionsmittels. Dünnschichtchromatographisch sind keine Unterschiede zwischen der

Zugabe des Reduktionsmittels nach 45 Sekunden und nach 30 min erkennbar. Folglich ist das Zwischenprodukt unter den Abbruchbedingungen stabil, bzw. es bildet ein Folgeprodukt, das ebenfalls in das gewünschte Pyrrolidin überführt werden kann.

Je nach verwendeten Säure- und Reduktionsäquivalenten erhält man unterschiedliche Resultate. Mit steigender Menge an Reduktionsäquivalenten steigt auch die durch HPLC ermittelte Ausbeute an Pyrrolidin (Abbildung 8).

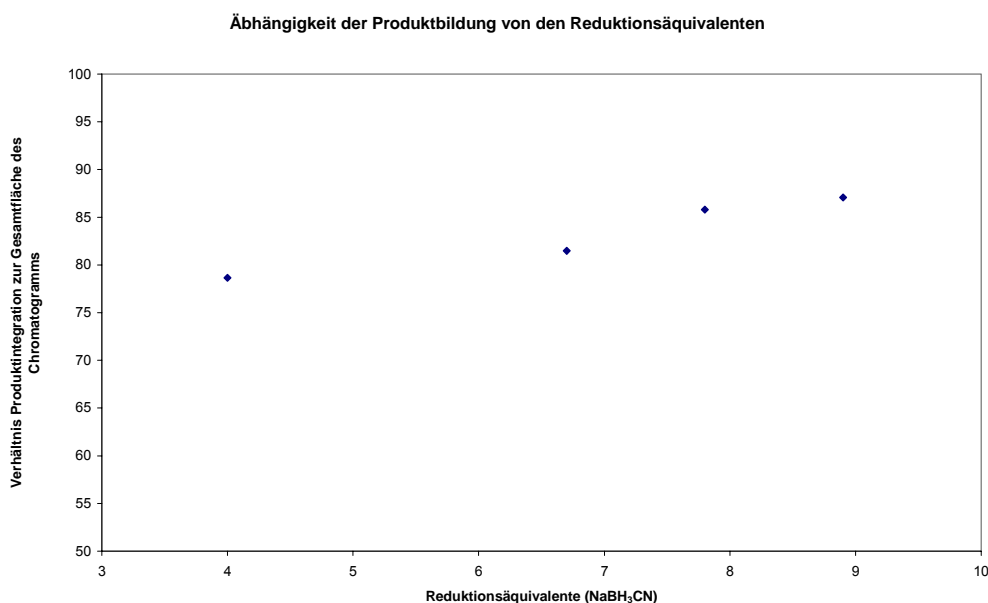


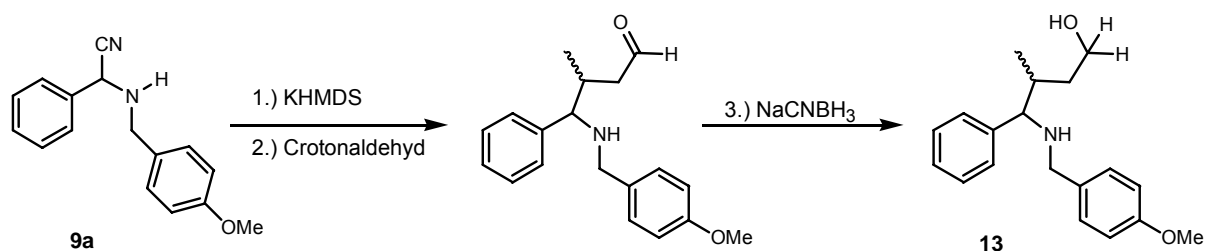
Abbildung 8. Produktbildung in Abhängigkeit der Reduktionsäquivalente

Ein Problem bei der Reduktion mit NaBH₃CN stellt die Bildung von Amin-Borankomplexen dar, da sich diese nur schwer wieder zersetzen lassen. Um das Ausmaß der Bildung von Borankomplexen zu reduzieren, werden in den weiteren Pyrrolidinsynthesen nur drei Äquivalente NaBH₃CN verwendet.

Zehn Äquivalente Essigsäure liefern im Vergleich zu fünf Äquivalenten eine geringfügig höhere Ausbeute. Die Unterschiede zwischen den beiden Versuchen sind nicht signifikant, so dass sechs Äquivalente Essigsäure zur Reduktion verwendet werden.

Wird vor der Reduktion keine Säure zugegeben, so ergibt sich ein völlig anderer Reaktionsverlauf. Es bilden sich nur geringe Mengen an gewünschtem Pyrrolidin, stattdessen bilden sich polare Produkte (Abbildung 9). Durch HPLC-MS können zwei der entstandenen

Produkte zugeordnet werden. Die Masse von 325 Dalton kann dem teilweise reduzierten offenkettigen Additionsprodukt **13** zugewiesen werden.



Schema 19. Nebenproduktbildung bei basischem pH-Wert

Offensichtlich wird die Säure zur effektiven Ringbildung durch Aktivierung der Carbonylfunktion benötigt. Außerdem kann die Bildung des Pyrrols nachgewiesen werden (Abbildung 9, oben). Die Pyrrole lassen sich nur schlecht ionisieren, daher ist nur ein sehr schwaches Signal im HPLC-MS-Spektrum zu erkennen. Die anderen Signale können massenspektrometrisch nicht zugeordnet werden.

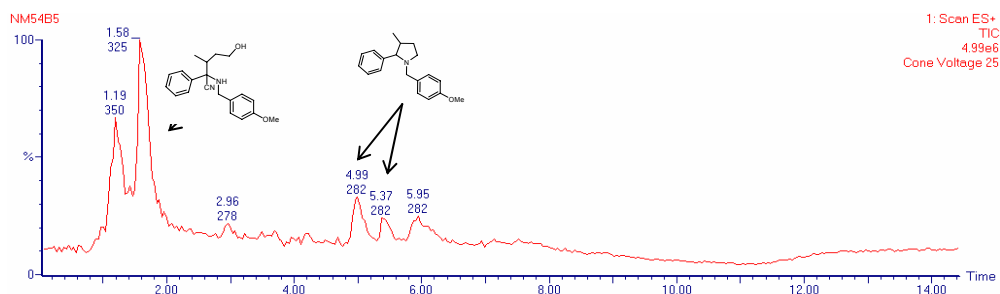
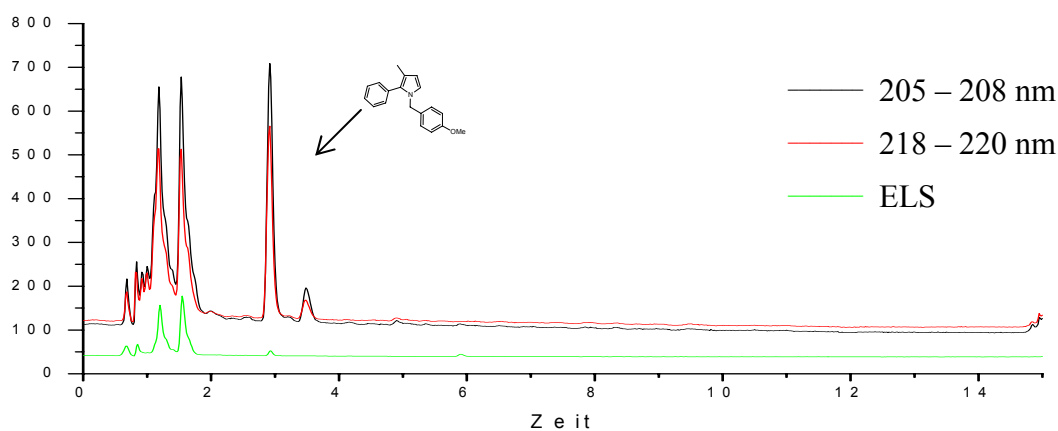


Abbildung 9. Modellreaktion ohne Zugabe von Essigsäure. Oben: HPLC-Chromatogramm; Unten: HPLC-MS-Spektrum (Angegeben ist die jeweilige Retentionszeit und intensivste Masse)

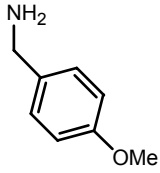
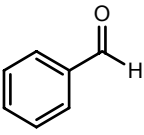
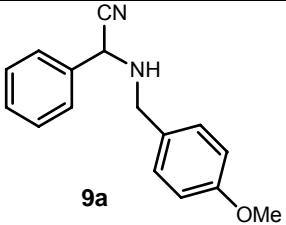
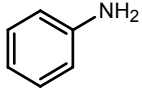
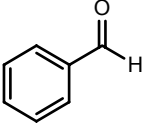
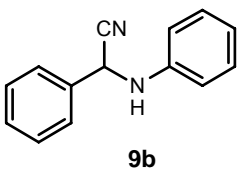
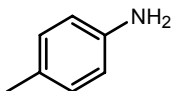
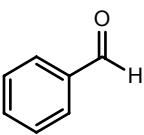
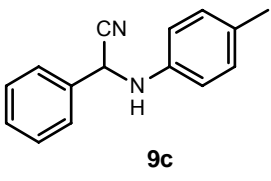
3.1.2 Darstellung hochsubstituierter Pyrrolidine aus α -Aminonitrilen

Einen Vorteil der hier vorgestellten Pyrrolidinsynthese stellt die leichte Verfügbarkeit der α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen dar. Zudem ist es möglich, unterschiedlich substituierte α -Aminonitrile aus leicht zugänglichen Materialien herzustellen. Um die Vielseitigkeit der entwickelten Methode zu demonstrieren, werden unterschiedliche α -Aminonitrile mit verschiedenen α,β -ungesättigten Aldehyden umgesetzt. Die Reaktion wird als Eintopfreaktion durchgeführt.

3.1.2.1 Darstellung der α -Aminonitrile

α -Aminonitrile sind leicht durch Strecker-Reaktion aus einem Amin, einem Aldehyd und KCN herstellbar. Vielfach ist die Darstellung der Strecker-Produkte literaturbeschrieben oder kann analog einer Literaturvorschrift durchgeführt werden. In der folgenden Tabelle sind die durchgeführten Synthesen zusammengefasst.

Tabelle 1. Dargestellte α -Aminonitrile

$\text{R}^1\text{-NH}_2 + \text{KCN} + \text{R}^2\text{-CHO} \longrightarrow \text{R}^2\text{-CH(CN)-NH-R}^1$ <p style="text-align: center;">9</p>				
Amin	Aldehyd	Aminonitril	Ausbeute	Literatur
			90%	-
			83%	[67]
			81%	[68]

$R^1-NH_2 + KCN + R^2-CHO \longrightarrow R^2-CH(CN)-NH-R^1$				
Amin	Aldehyd	Aminonitril	Ausbeute	Literatur
			90%	[69]
			59%	[70]
			81%	-
			55%	[71]
			43%	-
NH_4Cl			32%	[72]
NH_4Cl			60%	[73]
NH_4Cl			93%	-

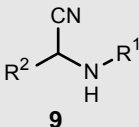
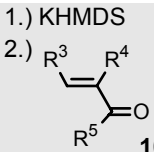
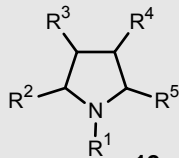
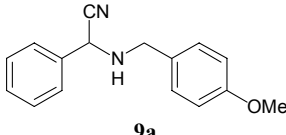
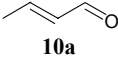
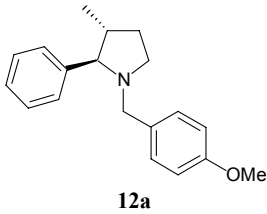
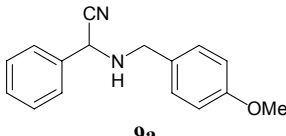

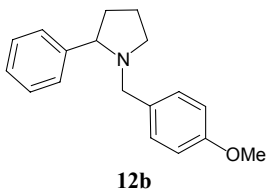
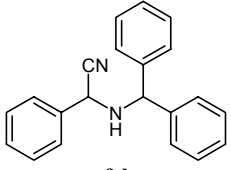

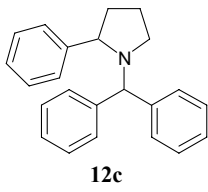
Die literaturbeschriebene Darstellung^[74] von 2-Methylaminopropionitril konnte nicht reproduziert werden. Bei der Vakuumdestillation unter den angegebenen Bedingungen zersetzt sich das erhaltene Produkt in einer Retro-Strecker-Reaktion. Es kann lediglich ein Gemisch aus dem gewünschten Produkt und dem Azomethin erhalten werden. Die

säulenchromatographische Reinigung ist hier, wie in den meisten Fällen, nicht möglich, da sich die Verbindungen an Kieselgel vermutlich säurekatalysiert zersetzen. α -Arylaminonitrile sind teilweise unter den Chromatographiebedingungen stabil und können säulenchromatographisch aufgereinigt werden. Auch im Vakuum erfolgt bei diesen Verbindungen die Abspaltung von Blausäure nur langsam.

3.1.2.2 Synthese von Pyrrolidinen aus α -Aminonitrilen

Die Versuche werden unter den zuvor optimierten Bedingungen bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durchgeführt, da zum Zeitpunkt dieser Synthesen eine höhere Additions-Temperatur als Optimierungsparameter noch nicht berücksichtigt worden war (siehe auch Kapitel 3.1.1.2, S. 20).

Tabelle 2. Aus α -Aminonitrilen hergestellte Pyrrolidine

Aminonitril	Elektrophil	Hauptprodukt	dr ^a	Gesamt- ausbeute
 <p>9</p>	 <p>10</p>	 <p>12</p>		
 <p>9a</p>	 <p>10a</p>	 <p>12a</p>	2.6:1	75%
 <p>9a</p>	 <p>10b</p>	 <p>12b</p>	-	44%
 <p>9d</p>	 <p>10b</p>	 <p>12c</p>	-	80%

Aminonitril	Elektrophil	Hauptprodukt	dr ^a	Gesamt- ausbeute
 9d	 10c	 12d	4:1	49%
 9f	 10b	 12e	-	46%
 9f	 10a	 12f	1.7:1	78%
 9f	 10d	 12g	3:1	82%
 9f	 10e	 12h	10:1 ^b	83%
 9i	 10b	 12i	-	12% ^c
 9i	 10a	 12j		24%

^a Durch ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt

^b Es entstehen nur zwei Diastereomere. Die Konfiguration des Minderdiastereomers wurde durch Vergleich mit anderen NMR-Spektren die 2,3-*trans*-3,5-*cis*-Konfiguration zugeordnet.

^c Die Verbindung wurde als *p*-Toluolsulfonamid isoliert

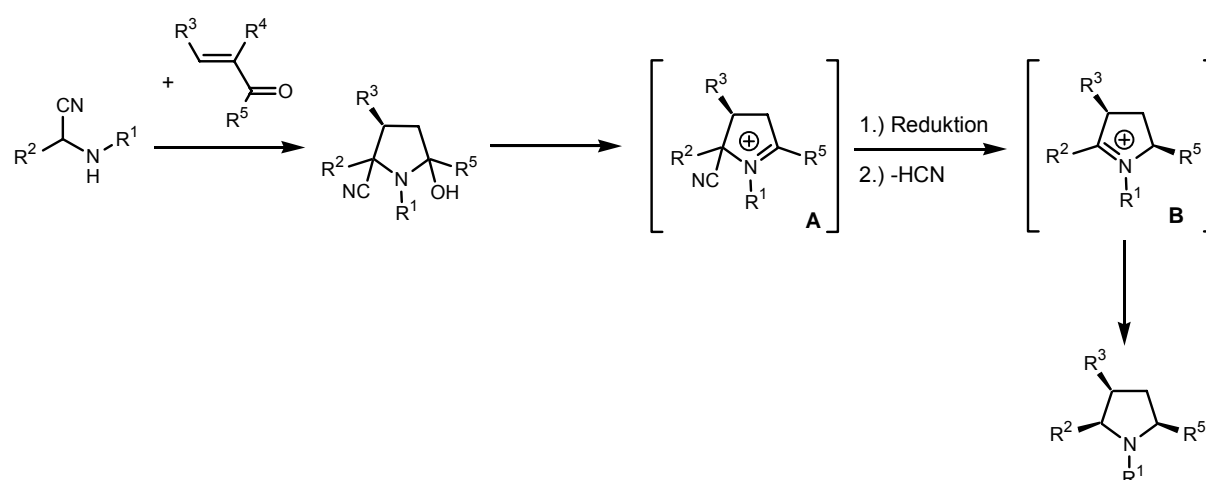
Nach dieser Synthesemethode lassen sich 1,2-disubstituierte, 1,2,3- und 1,2,4-trisubstituierte, sowie 1,2,3,5-tetrasubstituierte Pyrrolidine in hohen Ausbeuten mit mäßiger bis hoher Diastereoselektivität aus leicht zugänglichen Ausgangsverbindungen herstellen (Tabelle 2).

Aufgrund der zu erwartenden Komplexität des Produktgemisches wurde auf die Darstellung eines pentasubstituierten Pyrrolidins verzichtet.

Die Umsetzung der Aminonitrile mit Methylvinylketon gelingt nicht. Aufgrund der hohen Basizität der deprotonierten Aminonitrile können keine α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen verwendet werden, die CH-acide Protonen tragen, da das gebildete Keteniminat wieder reprotoniert wird. Auch die Umsetzung von α -unsubstituierten bzw. α -alkylsubstituierten Aminonitrilen führt nicht zur Bildung des gewünschten Produkts. Ein Problem stellt hierbei gelegentlich bereits die Darstellung der Ausgangsverbindungen dar (siehe Kapitel 3.1.2.1, S. 25). Diese sind deutlich instabiler als die entsprechenden α -Arylamionitrile und zersetzen sich leicht in einer Retro-Strecker-Reaktion. Hinzu kommt, dass die durch Deprotonierung erhaltenen Anionen nicht ausreichend stabilisiert sind und dass es bei der Deprotonierung zur Abspaltung von HCN kommt.

3.1.2.3 Stereoselektivität der Michael-Addition und der Reduktion

Wie erwartet, erhält man bei den meisten Reaktionen diastereoselektiv das cis-Produkt (siehe **12d**, **12g**, **12h**, **12j**, Tabelle 2). Die Konfiguration des Restes R^3 wird bei der Bildung des Hemiaminals festgelegt. Durch diese Gruppe wird die Oberseite des Moleküls abgeschirmt, wodurch das intermediär gebildete Iminiumion **A** bevorzugt von der sterisch weniger gehinderten Unterseite angegriffen wird. Im darauf folgenden Schritt wird das gebildete Iminiumion **B** ebenfalls von der sterisch weniger gehinderten Seite angegriffen und das all-cis-Produkt entsteht (siehe **12h**, Tabelle 2).



Schema 20. Entstehung des cis-Produktes am Beispiel 1,2,3,5-trisubstituierter Pyrrolidine

Überraschend ist die Bildung der 2,3-trans-Produkte (**12a**, **12f**, Tabelle 2) mit Crotonaldehyd. Eine mögliche Erklärung für die umgekehrte Stereoselektivität liefern berechnete Molekülmodelle für die durch Abspaltung von Cyanid im vorletzten Schritt der Reaktionskaskade intermediär gebildeten Iminiumionen (siehe Schema 20, **B** und Abbildung 10).

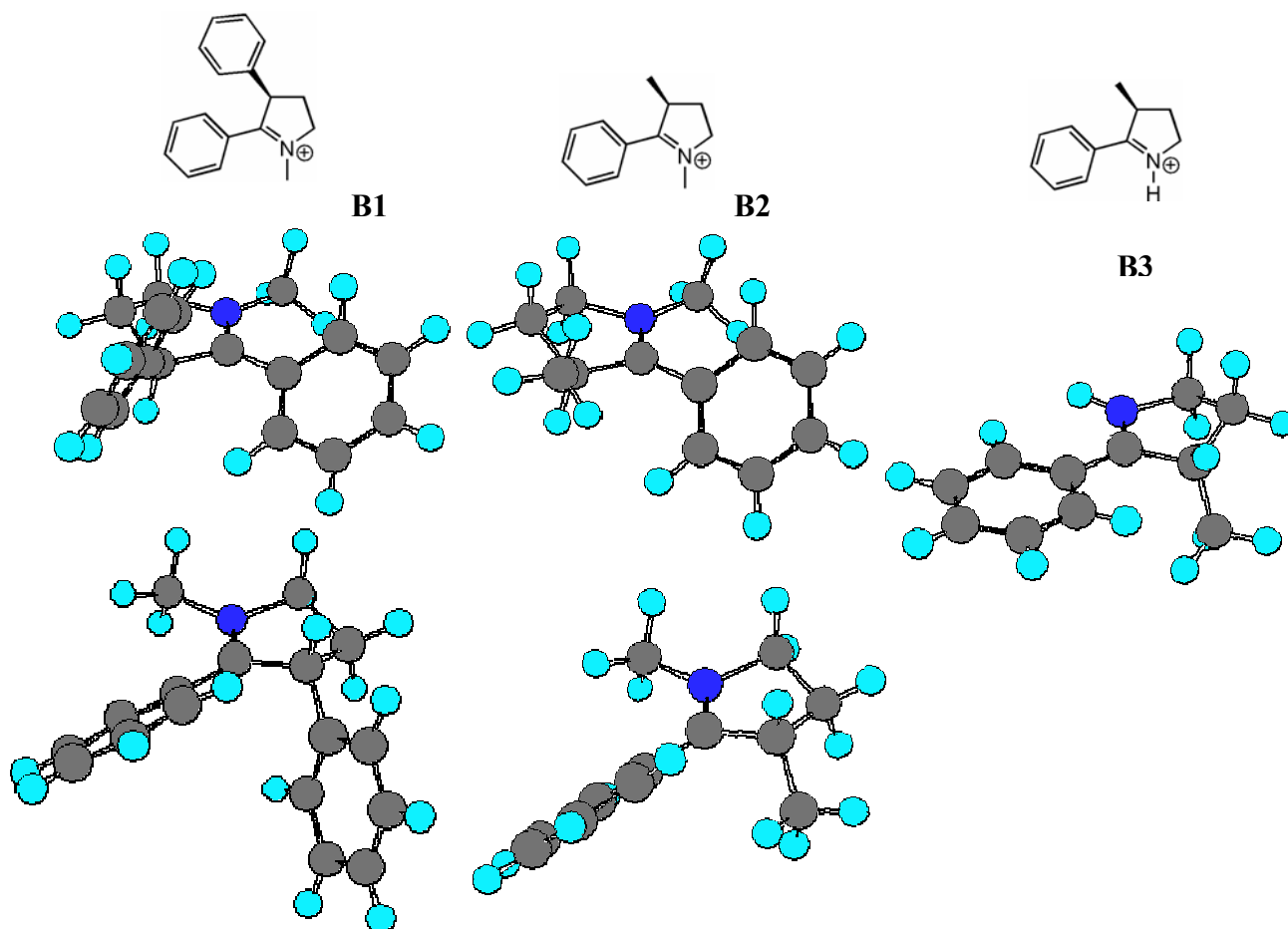


Abbildung 10. Molekülmodelle der intermediär entstehenden Iminiumionen (erstellt durch MD-Simulation und Energieminimierung (MM2) mit Chem3D^[75])

Abbildung 10 zeigt oben die berechneten Strukturen von der Oberseite, unten von der Unterseite. In der linken Struktur (**B1** Mitte) erkennt man, dass der Phenylrest der Position 2 nur relativ gering gegenüber der gedachten Ringebene des Pyrrolidins gekippt ist. Die sterische Abschirmung des Phenylrestes der 3-Position und die geringe differenzierende Wirkung durch den Rest in 2-Position führt zur bevorzugten Bildung des cis-Produktes.

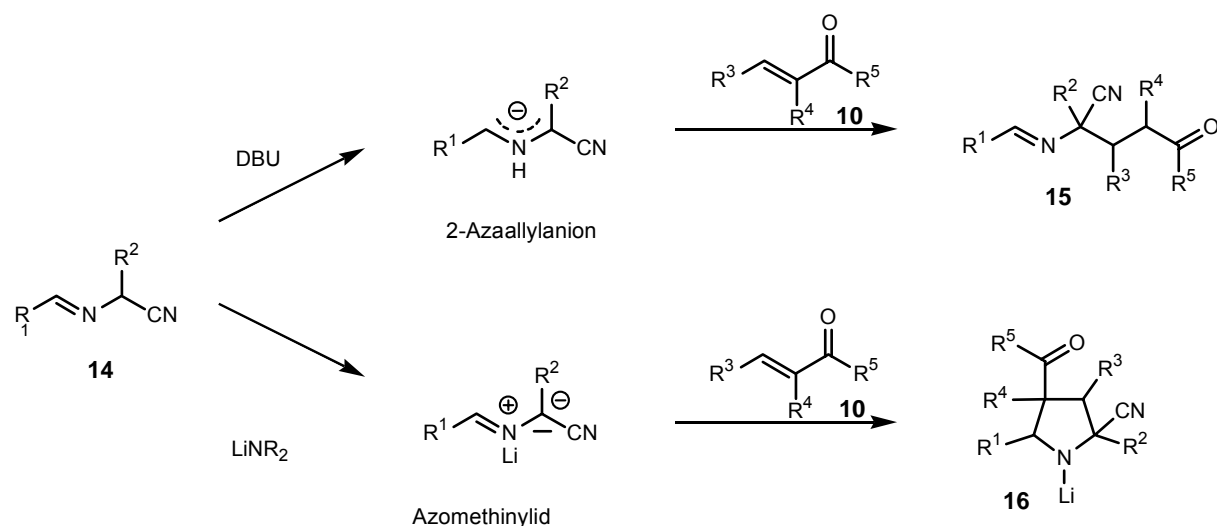
Bei der mittleren gezeigten Struktur (**B2** Mitte, Unten) ist zu erkennen, dass der Phenylrest durch den gemeinsamen sterischen Anspruch der beiden Methylgruppen stärker gegen die

gedachte Ebene des Pyrrolidinringes verdreht ist. Der Eintritt des Reduktionsmittels von der Unterseite wird so durch eines der ortho-Protonen des Phenylrestes behindert. Die Reduktion erfolgt bevorzugt von der Oberseite, und das trans-Produkt wird gebildet.

Wird die Methylgruppe am Stickstoff durch ein Proton ersetzt, so kann der Phenylrest wieder parallel zur Ebene des Fünfrings angeordnet werden (**B3**). Die Stereodifferenzierung erfolgt durch den Rest in der 3-Position und es bildet sich, wie erwartet, das cis-Produkt in geringer Selektivität.

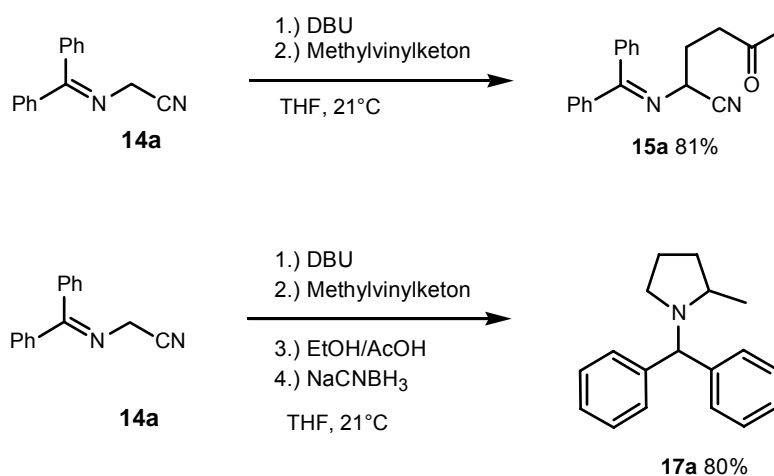
3.2 Darstellung von Pyrrolidinen aus α -(Alkylidenamino)-nitrilen

α -Aminonitrile können nur mit starken Basen, wie zum Beispiel KHMDS, deprotoniert werden und müssen α -Arylsubstituenten zur Stabilisierung der entstehenden Anionen tragen (siehe Kapitel 3.1.2.2, S. 27). Weiterhin können keine α,β -ungesättigten Aldehyde und Ketone als Elektrophile eingesetzt werden, die CH-acide Gruppen tragen. Diese Einschränkungen können durch die Verwendung von α -(Alkylidenamino)-nitrilen als alternative Pronucleophile umgangen werden. Sie sind um mehrere Größenordnungen CH-acider als die entsprechenden α -Aminonitrile, da bei der Deprotonierung stabilisierte 2-Azaallyl-Anionen mit einem ausgedehnten π -Elektronensystem entstehen. Die Deprotonierung der N-Benzyliden-Verbindungen und deren Addition an Michael-Akzeptoren gelingt bereits mit der Amidin-Base DBU ($^{\text{THF}}\text{p}K_{\text{s}} = 16.6$)^[76] bei Raumtemperatur. Die Addition von α -(Alkylidenamino)-nitrilen an verschiedene α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen wurde bereits von Tsuge und Mitarbeiter untersucht. Ihren Berichten zufolge ist die Wahl der Base entscheidend für den Reaktionsverlauf: Metallfreie Basen, wie DBU, führen zur 1,4-Addition, wohingegen die Verwendung von metallhaltigen Basen wie LDA zur Bildung von N-metallierten Azomethinyliden führt (Schema 21). Letztere addieren an die elektronenarme Doppelbindung der α,β -ungesättigten Carbonylverbindung unter Bildung der Pyrrolidine **16**.^[45, 77-80] Im allgemeinen wird ein konzertierter Reaktionsmechanismus angenommen, allerdings wird auch ein stufenweiser Mechanismus diskutiert (siehe auch Kapitel 3.4.2, S. 59).^[44, 81, 82]



Schema 21. Vergleich zwischen 1,4-Addition und 1,3-dipolarer Cycloaddition

Die in Schema 21 gezeigten δ -Oxo- α -(alkylidenamino)-nitrile **15** können isoliert (Schema 22, oben) oder *in situ* durch Reduktion in die Pyrrolidine **17** überführt werden (Schema 22, unten).

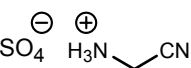
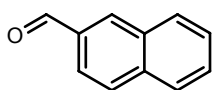
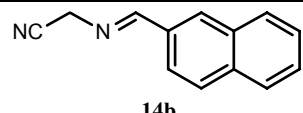
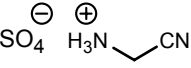
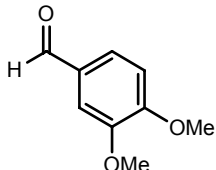
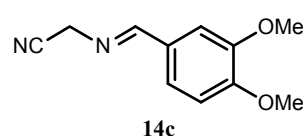
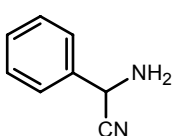
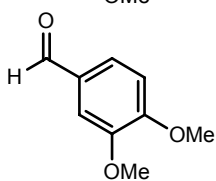
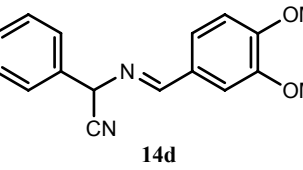
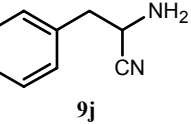
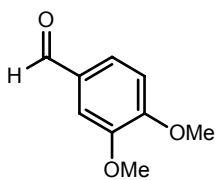
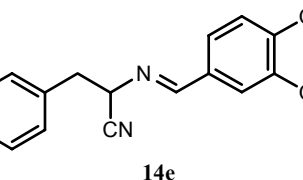
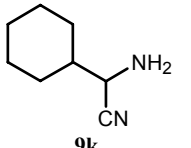
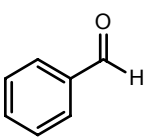
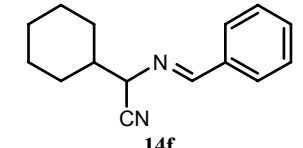


Schema 22. 1,4-Addition an α -(Alkylidenamino)-nitrile und Darstellung der Pyrrolidine im Sinne einer Eintopf-synthese

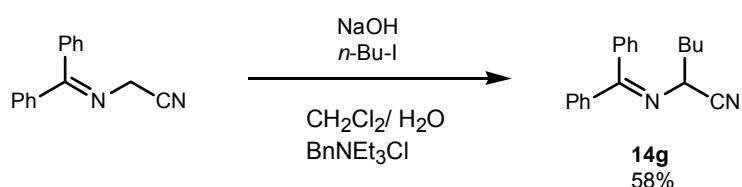
3.2.1 Darstellung der α -(Alkylidenamino)-nitrile

α -(Alkylidenamino)-nitrile lassen sich, wie auch die Aminonitrile, leicht und in großer struktureller Vielfalt darstellen. Ein einfacher Syntheseweg ist in der Umsetzung von α -Aminonitrilen mit Aldehyden gegeben (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3. Dargestellte α -(Alkylidenamino)-nitrile

Aminonitril	Aldehyd	α -(Alkylidenamino)-nitril	Ausbeute
$\text{R}^2\text{-CH(NH}_2\text{)-CN} + \text{H}_3\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-CN} \text{ HSO}_4^-$	H-C(=O)-R^1	$\text{R}^2\text{-CH(N-CH=CH-R}^1\text{)-CN}$ 14	
		 14b	75%
		 14c	56%
		 14d	62%
 9j		 14e	66%
 9k		 14f	50%

Die Verwendung von α -(Alkylidenamino)-nitrilen bietet gegenüber α -Aminonitrilen den Vorteil, dass sich diese leicht derivatisieren lassen. Beispielsweise kann analog zu N-Alkylidenglycinestern eine Alkylierung unter Phasentransferbedingungen durchgeführt werden.^[83]

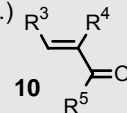
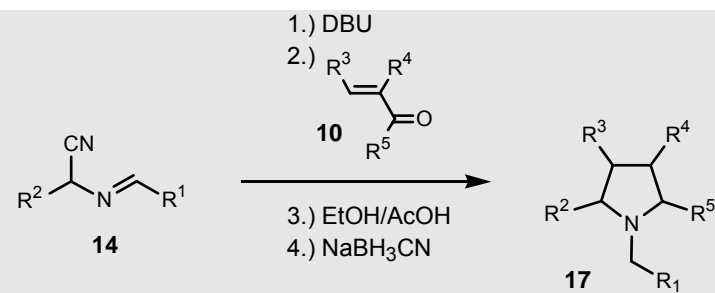
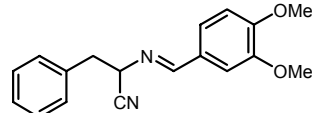
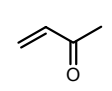
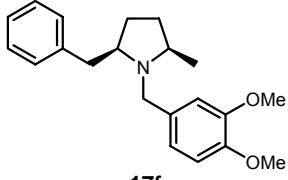
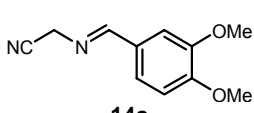
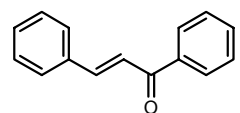
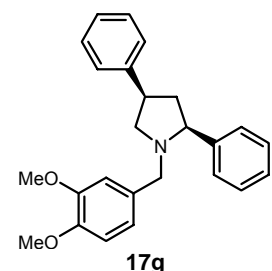
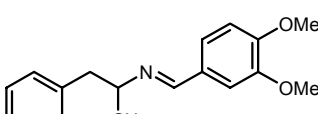
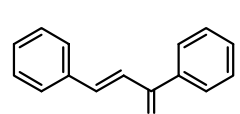
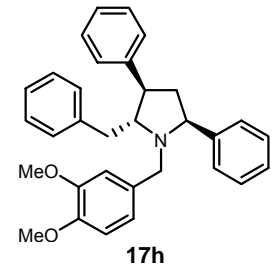
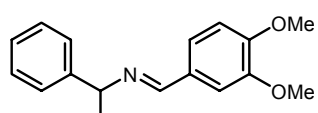
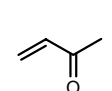
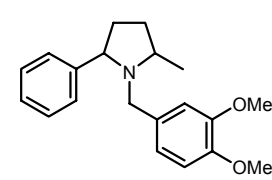
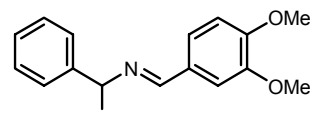
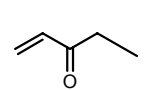
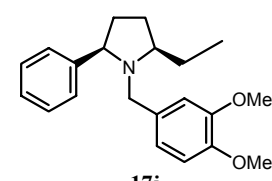
**Schema 23.** Alkylierung von α -(Alkylidenamino)-nitrilen unter Phasentransferbedingungen

3.2.2 Pyrrolidine aus α -(Alkylidenamino)-nitrilen

Wie in Schema 22 gezeigt lassen sich α -(Alkylidenamino)-nitrile in einer Eintopfsynthese zu Pyrrolidinen umsetzen. Um die Vielseitigkeit der Methode zu prüfen, werden unterschiedliche Edukte in die Reaktion eingesetzt (Tabelle 4).

Tabelle 4. Aus α -(Alkylidenamino)-nitrilen dargestellte Pyrrolidine

α -(Alkylidenamino)-nitril	Elektrophil	Hauptprodukt	dr ^a	Gesamtausbeute
<p>14a</p>		<p>17a</p>	-	80%
<p>14c</p>		<p>17b</p>	-	64%
<p>14b</p>		<p>17c</p>	-	46%
<p>14c</p>		<p>17d</p>	-	58%
<p>14b</p>		<p>17e</p>	-	51%

α -(Alkylidenamino)-nitril	Elektrophil	Hauptprodukt	dr ^a	Gesamt- ausbeute
1.) DBU 2.)  10 3.) EtOH/AcOH 4.) NaBH ₃ CN 				
 14e		 17f	1.4 : 1	77%
 14c		 17g	trans- Verbindung nicht detektiert	50%
 14e		 17h	all-cis/ 2,3-trans-3,5- cis/ 2,3-cis-3,5- trans/ 2,3-trans-3,5- trans	36%
 14d		 17i	1:1	84%
 14d		 17j	1.4:1	76%

^a Durch ¹H-NMR-Spektroskopie oder analytische HPLC des Rohprodukts bestimmt.

Zusätzlich zu den bereits durch α -Aminonitrile erreichbaren Substitutionsmustern lassen sich mit dieser Methode 1,2-dialkylsubstituierte und 1,2,5-trialkylsubstituierte Pyrrolidine darstellen. Ein Arylsubstituent in 2-Position wird nicht mehr benötigt.

3.2.3 Stereoselektivität der Michael-Addition und Reduktion

Analog zur Pyrrolidinsynthese aus α -Aminonitrilen werden bevorzugt die cis-Produkte gebildet (siehe Kapitel 3.1.2.3, S. 29). Die Beispiele zeigen, dass die Stellung des Restes in 4-Position einen großen Einfluss auf das in 2-Position neu gebildete Stereozentrum hat. Der Einfluß des Restes in 5-Position auf das gebildete Produkt ist dagegen deutlich geringer (Vergleiche **17g** und **17j**).

3.3 Eigenschaften der dargestellten Pyrrolidine

3.3.1 Trennung

Ein Problem bei der Synthese von Pyrrolidinbibliotheken nach den vorgestellten Verfahren liegt in der Reinigung der erhaltenen Verbindungen, die wesentlich zeitaufwendiger ist als die Synthese. Amine sind meist nur schwer chromatographisch trennbar. Durch Protonierungs- und Deprotonierungsreaktionen auf dem schwach sauren Kieselgel, welches meist zur Chromatographie verwendet wird, werden oft nur unscharfe Trennungen erhalten. Um größere Substanzbibliotheken in einem vertretbaren Zeitraum reinigen zu können, werden weitere Trennmethode zur Abtrennung der Nebenprodukte geprüft.

Bereits durch saure Extraktion der Pyrrolidine mit 1N HCl lassen sich die meisten Verunreinigungen entfernen. Neben HCl kann auch KHSO₄-Lösung verwendet werden, mit Salzsäure werden jedoch bessere Ergebnisse erzielt. Ein Problem bei der sauren Extraktion stellen die großen Polaritätsunterschiede der dargestellten Produkte dar. Zur Abschätzung, ob ein Pyrrolidin in protonierter Form in die wässrige Phase übergeht, kann der log-P-Wert (der dekadische Logarithmus des Verteilungskoeffizienten zwischen Octanol und Wasser) des ungeladenen Moleküls herangezogen werden. Dieser kann mit dem Programm ChemDraw 7.0[®][84] auf der Basis von Gruppeninkrementen vorhergesagt werden. *cis*-1-(3,4-Dimethoxybenzyl)-2,4-diphenylpyrrolidin verteilt sich beim sauren Ausschütteln zwischen der sauren wässrigen Phase und der organischen Phase. Die protonierte Substanz ist zu unpolar, um vollständig von Wassermolekülen solvatisiert zu werden. Aufgrund dieses Ergebnisses kann man davon ausgehen, dass sich eine Substanz mit einem berechneten log-P-Wert von über 4.5 nicht vollständig in wässrige Säure extrahieren lässt. In diesen Fällen wird auf eine saure Extraktion verzichtet.

Die chromatographische Trennung der Substanzgemische kann an Kieselgel oder auf Aluminiumoxid durchgeführt werden. Im Folgenden sind einige allgemeine Regeln zur chromatographischen Trennung der Produkte aufgeführt. Werden α -Aminonitrile als Edukte eingesetzt, ist die Trennung an Kieselgel

der Verwendung von Aluminiumoxid vorzuziehen. Die Produkte können meist anhand einer Iodfärbung dünn-schichtchromatographisch zugeordnet werden. Dem Laufmittel wird immer Diethylmethylamin zugesetzt, um die Protonierung des Pyrrolidinstickstoffs zu verhindern. Die Verwendung von Essigsäure als Zusatz zum Laufmittel führt zur Adsorption der Produkte auf dem Kieselgel. Werden α -(Alkylidenamino)-nitrile als Edukte für die Pyrrolidinsynthese verwendet, eignet sich Aluminiumoxid besser als Kieselgel zur Abtrennung der Nebenprodukte, da sich hier das Verunreinigungsprofil von der Pyrrolidinsynthese aus α -Aminonitrilen deutlich unterscheidet. Das gewünschte Produkt ist auf Aluminiumoxid meist deutlich unpolarer als die Nebenprodukte und kann so leicht abgetrennt werden.

Wie oben beschrieben, können die Reaktionsgemische durch saures Ausschütteln gereinigt werden. Dies legt den Schluss nahe, dass sich Ionentauscher zur Abtrennung der Nebenprodukte verwenden lassen. Stark saure Ionentauscherharze auf Polymerbasis sind nur bedingt geeignet, da sich bei Behandlung mit organischen Lösemitteln Verunreinigungen auswaschen. Auch Kartuschen zur Festphasenextraktion eignen sich nicht. Zwar können Pyrrolidine in Methanol auf Bond Elut-SCX Kartuschen (Firma Varian; saurer Kationenaustauscher auf Kieselgelbasis) angereichert, aber nicht wieder selektiv heruntergewaschen werden. Bei der Behandlung mit schwach basischen Lösemitteln wird das Gemisch ungetrennt herausgelöst.

Ein einfaches Modell zur Abschätzung der Retentionszeit der Pyrrolidine auf einer Luna C18-Säule (75 x 4.6 mm, Firma Phenomenex, Gradient Acetonitril:Wasser 80:20 nach 100:0 innerhalb von 10 min) wurde entwickelt: Die gemessenen Retentionszeiten einiger Verbindungen wurden gegen den berechneten log-P-Wert aufgetragen. Aus der erhaltenen Gerade lässt sich das Retentionsverhalten bzw. die Retentionszeit weiterer Pyrrolidine anhand des berechneten log-P-Wertes vorhersagen.

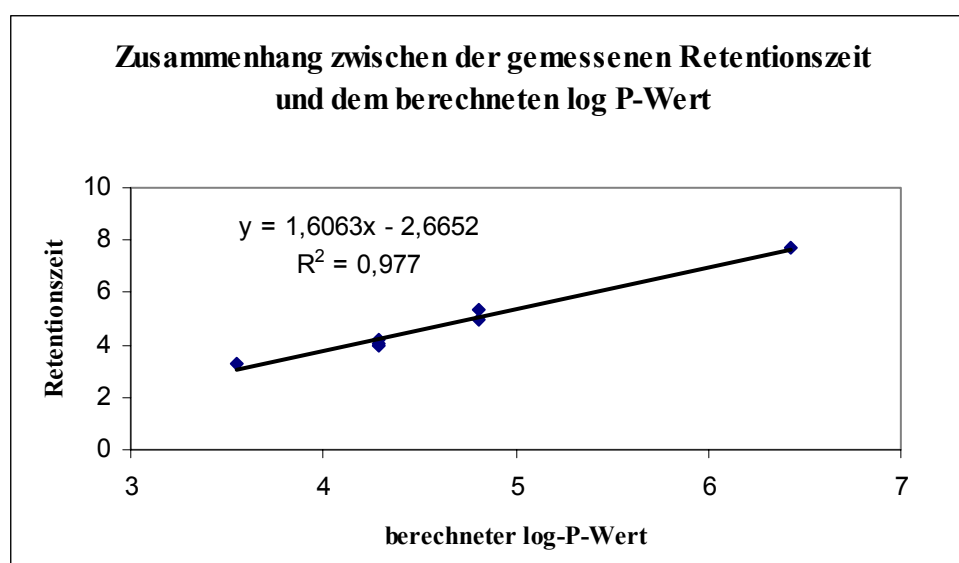


Abbildung 11. Zusammenhang zwischen dem log P-Wert und der Retentionszeit

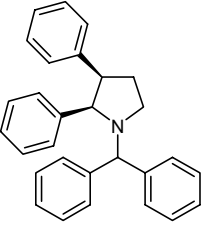
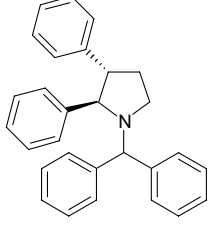
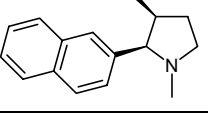
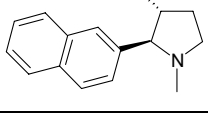
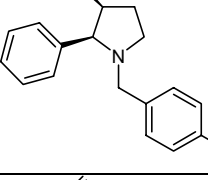
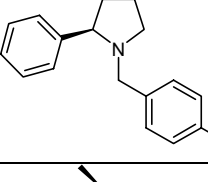
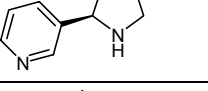
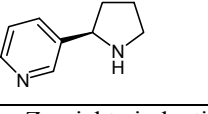
Das vorgestellte Verfahren erlaubt lediglich die Abschätzung der Retentionszeit der Pyrrolidine auf der verwendeten Luna C18-Säule mit einem Acetonitril : Wasser-Gradienten, die Bedingungen zur Trennung der diastereomeren Produkte können hingegen nicht vorhergesagt werden. Für die Diastereomerentrennung wurden unterschiedliche Säulenmaterialien geprüft: Eurospher C4 (7 μm , Firma Knauer), Eurospher C8 (7 μm , Firma Knauer), Jupiter C18 (5 μm , Firma Phenomenex) und Luna CN (3 μm , Firma Phenomenex). Mit Acetonitril-Wasser-Gemischen mit und ohne TFA-Zusatz konnten keine geeigneten Trennbedingungen für die diastereomeren Produkte gefunden werden. Die besten Trennergebnisse lieferte eine Nucleosil NO₂-Phase (Firma Macherey-Nagel) bei der Isopropanol-Cyclohexan-Gemische zur Trennung verwendet wurden.

3.3.2 NMR-spektroskopische Analyse der diastereomeren Produkte

Durch Vergleich der NMR-Spektren der diastereomeren Produkte können Regeln zur Zuordnung der Diastereomeren anhand der chemischen Verschiebung der einzelnen Protonen- bzw. Kohlenstoffsignale in den NMR-Spektren aufgestellt werden. Im Gegensatz zu den Piperidinen können bei den Pyrrolidinen aufgrund der von den fünfgliedrigen Ringen eingenommenen „Envelope“-Konformation nicht die ³J-Kopplungskonstanten zur Bestimmung der relativen Konfiguration herangezogen werden.

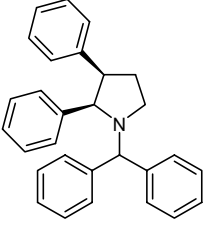
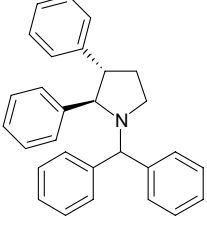
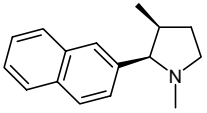
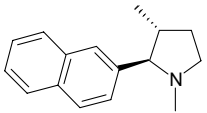
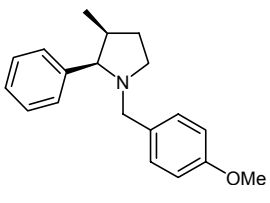
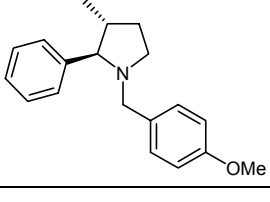
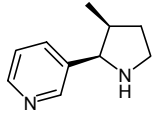
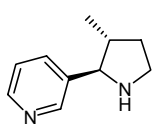
3.3.2.1 NMR-spektroskopische Daten der 1,2,3-trisubstituierte Pyrrolidine

Tabelle 5. ¹H-NMR-Daten 1,2,3-trisubstituierten Pyrrolidine und 2,3-disubstituierten Pyrrolidine

Verbindung	δ (Pos. 1)	δ (H-2)	δ (Pos. 3)	δ (H-4a,b)	δ (H-5)
	5.00 (Ph ₂ CH)	4.10 (<i>J</i> = 8.2 Hz)	3.56 (pseudo-q, <i>J</i> ≈ 8 Hz)	2.35, 2.12	3.36 (<i>J</i> = 9.4, 7.9, 2.3 Hz), 2.70 (pseudo-q, <i>J</i> ≈ 9 Hz)
	4.93 (Ph ₂ CH)	3.54 (<i>J</i> = 8.0 Hz)	3.18 (d-pseudo-t, <i>J</i> _d ≈ 9.5 Hz, <i>J</i> _t ≈ 8 Hz)	2.41, 1.85	3.30 (<i>J</i> = 9.0, 8.0, 4.1 Hz), 2.64 (pseudo-q, <i>J</i> ≈ 9 Hz)
	2.29 (NMe)	3.46 (<i>J</i> = 8.2 Hz)	2.50 (H-3), 0.60 (<i>J</i> = 7.0 Hz, 3-CH ₃)	2.11 – 2.20, 1.52 – 1.63	3.29 (<i>J</i> = 2.2 Hz, 7.8 Hz, 9.4 Hz), 2.36 (<i>J</i> = 1.4 Hz, 7.8 Hz, 9.4 Hz)
	2.18 (NMe)	2.74 (<i>J</i> = 8.6 Hz)	2.17 – 2.35 (H-3), 0.99 (<i>J</i> = 6.7 Hz, 3-CH ₃)	1.44 – 1.53	3.32 (d-pseudo-t, <i>J</i> _t ≈ 9 Hz, <i>J</i> _d ≈ 2.9 Hz), 2.41 (pseudo-q, <i>J</i> ≈ 9 Hz)
	3.85 (<i>J</i> = 13.1 Hz, ArCH ₂ -a), 3.00 – 3.12 (ArCH ₂ -b)	3.59 (<i>J</i> = 8.3 Hz),	2.38 (H-3), 0.57 (<i>J</i> = 7.1 Hz, CH ₃)	1.96 – 2.09, 1.45	3.00 – 3.12, 2.21 (dt, <i>J</i> _t = 9.2 Hz, <i>J</i> _d = 7.8 Hz)
	3.74 (<i>J</i> = 12.9 Hz, ArCH ₂ -a), 2.96 (<i>J</i> = 12.9 Hz, ArCH ₂ -b)	2.84 (<i>J</i> = 8.5 Hz),	1.94 – 2.17 (H-3) 0.97 (<i>J</i> = 6.5 Hz, CH ₃)	1.40	3.07 (d-pseudo-t, <i>J</i> _t ≈ 9 Hz, <i>J</i> _d ≈ 3.2 Hz), 2.27 (d-pseudo-t, <i>J</i> _t ≈ 9 Hz, <i>J</i> _d ≈ 7.7 Hz)
	-	4.27 (<i>J</i> = 7.2 Hz)	2.43 (H-3), 1.01 (<i>J</i> = 6.6 Hz, CH ₃)	n. z.	3.26 (<i>J</i> = 9.9, 8.1, 4.2 Hz), 3.03 – 3.09
	-	3.57 (<i>J</i> = 8.6 Hz)	1.92 – 2.01 (H-3), 0.60 (<i>J</i> = 7.0 Hz, CH ₃)	n. z.	3.16 – 3.21, 3.09 – 3.14

n. Z.: nicht eindeutig zugeordnet

Tabelle 6. ^{13}C -NMR-Daten der 1,2,3- und 2,3-substituierten Pyrrolidine

Verbindung	δ (Pos. 1)	δ (C-2)	δ (Pos. 3)	δ (C-4)	δ (C-5)
	69.1 (Ph_2CH)	69.8	49.5 (C-3)	29.5	48.7
	65.8 (Ph_2CH)	74.1	54.3 (C-3)	31.9	46.8
	41.3 (NMe)	74.7	37.5, 32.7 (C-3, C-4), 18.8 (3- CH_3)	n. z.	56.3
	42.6 (NMe)	80.2	40.8, 31.3 (C-3, C-4), 18.3 (3- CH_3)	n. z.	55.7
	n. z.	72.0	37.1, 32.4 (C-3, C-4), 18.4 (CH_3)	n. z.	n. z.
	n. z.	77.7	42.7, 31.1 (C-3, C-4), 18.1 (CH_3)	n. z.	n. z.
	-	67.9	42.6 (C-3), 17.2 (CH_3)	34.2	45.6
	-	63.1	37.3 (C-3), 16.3 (CH_3)	33.3	45.3

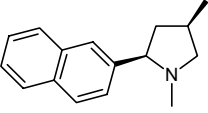
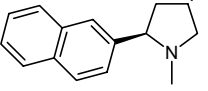
n. z.: nicht eindeutig zugeordnet

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum unterscheidet sich die chemische Verschiebung der Substituenten in 2- und 3-Position der Pyrrolidine bei den Diastereomeren deutlich, da es sich hierbei um die stereogenen Zentren handelt. Die H-2- und H-3-Signale der cis-Diastereomere sind gegenüber den entsprechenden Signalen der trans-Verbindung tieffeldverschoben.

Die Signale von C-2 sind bei den cis-Diastereomeren gegenüber den entsprechenden der trans-Diastereomere im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum hochfeldverschoben. Eine Ausnahme stellt das 3-Methylnornicotin dar, bei dem sich der umgekehrte Effekt zeigt. Im Gegensatz zu den Signalen von C-2 sind die der C-5-Atome bei cis-Produkten tieffeldverschoben. Ein zusätzliches Indiz für die Zuordnung der relativen Konfiguration liefert der Abstand zwischen den Signalen von C-3 und C-4, der bei den cis-Produkten größer als bei den trans-Produkten ist.

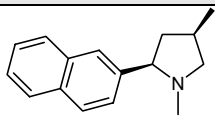
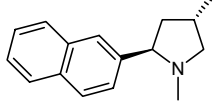
3.3.2.2 NMR-spektroskopische Daten der 2,4-trisubstituierte Pyrrolidine

Tabelle 7. $^1\text{H-NMR}$ -Daten der 1,2,4 substituierten Pyrrolidine

Verbindung	δ (NMe)	δ (H-2)	δ (H-3)	δ (Pos. 4)	δ (H-5)
	2.18 (NMe)	3.28 ($J = 10.0$, 6.8 Hz)	2.43 ($J = 12.5$, 8.5, 6.8 Hz), 1.47 ($J = 12.4$, 10.0, 6.4 Hz)	2.27 – 2.37 (H-4), 1.22 ($J = 6.8$ Hz, CH_3)	2.95 ($J = 9.3$, 2.6 Hz), 2.50 – 2.63
	2.21 (NMe)	3.33 ($J_t = 8.5$ Hz)	2.09 ($J = 13.0$, 10.0, 8.5 Hz), 1.83 ($J = 13.0$, 8.5, 5.9 Hz)	2.50 – 2.63 (H-4), 1.10 (d, $J = 6.8$ Hz, CH_3)	3.41 ($J = 9.2$, 6.9 Hz), 2.01 (t, $J = 9.2$ Hz)

Da nur zwei Substanzen mit diesem Substitutionsmuster verglichen werden, kann der hier aufgezeigte Trend nicht verallgemeinert werden. Der Vergleich mit weiteren Verbindungen gleicher Substitutionsmuster muss noch zeigen, ob sich die Beobachtungen übertragen lassen. Die Signale der Wasserstoffatome des N-Substituenten und der Wasserstoffatome in 2-Stellung und 4-Stellung sind bei den cis-Produkten hochfeldverschoben. Der Effekt ist bei den diastereotopen Protonen an 4-Position deutlich größer als bei denen in 2-Position. Auch die Kopplungsmuster unterscheiden sich; während beim trans-Produkt die Kopplungen zwischen H-2 und H-3a bzw. H-2 und H-3b gleich sind, ist die Kopplung zu den jeweiligen Protonen beim cis-Produkt unterschiedlich. Sehr deutlich ist ein Unterschied der chemischen Verschiebung zwischen H-3a und H-3b zu erkennen. Der Abstand dieser beiden Protonensignale ist bei dem cis-Produkt deutlich größer. Der umgekehrte Trend ist zwischen H-5a und H-5b zu erkennen. Hier ist der Abstand der Signale beim cis-Produkt kleiner.

Tabelle 8. ^{13}C -NMR-Daten der 1,2,4 substituierten Pyrrolidine

Verbindung	δ (NMe)	δ (C-2)	δ (C-3)	δ (Pos. 4)	δ (C-5)
	40.7 (NMe)	72.8	44.8	30.4 (C-4) 22.4 (CH ₃)	64.3
	40.6 (NMe)	71.1	43.7	31.0 (C-4) 19.8 (CH ₃)	65.9

Die ^{13}C -Signale des cis-Produktes von C-1, C-2, C-3 und der Methylgruppe in Position 4 sind gegenüber den entsprechenden Signalen der trans-Produkte tieffeldverschoben, die Signale von C-4 und C-5 hingegen hochfeldverschoben.

3.3.2.3 NMR-spektroskopische Daten der 1,2,5-trisubstituierten Pyrrolidine

Um die relative Konfiguration der substituierten Pyrrolidine zuordnen zu können, kann die chemische Verschiebung der Protonen der stereogenen Zentren zu Hilfe genommen werden: Diese sind beim cis-Diastereomer im Vergleich zu denen der trans-Diastereomere hochfeldverschoben. Der gleiche Effekt zeigt sich bei H-3a. Auch die Abstände der Signale von H-3a und H-3b bzw. H-4a und H-4b sind Indizien für die Konfiguration, da der Abstand der Signale bei den cis-Produkten kleiner als bei den trans-Produkten ist.

Tabelle 9. $^1\text{H-NMR}$ -Daten der 2,5-disubstituierten Pyrrolidine

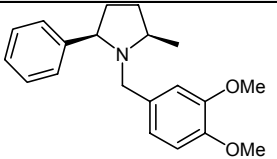
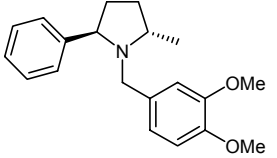
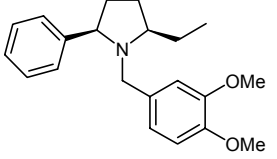
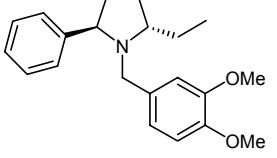
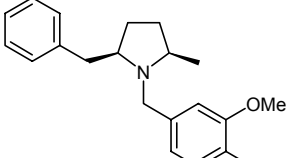
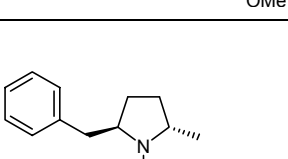
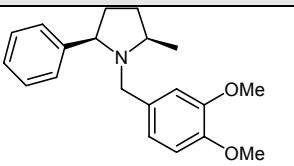
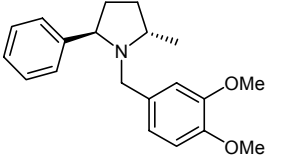
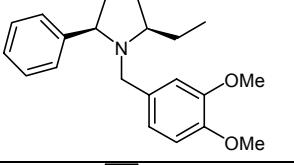
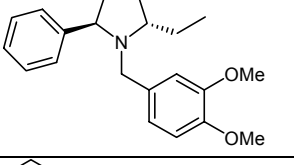
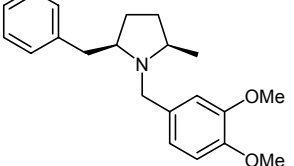
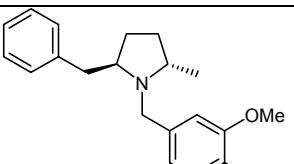
Verbindung	δ ($\text{CH}_2\text{a,b}$)	δ (Pos. 2)	δ (H-3a,b)	δ (H-4)	δ (Pos. 5)
	3.76 ($J = 14.4$ Hz), 3.44 ($J = 14.4$ Hz)	3.61 – 3.53,	2.07 – 1.96 1.77 – 1.59	1.96 – 1.86 1.56 – 1.41	2.78 (H-5), 1.08 ($J = 6.1$ Hz, CH_3)
	3.58 ($J = 13.5$ Hz), 3.37 ($J = 13.5$ Hz)	3.91 – 3.80	2.32 1.77 – 1.59	2.17 1.56 – 1.41	3.47-3.34 (H-5), 0.98 ($J = 6.4$ Hz, CH_3)
	3.75 ($J = 14.1$ Hz), 3.45 ($J = 14.1$ Hz)	3.64 – 3.57	1.93 – 1.83 1.78 – 1.51	2.05 – 1.97 1.78 – 1.51	2.70 (H-5), 1.78 – 1.51 (CH_2Me) 1.35 – 1.16 (CH_2Me), 0.87 ($J_t = 7.4$ Hz, CH_3)
	3.61 ($J = 13.8$ Hz), 3.43 ($J = 13.8$ Hz)	3.88 – 3.84	2.10 1.78 – 1.51	2.27 1.78 – 1.51	3.11 (H-5), 1.78 – 1.51 (CH_2Me) 1.35 – 1.16 (m, CH_2Me) 0.82 ($J_t = 7.4$ Hz, CH_3)
	3.81 ($J = 14.1$ Hz), 3.75 ($J = 14.1$ Hz)	2.93 – 2.81 (CH_2Ph , H-2), 2.38 ($J_{\text{gem}} = 12.4$ Hz, $J_{\text{vic}} = 9.2$ Hz, CH_2Ph),	1.67 – 1.44	1.81 – 1.70 1.42 – 1.30	2.74 – 2.60 (H-5), 1.07 ($J = 6.0$ Hz, CH_3)
	3.92 ($J = 13.6$ Hz), 3.62 ($J = 13.6$ Hz,)	3.17 – 3.05 (m, H-2), 2.96 ($J_{\text{gem}} = 12.9$ Hz, $J_{\text{vic}} = 3.5$ Hz, CH_2Ph), 2.36 ($J_{\text{gem}} = 12.9$ Hz, $J = 10.0$ Hz, CH_2Ph)	1.83 – 1.70 1.56 – 1.46	2.05 – 1.92 1.44 – 1.33	3.17 – 3.05 (H-5), 0.99 ($J = 6.2$ Hz, CH_3)

Tabelle 10. ^{13}C -NMR-Daten der 2,5-disubstituierten Pyrrolidine

Verbindung	δ (CH ₂ , Pos.1)	δ (Pos. 2)	δ (C-3)	δ (C-4)	δ (Pos. 5)
	54.7	68.8 (C-2)	33.9	32.2	58.8 (C-5), 21.1 (CH ₃)
	50.8	65.0 (C-2)	33.4	31.3	54.0 (C-5), 14.4 (CH ₃)
	55.1	68.8 (C-2)	29.0	34.3	64.6 (C-5), 27.7 (MeCH ₂), 10.2 (CH ₃)
	50.5	65.5 (C-2)	28.1	33.3	61.0 (C-5), 21.74 (MeCH ₂), 10.6 (CH ₃)
	56.3	66.1 (C-2) 42.5 (CH ₂ Ph)	28.8	31.6	60.1 (C-5), 20.8 (CH ₃)
	51.7	61.9 (C-2) 37.6 (CH ₂ Ph)	27.6	30.8	55.4 (C-5) 16.8 (CH ₃)

Die Signale der cis-Diastereomere zeigen gegenüber denen der trans-Diastereomere eine Tieffeldverschiebung für C-2, C-5, den N-Substituenten und den Substituenten an C-5. Die Signale von C-3 und C-4 sind gegenüber den entsprechenden trans-Produkten leicht tieffeldverschoben.

3.3.3 Biologische Prüfung

Die biologische Aktivität der hergestellten Verbindungen ist noch weitgehend ungeklärt. Es wurden eigene Versuche mit Meerschweinchendünndarm durchgeführt, bei denen jedoch lediglich eine Reaktion auf die Zugabe der Substanzen beobachtet und keine weiteren Studien durchgeführt wurden. Von Frau Dr. Ileana Hanganu im Physiologischen Institut der Universität Mainz wurden Tests an unreifen Neuronen im Ratten-Cortex durchgeführt.^[85, 86] Der Effekt der Substanzen **12f** und **12j** auf das Membranpotential, den Eingangswiderstand und die spontane synaptische Aktivität wurden untersucht. Hierzu wurden die Zellen mit der Patch-Clamp-Technik fixiert^[87] und die sogenannte whole-cell-Konfiguration zur Messung verwendet. Die Substanzen wurden in diesem Versuchsaufbau im Bad gelöst zugegeben. Substanz **12j** zeigt keine Aktivität. Bei Substanz **12f** wird eine schwache, lang anhaltende Depolarisation beobachtet. Eine solche Depolarisation kann dazu führen, dass die Erregbarkeitsschwelle in neuronalen Netzwerken sinkt und das Netzwerk leichter auf andere depolarisierende Eingänge reagiert. Weitere Untersuchungen an ZNS-Modellen oder einzelnen Rezeptortypen stehen noch aus.

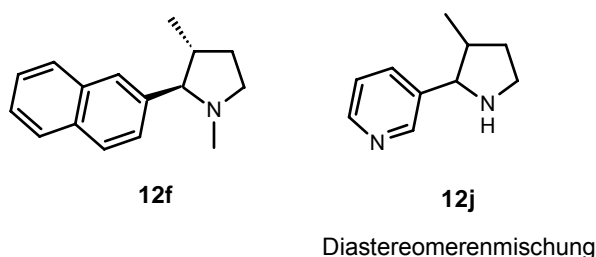


Abbildung 12. An Rattenzellen getestete Verbindungen

In Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Jens-Peter von Kries vom Forschungs-Institut für molekulare Pharmakologie Berlin wurden im Rahmen des „ChemBioNet“ weitere Substanzen auf ihre Inhibitorwirkung gegen Enzyme aus *M. tuberculosis* getestet. Untersucht wurden die Inhibierung der Enzyme AroA und AroK (Enzyme des Shikimat-Synthesewegs).

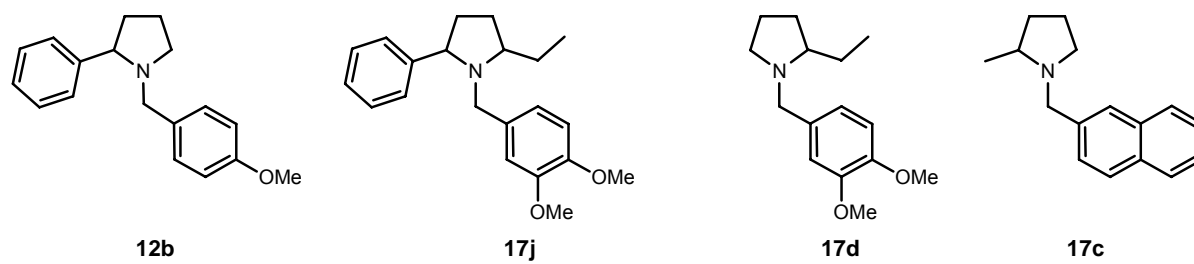


Abbildung 13. Auf Inhibierung der Enzyme des Shikimat-Synthesewegs getestete Substanzen

Die Substanzen zeigten bei einer Konzentration von 100 μmol keine Inhibierungseffekte.

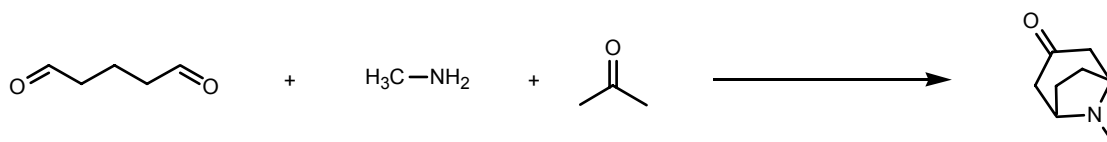
3.4 Darstellung polycyclischer Pyrrolidine

Wie schon in der Einleitung beschrieben, gibt es eine Vielzahl an biologisch aktiven Molekülen, die den Pyrrolidinring als Teil eines polycyclischen Systems enthalten. Daher wurde versucht, die in Kapitel 3.1 und 3.2 vorgestellten Pyrrolidinsynthesen auf die Darstellung von polycyclischen Verbindungen zu übertragen. Je nachdem, ob α -Aminonitrile oder α -(Alkylidenamino)-nitrile verwendet werden, können unterschiedliche Synthesestrategien verfolgt werden.

3.4.1 Darstellung von polycyclischen Verbindungen aus α -Aminonitrilen

3.4.1.1 Versuche zur Darstellung des Tropinonsystems

Die bei der Addition von α,β -ungesättigten Verbindungen an deprotonierte α -Aminonitrile intermediär gebildeten 2-Oxy-5-cyanopyrrolidine **11** stellen unsymmetrische, doppelte Iminiumionenäquivalente mit einer abgestuften Reaktivität der beiden elektrophilen α -Zentren dar. Durch doppelte nucleophile Substitution sollten sich mit einem Aceton-Äquivalent, in Anlehnung an die Synthese nach Robinson, Tropinone darstellen lassen.

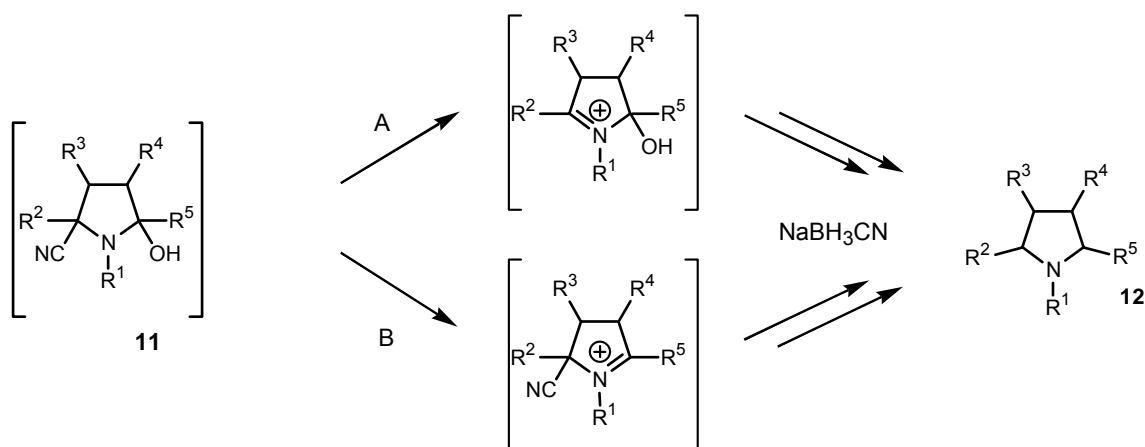


Schema 24. Tropinonsynthese nach Robinson^[88]

Um die Möglichkeiten dieses Ansatzes zu erforschen, wird zunächst untersucht, welcher der beiden α -ständigen Reste am Stickstoff zuerst reduziert wird.

3.4.1.1.1 Untersuchungen zum Mechanismus der Reduktion

Neben der vollständigen Reduktion zu Pyrrolidinen ist eine sequentielle Derivatisierung der beiden zum Stickstoff α -ständigen Abgangsgruppen Cyanid und Hydroxyd denkbar. Es wird daher untersucht, ob die Reaktivität der beiden Positionen hinreichend unterschiedlich ist. Durch Eliminierung einer der beiden Abgangsgruppen entsteht ein primäres Iminiumion, das reduziert wird. Eliminierung der zweiten Abgangsgruppe und Reduktion führt zum Pyrrolidin. Um eine sequentielle Derivatisierung zu erreichen, muss das zuerst gebildete Iminiumion abgefangen werden.

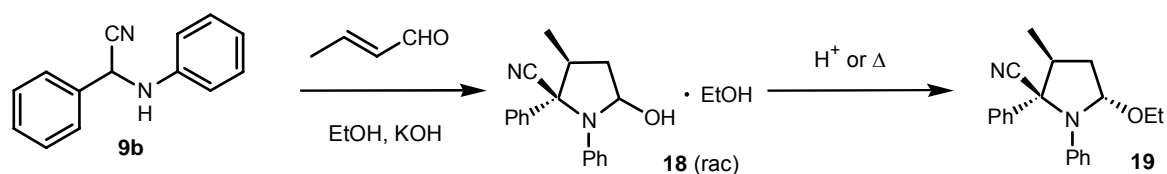


Schema 25. Bildung der primären Iminiumionen

Zunächst wird untersucht, ob sich in der Modellreaktion (siehe Kapitel 3.1.1, S. 16) durch Zugabe geringerer Mengen an Reduktionsmittel ein einfach reduziertes Produkt nachweisen lässt. Hierzu wird (4-Methoxybenzylamino)-phenylacetonitril **9a** in absolutem THF gelöst und mit KHMDS und Crotonaldehyd nach den optimierten Bedingungen umgesetzt. Zum Abbruch der Reaktion wird Ethanol und Essigsäure zugegeben und die Menge von NaBH₃CN zwischen null und vier Äquivalenten variiert. Diese Versuche führen zu keinem eindeutigen Ergebnis, da die einfach reduzierten Zwischenprodukte durch HPLC-MS-Analyse nicht nachgewiesen werden können. Spätere Versuche zeigen, dass bei schnellem Abbruch der Reduktion ein einfach reduziertes Produkt als Nebenkomponente erhalten werden kann. Die nähere Charakterisierung dieser Substanzen zeigt, dass in diesem Fall die Hydroxyfunktion zuerst reduziert wird.*

Da die Isolierung der Zwischenprodukte bei N-alkylsubstituierten Verbindungen zunächst fehlschlägt, werden die entsprechenden N-arylsubstituierten Verbindungen hergestellt. Durch den, durch Konjugation mit dem aromatischen π -System, elektronenärmeren Stickstoff ist die Eliminierung der Abgangsgruppen erschwert, und die sonst instabilen 5-Cyano-2-hydroxypyrrolidine **11** können isoliert werden. Verbindung **18** wird nach einer Vorschrift von Treibs und Derra^[61] durch Addition von Crotonaldehyd an das Aminonitril in ethanolischer KOH hergestellt.

* I. Bergner, bislang unveröffentlichte Ergebnisse.



Schema 26. Darstellung des 5-Cyano-3-ethoxypyrrolidins **19**

In dieser Reaktion wird nicht, wie von Treibs und Derra beschrieben, direkt das 5-Cyano-2-ethoxypyrrolidin **19** erhalten, sondern eine kristalline Substanz, die als 1:1-Cokristallat des Hemiaminals mit Ethanol **18** identifiziert werden kann. Verbindung **18** ist instabil und zersetzt sich durch Erhitzen oder durch Spuren von Säure, wie sie zum Beispiel in nicht vollständig entsäuertem Deuteriochloroform vorkommen. Daher konnte die relative Konfiguration an C-2 nicht zugeordnet werden. Durch Erwärmen in Ethanol lässt sich das Hemiaminal **18** in 5-Ethoxy-3-methyl-1,2-diphenylpyrrolidin-2-carbonitril **19** überführen. Dessen relative Konfiguration kann durch Kristallstrukturanalyse ermittelt werden. Es wird nur das 2,3-cis-2,5-trans-Produkt erhalten (Abbildung 14).

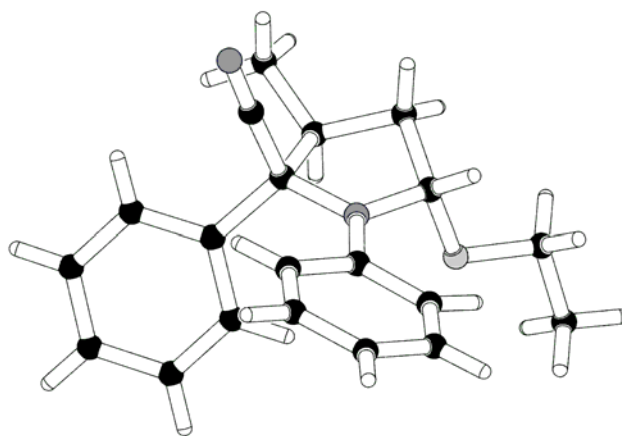
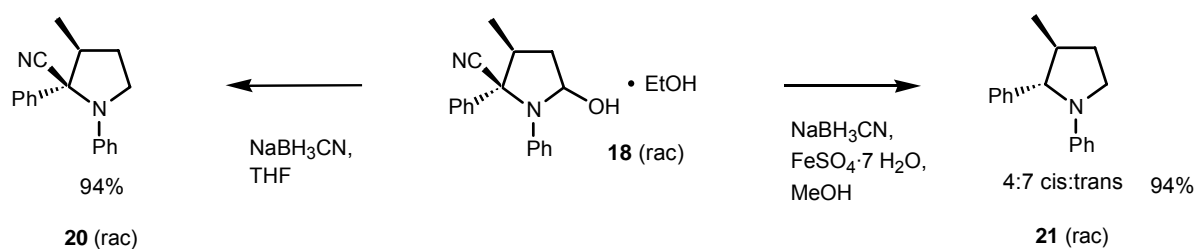


Abbildung 14. Kristallstruktur von Aminoal **19**

Die Hydroxyfunktion weist unter den sauren Reduktionsbedingungen gegenüber der Nitrilfunktion die größere nucleofuge Tendenz auf. Daher wird diese Funktion unter Bildung des Iminiumions eliminiert und kann reduziert werden. Durch die niedrige Elektronendichte am Anilinstickstoff gegenüber den entsprechenden N-Alkylverbindungen wird die Eliminierung von HCN unter erneuter Bildung eines Iminiumions stark verlangsamt. Daher kann bei der Reduktion des Hemiaminals **18** mit NaBH_3CN das N-arylsubstituierte 2-Cyano-pyrrolidin **20** erhalten werden (Schema 27).



Schema 27. Reduktion des Hemiaminals **18**

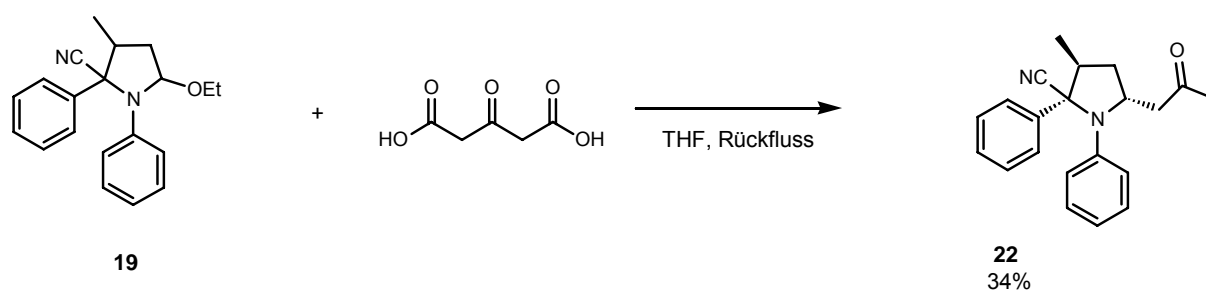
Eine vollständige Reduktion von Verbindung **18** zum Pyrrolidin kann durch Zusatz von die Cyanidgruppe aktivierenden Metallionen erfolgen. Während einige Autoren Hg^{2+} und Ag^+ für die Aktivierung der α -Aminonitrile verwenden,^[50, 89, 90] ist durch Zusatz von $\text{FeSO}_4 \cdot 7 \text{ H}_2\text{O}$ und längeren Reaktionszeiten ebenfalls eine zweifache Reduktion möglich.

3.4.1.1.2 Nucleophile Addition an 5-Cyano-3-hydroxypyrrolidin

Zur Darstellung des Tropinonsystems sowie für die Erweiterung der Pyrrolidinsynthese soll eine nucleophile Substitution der 2-Hydroxy- bzw. 2-Ethoxyfunktion der 5-Cyano-2-hydroxy- bzw. der 5-Cyano-2-ethoxypyrrolidine durchgeführt werden.

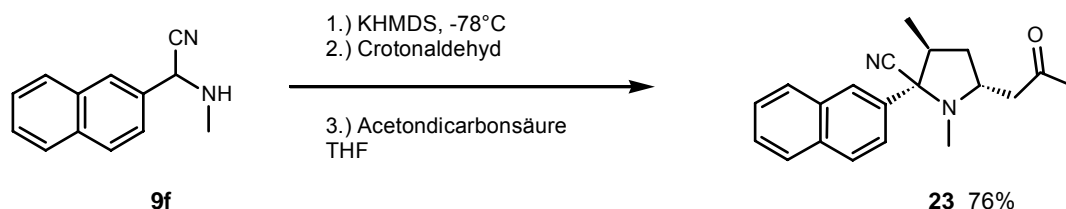
Untersucht wird die Derivatisierung von 5-Cyano-1,5-diphenyl-2-ethoxy-3-methylpyrrolidin **19** (Schema 26). Die Substitution der Ethoxyfunktion gelingt jedoch weder mit Grignard-Reagenzien (Isopropylmagnesiumchlorid, Phenylmagnesiumchlorid und TiCl_4) noch mit Essigsäure- α -isopropenylester unter Zusatz von Lewisäuren (untersucht werden TiCl_4 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ bei 0°C bzw. bei -78°C) oder Aceton (Siedehitze, Aceton mit TiCl_4). Auch der Einsatz von Trimethylsilylchlorid zur Eliminierung der Ethoxyfunktion führt nicht zur Umsetzung.^[91]

Wird Verbindung **19** hingegen mit Acetondicarbonsäure in THF am Rückfluss erhitzt, lässt sich ein zweifach decarboxyliertes Additionsprodukt isolieren.



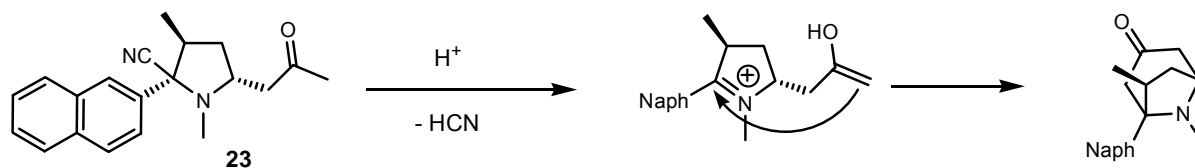
Schema 28. Addition von Acetondicarbonsäure an 5-Cyano-1,5-diphenyl-2-ethoxy-3-methylpyrrolidin **19**

Es wird bei dieser Reaktion nur ein Diastereomer isoliert, dessen relative Konfiguration mittels NOE-Experimenten ermittelt werden kann. Die Addition von Acetondicarbonsäure an **19** lässt sich auf die Eintopfreaktion zur Synthese von Pyrrolidinen aus α -Aminonitrilen übertragen. Das *in situ* gebildete 5-Cyano-2-hydroxypyrrolidin reagiert analog zu Verbindung **19**.



Schema 29. Addition von Acetondicarbonsäure an *in situ* gebildetes 5-Cyano-2-hydroxypyrrolidin

Um das Tropinonsystem zu erhalten, muss das nach der Eliminierung der Nitrilgruppe entstandene Iminiumion mit der CH-aciden Methylgruppe in einer intramolekularen Reaktion reagieren (Schema 30).



Schema 30. Schema der geplanten Tropinonsynthese

Zunächst wird versucht, das bicyclische Produkt unter Säurekatalyse zu erhalten. Verwendet werden: Acetylchlorid in Methanol, Methanol mit konzentrierter Salzsäure (Sieden unter Rückfluss), HCl-gesättigtes Methanol, $FeSO_4 \cdot 7H_2O$, Silbertriflat und *p*-Toluolsulfonsäure.^[92] Weitere Variationen der Reaktionsbedingungen führen ebenfalls nicht zur Bildung des gewünschten Tropinons: Die Substanz wird in Methanol unter Basenzusatz (KHMDS) unter Rückfluss erhitzt. Auch gepufferte Reaktionsbedingungen (*p*-Toluolsulfonsäure/Pyrrolidin) lassen das Tropinonsystem nicht entstehen. Die Zugabe von Iod zu **23** führt zu Bildung eines komplexen Produktgemisches. Bei den säurekatalysierten Reaktionen kann die Bildung eines anderen Produktes beobachtet werden. Im Dünnschichtchromatogramm wird eine stark fluoreszierende, polare Substanz detektiert, die nach Säulenchromatographie als das Enamin **24** identifiziert wird.

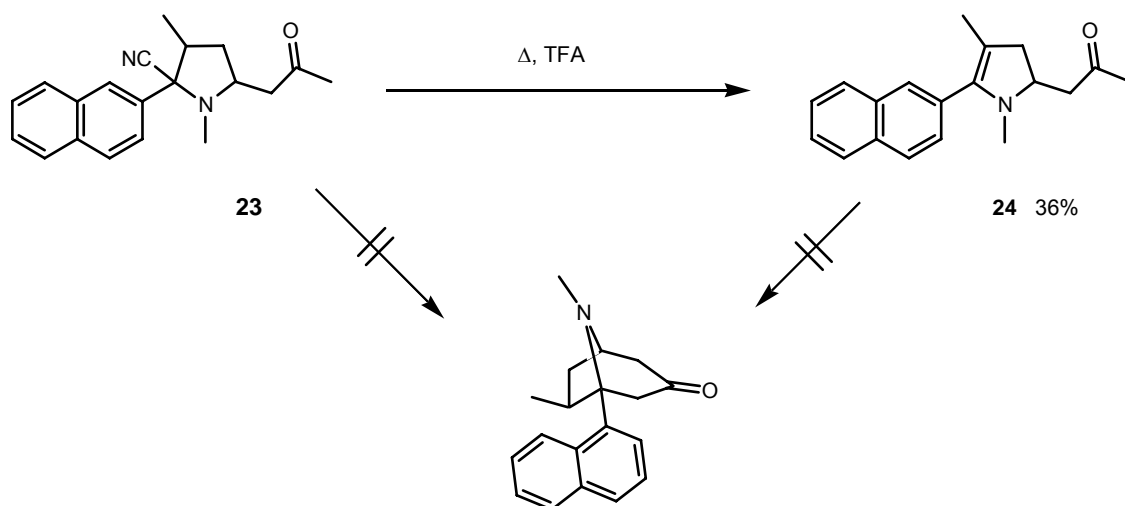
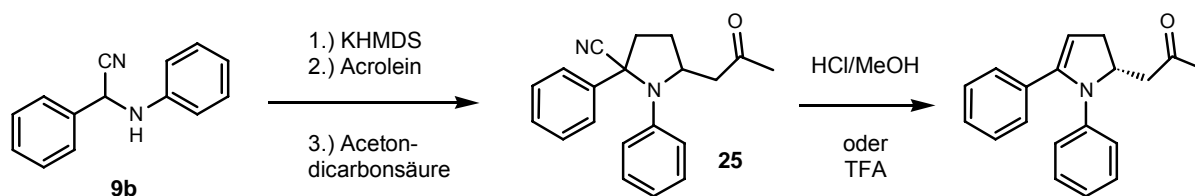


Abbildung 15. Bildung des Enamins **24**

Um zu untersuchen, ob eine Synthese mit einem sterisch weniger gehindertem System gelingt, wird in einer Eintopfsynthese 5-(2-Oxo-propyl)-1,2-diphenyl-pyrrolidin-2-carbonitril **25** hergestellt und das Rohprodukt der Reaktion mit HCl-gesättigtem Methanol und in einem weiteren Versuch mit TFA bei Raumtemperatur gerührt bzw. in der Siedehitze umgesetzt. Hierbei kann NMR-spektroskopisch ebenfalls nur das Enamin nachgewiesen werden.



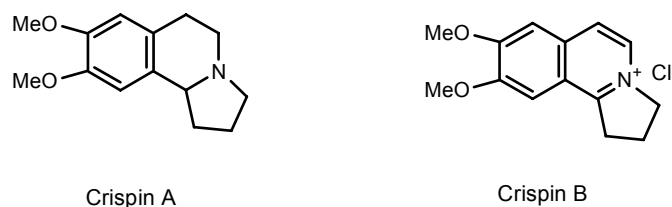
Schema 31. Weitere Versuche das Tropinonsystem herzustellen

Möglicherweise wird der Ringschluss durch den Arylsubstituenten in 2-Position behindert. Diese Hypothese lässt sich nicht experimentell nachprüfen, da α -unsubstituierte α -Aminonitrile nicht in die Reaktion eingesetzt werden können (siehe Kapitel 3.1.2, S. 25).

3.4.1.2 Synthese von (\pm)-Crispin A und Derivaten

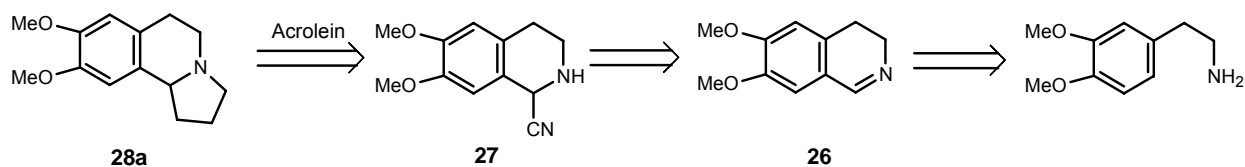
In der chinesischen Volksmedizin wird die Pflanze *Carduus crispus* zur Behandlung von Erkältungen, gastrointestinalen Beschwerden und Rheumatismus verwendet. Bei der Untersuchung der Pflanzenextrakte konnte eine zytotoxische Aktivität gegen einige menschliche Krebszelllinien

nachgewiesen werden.^[93] Die Analyse der enthaltenen Alkaloide durch Zhao et al. führte zu der Entdeckung von fünf neuen Isochinolin-Alkaloiden (Crispin A – E).^[93] In den biologischen Assays zeigte lediglich Crispin B zytotoxische Aktivität.



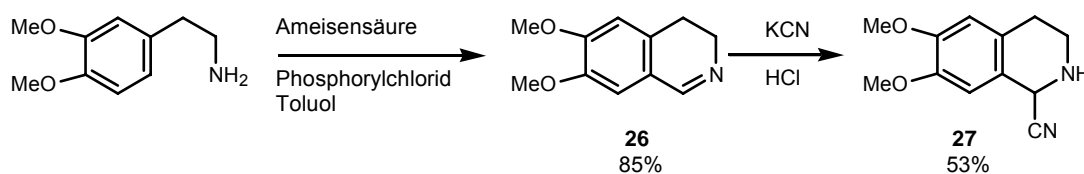
Schema 32. Natürlich vorkommende Isochinolinalkaloide

Bereits vor der Entdeckung von Crispin A in *Carduus crispus* wurde diese Verbindung von verschiedenen Arbeitsgruppen synthetisiert.^[94, 95] Eine neuere Synthese aufbauend auf der Silber(I)-vermittelten oxidativen Cyclisierung von Homopropargylaminen wurde von Knölker und Mitarbeitern veröffentlicht.^[96-98] Die in der vorliegenden Arbeit entwickelte Pyrrolidinsynthese stellt eine weitere Alternative zur Darstellung von (±)-Crispin A und verschiedenen Analoga dar. Retrosynthetisch lässt sich der Naturstoff auf das Aminonitril **21** zurückführen, welches aus Homoveratrylamin durch eine Bischler-Napieralski-Cyclisierung und anschließende Addition von HCN gebildet werden kann.



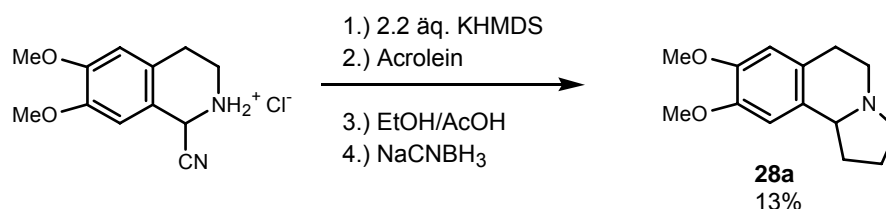
Schema 33. Retrosynthetische Analyse von (±)-Crispin A

Die Synthese des Aminonitrils **27** aus 6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin **26** erweist sich als problematisch, da sie in der Literatur nur knapp beschrieben ist.^[99, 100] Meist wird ein Gemisch aus 6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin **26** und dem gewünschten Produkt erhalten. Die Synthese des Reinproduktes gelingt durch Variation der beschriebenen Synthesemethode.^[99]



Schema 34. Darstellung von 6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril **27**

Die Synthese von (±)-Crispin A aus dem Hydrochlorid des Aminonitrils **27** und 2.2 Äquivalenten KHMDS liefert bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter den in Kapitel 3.1.2 vorgestellten Bedingungen nur eine Ausbeute von 13 %, weshalb weitere Reaktionsbedingungen erprobt werden.



Schema 35. Darstellung von (±)-Crispin A

Die weiteren Reaktionen werden nicht mit dem Hydrochlorid des Aminonitrils, sondern mit dem freien Aminonitril durchgeführt, da dieses besser in THF löslich ist. Auch bei der Verwendung der freien Base **27** und 1.1 Äq. KHMDS lässt sich nur die Ausbeute von 13% reproduzieren. Bei Zugabe von KHMDS zum Reaktionsgemisch beobachtet man das Ausfallen eines gelblichen Feststoffes. Möglicherweise hindert dies die Additionsreaktion und führt bevorzugt zur Retro-Strecker-Reaktion. Um dies zu vermeiden, wird die Reaktion mit 0.2 Äq. KHMDS durchgeführt, was die Ausfällung der Intermediate verhindert. NMR-spektroskopisch kann jedoch die Bildung des gewünschten Produktes nicht nachgewiesen werden. Auch die vierfache Verdünnung der Reaktionslösung liefert kein Produkt. Die inverse Versuchsdurchführung, d.h. das Zutropfen einer Lösung des α -Aminonitrils (in absolutem THF) zur Base mit darauf folgender Addition von Acrolein und Reduktion führt nur zu Spuren des gewünschten Produktes. Als Hauptprodukt wird meist 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin erhalten. Wird die Reaktionstemperatur erhöht, ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ bzw. $+21\text{ }^{\circ}\text{C}$, Versuchsdurchführung analog Schema 35, als Edukt wird das freie Aminonitril verwendet) fällt bei der Zugabe der Base kein Feststoff aus. Es wird jedoch ebenfalls nur 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin erhalten. Auch bei der Verwendung von stark polaren Lösemitteln (wie z. B. Ethylenglykoldimethylether) zur Verbesserung der Löslichkeit des vermutlich entstehenden Kaliumsalzes werden nur Spuren des gewünschten Produktes nachgewiesen.

Durch Zusatz von Salzen wie Kupfer(II)triflat um die Reaktion radikalisch durchzuführen, bzw. von Kronenethern (Dibenzo-18-Krone-6, 18-Krone-6) zur Aktivierung der gebildeten Anionen kann man die Ausbeute an Crispin A ebenfalls nicht steigern. Die Umkehr der Zugabereihenfolge mit bzw. ohne Zusatz von Kronenethern sowie die Verwendung von weiteren Lösemitteln wie Dichlormethan in Verbindung mit Kronenethern und die Variation der Reaktionstemperatur führt zu keiner Erhöhung der Ausbeute. Zum Teil können Anteile des gewünschten Produktes ($<10\%$) nachgewiesen werden.

Ein Problem bei der Synthese von Crispin A stellt die Bildung von Boran-Komplexen bei der Reduktion dar. Je nach Aufarbeitung werden dünn-schichtchromatographisch unterschiedliche Produkte detektiert, oder die beobachteten Substanzen lassen sich nicht wie das Produkt mit Seebach-Reagenz anfärben, obwohl NMR-spektroskopisch das Produkt nachgewiesen werden kann. Zur Zersetzung der Boran-Komplexe wird Ethanolamin zugegeben. In einigen Experimenten wird statt Ethanolamin Zitronensäure zur Zersetzung der Komplexe verwendet.^[101]

Die in Kapitel 3.1.2.2 gezeigten Synthesen deuten darauf hin, dass Acrolein kein geeigneter Michael-Akzeptor zur Synthese von Pyrrolidinen ist. Neben Acrolein kommen noch weitere Reagenzien als zweifach elektrophile C₃-Bausteine in Betracht, die zur Synthese von Crispin A verwendet werden können.

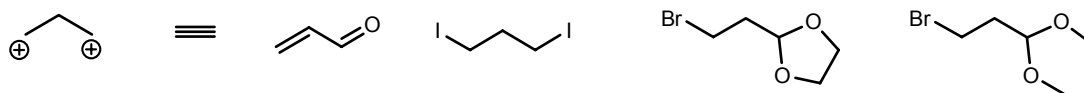
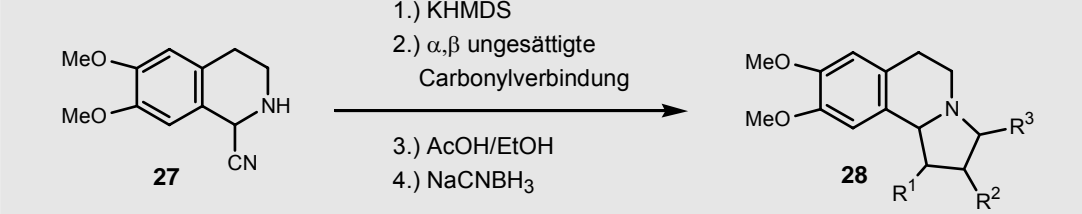
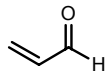
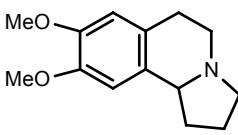
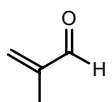
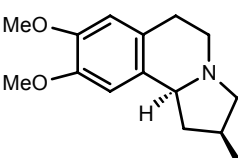
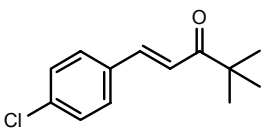
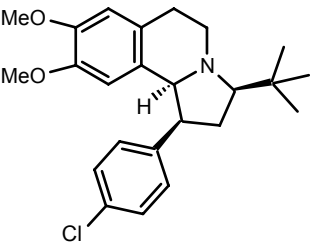
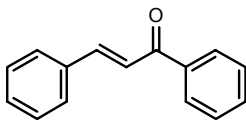
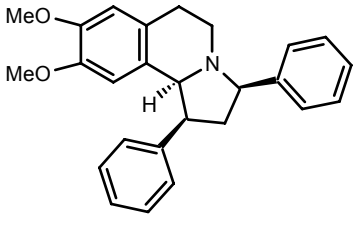
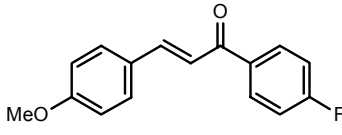
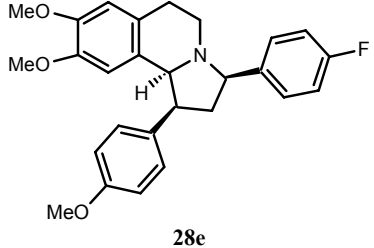
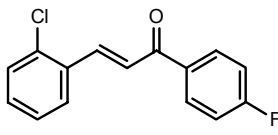
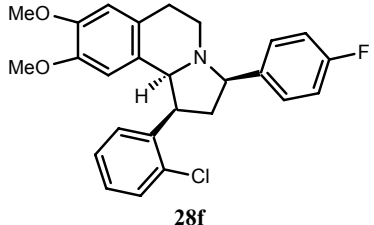


Abbildung 16. Zweifach elektrophile C₃-Bausteine

Der Umsatz von **27** mit 2-(2-Bromethyl)-1,3-dioxolan und 1,3-Diodopropan mit und ohne Kronenether in absolutem THF gelingt nicht. 3-Brom-propionaldehyd-dimethylacetal kann ebenfalls nicht unter Standardbedingungen umgesetzt werden.

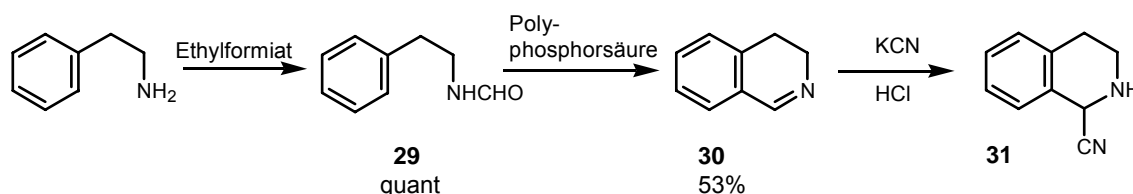
Die vorgestellte Synthesestrategie bietet die Möglichkeit, neben dem natürlich vorkommenden Crispin A ausgehend von Aminonitril **27** am Pyrrolidinring substituierte Verbindungen herzustellen. Die Ausbeuten bei der Umsetzung mit anderen α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen wie Chalcon, verschiedenen Chalconderivaten oder Methacrolein sind deutlich höher, als bei der Reaktion mit Acrolein. Zimtaldehyd eignet sich nicht als Michael-Akzeptor zur Umsetzung mit **27**.

Tabelle 11. Dargestellte Crispin-Derivate

			
α,β -ungesättigte Carbonylverb.	Hauptprodukt	dr ^a	Gesamtausbeute
	 28a	-	13%
	 28b	cis:trans 4.5:1	41%
	 28c	Nur ein Diastereomer	87%
	 28d	Nur ein Diastereomer	53%
	 28e	Nur ein Diastereomer	29%
	 28f	Nur ein Diastereomer	41%

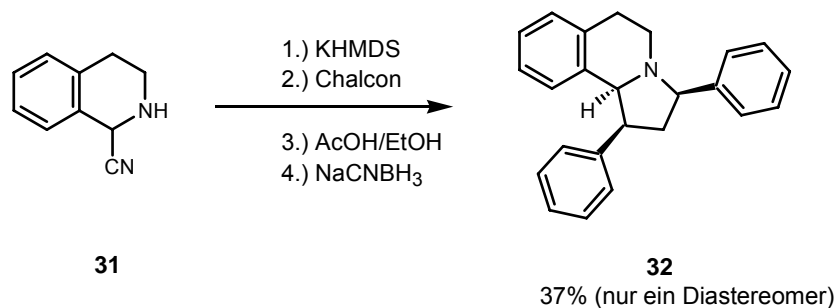
^a Durch ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt

Mit der gleichen Synthesestrategie sind 1,2,3,5,6,10b-Hexahydropyrrolo[2,1a]-isochinolin-Derivate zugänglich. Das 6,7-unsubstituierte Aminonitril **31** wird in einer Synthese nach Elliott et al.^[102] und Waigh et al.^[100] synthetisiert. Auch bei dieser Synthese ist es schwierig, optimale Bedingungen zur Addition von Blausäure an **30** zu finden.



Schema 36. Synthese von 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-1-carbonitril^[100, 102]

1,2,3,5,6,10b-Hexahydropyrrolo[2,1a]-isochinolin, der unsubstituierte Grundkörper von Crispin A, ist ein bekanntes Abbauprodukt des Alkaloids Norsecurinone^[103] und ein α_2 -Adrenorezeptor-Antagonist.^[104] Verschiedene Derivate zeigen ebenfalls pharmakologische Aktivität.^[105] Solche Desmethoxy-diphenylderivate von Crispin A lassen sich ebenfalls mittels der entwickelten Synthesestrategie herstellen.

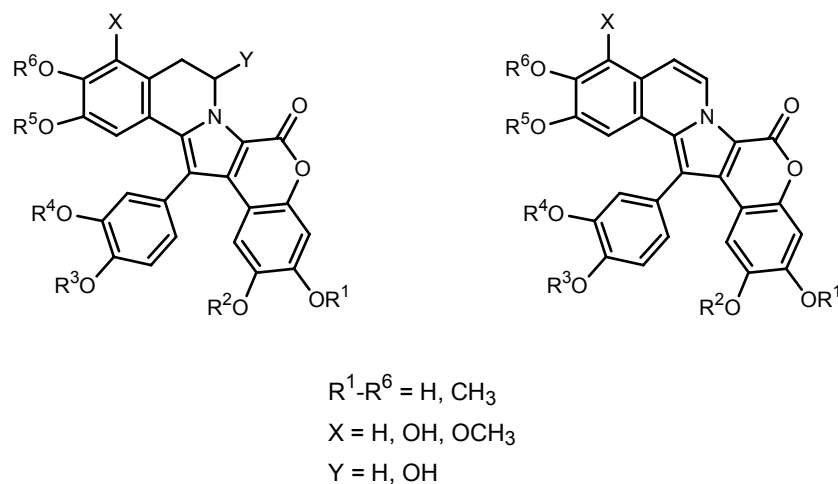


Schema 37. Darstellung weiterer Crispinderivate.

3.4.1.3 Darstellung von Lamellarin-Analoga

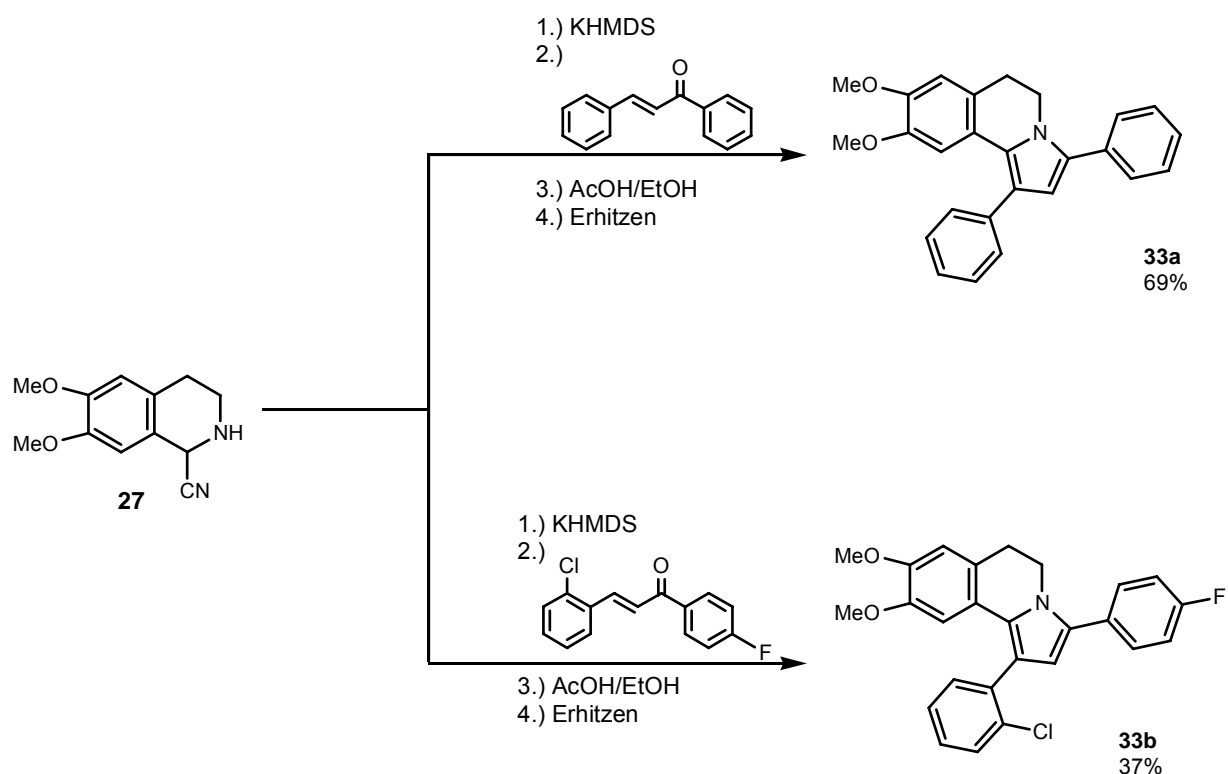
Lamellarine sind von DOPA und Tyrosin abgeleitete hexacyclische marine Pyrrol-Alkaloide. Sie wurden in den 80er Jahren des 20. Jahrhunderts von der Gruppe von Faulkner et al. entdeckt.^[106] Der Name geht auf *Lamellaria sp.* (Familie *Lamellariidae*) zurück, aus welchem die ersten vier Derivate (Lamellarin A – D) isoliert wurden. Seither wurden insgesamt 38 verschiedene Lamellarine aus Weichtieren, Seescheiden und Schwämmen isoliert.^[107-109] Das große Interesse an dieser Substanzklasse beruht auf der biologischen Wirksamkeit der Verbindungen, wie der Hemmung der

Zellteilung, Zytotoxizität und die Inhibierung der HIV-I-Integrase.^[110, 111] Es wird vermutet, dass die Lamellarine mit DNA-verändernden Enzymen wechselwirken. Die genaue Wirkungsweise ist aufgrund der geringen verfügbaren Mengen bis jetzt größtenteils nicht untersucht worden.



Schema 38. Grundstruktur der Lamellarine

In Schema 38 ist die Grundstruktur der Lamellarine gezeigt. Die mit R, X und Y gekennzeichneten Gruppen sind bei den einzelnen bis jetzt gefundenen Lamellarinen unterschiedlich substituiert. Der molekulare Aufbau ist mit der Struktur der Crispin-Alkaloide eng verwandt: statt des Pyrrolidinringes ist in allen Lamellarinen ein Pyrrolring vorhanden, der 1,2-diarylsubstituiert und in 3-Position des Pyrrolidinringes mit einer Esterfunktion verbrückt ist. Aufgrund der großen strukturellen Ähnlichkeit lassen sich Lamellarin-Analoga wie auch die Crispin-Alkaloide in einer Stufe ausgehend von Aminonitril **27** darstellen. Statt der Reduktion der intermediär entstehenden 2-Cyano-5-oxopyrrolidine werden die beiden Abgangsgruppen durch Zusatz von Säure und Erhitzen eliminiert. Auf diese Weise erhält man in mäßigen bis guten Ausbeuten die 5,6-Dihydropyrrolo[2,1-a]-isochinoline.

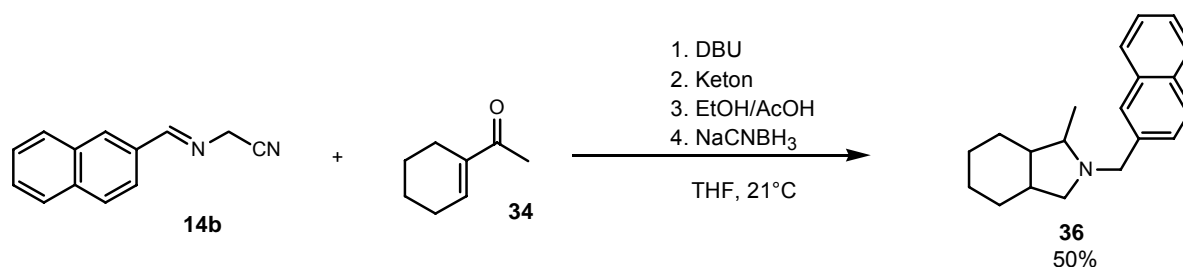


Schema 39. Darstellung von Lamellarin-Analoga.

Die gezeigten Synthesen stellen eine Erweiterung der von Miller-Plöchl'schen Pyrrolsynthese (siehe Schema 12, S. 11) dar. Im Gegensatz zu dieser können ebenfalls N-Alkyl- α -arylamino-nitrile zu Pyrrolen umgesetzt werden.

3.4.2 Darstellung von polycyclischen Pyrrolidinen aus α -(Alkylidenamino)-nitrilen

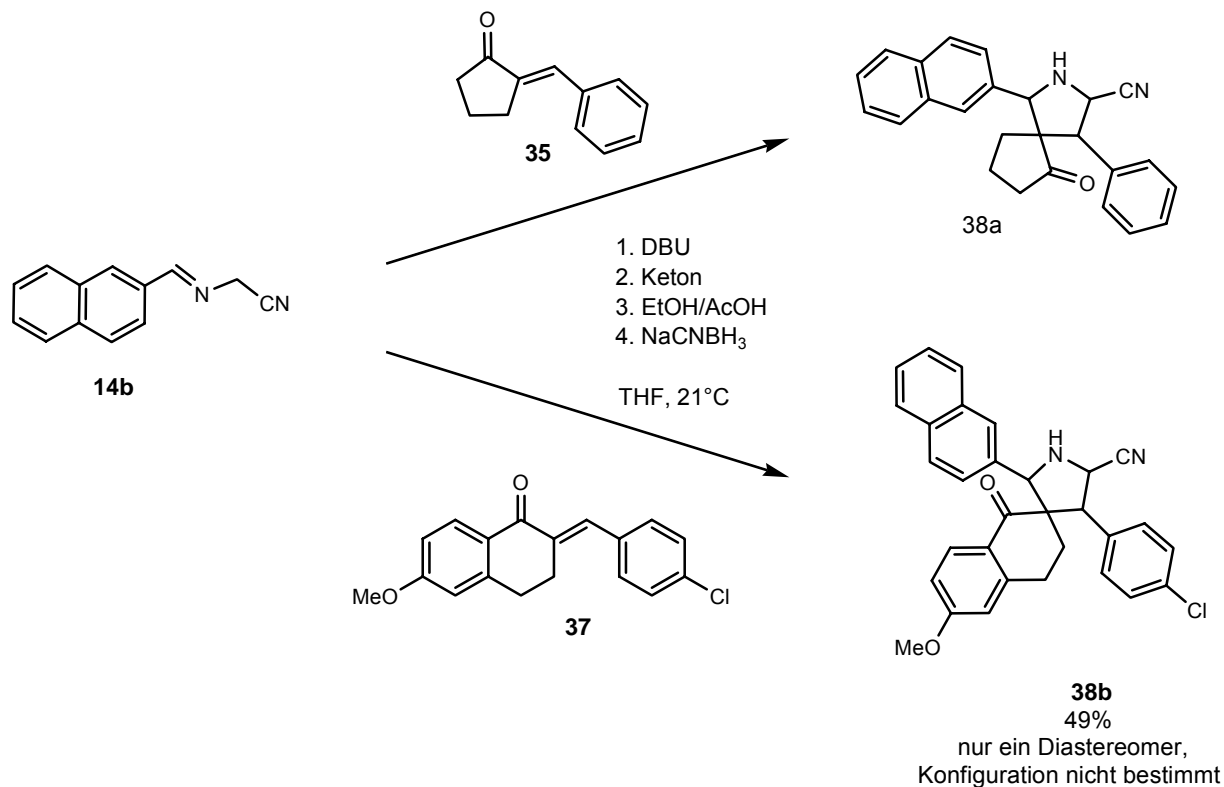
Wie schon in Kapitel 3.1.2 gezeigt, eignen sich α -Aminonitrile nicht zur Addition an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen, die ein acides Wasserstoffatom tragen. Daher sind die Möglichkeiten durch Addition an eine cyclische α,β -ungesättigte Carbonylverbindung, wie zum Beispiel an 1-Acetylcyclohex-1-en **34** oder 2-Benzylidencyclopentan-2-on **35**, stark eingeschränkt. Die α -(Alkylidenamino)-nitrile bieten hingegen die Möglichkeit mit solchen Elektrophilen zu reagieren.



Schema 40. Darstellung polycyclischer Pyrrolidine aus α -(Alkylidenamino)-nitrilen

Werden die Standardbedingungen zur Darstellung der Pyrrolidine aus α -(Alkylidenamino)-nitrilen angewendet, so lässt sich bei der Reaktion von **14b** mit **34** das gewünschte Octahydroisindol **36** isolieren. Aufgrund von NOESY-Experimenten konnte die relative Konfiguration nicht zugeordnet werden. Versuche, die Substanz als Styphnat zu kristallisieren, schlugen fehl.

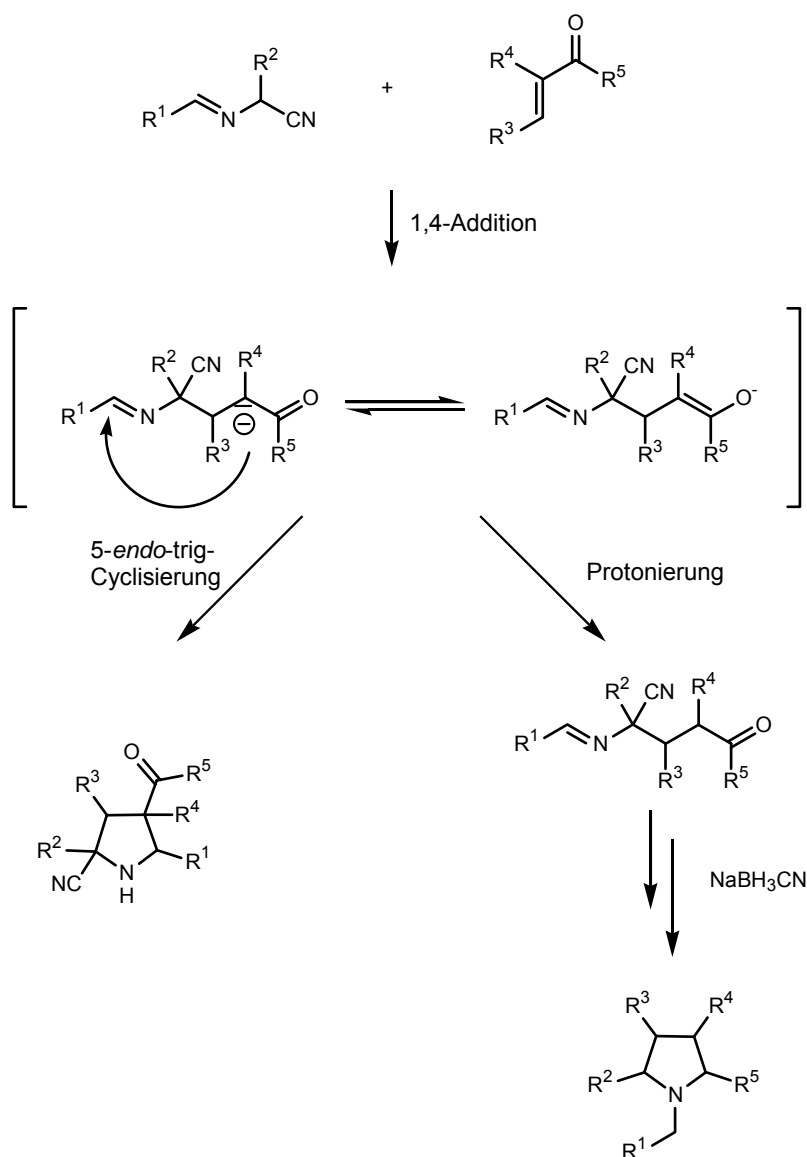
Die Reaktion lässt sich nicht auf andere cyclische α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen übertragen. Wird zum Beispiel statt Verbindung **34** 2-Benzylidencyclopentanon **35** eingesetzt, so wird das gewünschte Produkt nicht erhalten. NMR-Studien und massenspektrometrische Untersuchungen deuten darauf hin, dass es sich bei der Hauptkomponente des resultierenden Produktgemischs formal um das Produkt einer 1,3-dipolaren Cycloaddition handelt (Schema 41 oben).



Schema 41. Bildung des 1,3-diplaren Cycloaddukts

Nach der Umsetzung von α -(Alkylidenamino)-nitril **14b** mit **37** kann ebenfalls nur das Produkt einer formalen 1,3-dipolaren Cycloaddition isoliert werden. Die relative Konfiguration der Produkte wurde nicht ermittelt. Die Reaktion von (Diphenylmethylenamino)-acetonitril **14a** und **35** gelingt nicht. Um die Bildung des unerwünschten Spirocyclus zu **38** unterdrücken wird statt DBU die Guanidinbase 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]-dec-5-en (TBD) verwendet. Auch nach diesem Vorgehen wird spektroskopisch nur das Produkt der 1,3-dipolaren Cycloaddition nachgewiesen.

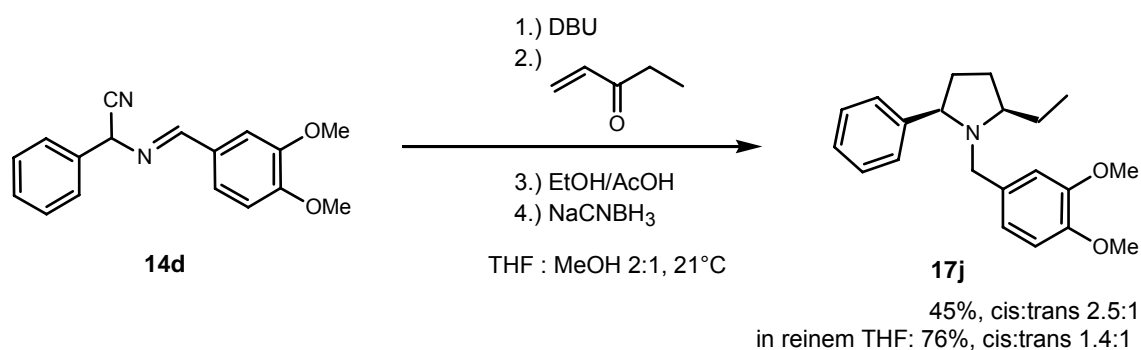
Vergleicht man die verwendeten α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen, so fällt auf, dass sich das stabilisierte Enolat-Anion bevorzugt zu den spiro-Produkten umsetzt. Wird bei der Reaktion TBD statt DBU verwendet, so können die intermediär gebildeten Anionen aufgrund des deutlich höheren pK_s -Wertes von TBD nicht so rasch protoniert werden, wie dies beim Einsatz von DBU der Fall wäre. Dies führt in einer aza-analogen Aldolreaktion zur Bildung der isolierten Produkte (Schema 42). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass in diesem Fall die Reaktion nicht konzertiert als 1,3-dipolare Cycloaddition, sondern als zweistufiger Prozess abläuft. Entsteht bei der 1,4-Addition ein stabiles Enolat-Anion, bzw. kann dieses nicht wieder durch die protonierte Base protoniert werden, führt der Angriff des Anions auf das Imin zum Ringschluss. Dies ist überraschend, da diese Reaktion nach den Baldwin-Regeln nur langsam oder gar nicht ablaufen sollte, da es sich um einen 5-*endo*-trig-Ringschluss handelt.^[112] Inzwischen gibt es jedoch zahlreiche experimentelle Befunde, die darauf hinweisen, dass die Baldwin-Regeln nicht auf Umsetzungen von Iminen angewendet werden können.^[113, 114] Findet eine Protonierung statt, so kann das gewünschte Produkt isoliert werden (Schema 42).



Schema 42. Bildung des 1,3-dipolaren Cycloaddukts bzw. dem gewünschten Pyrrolidin

Eine Möglichkeit, die in Schema 42 gezeigte Nebenreaktion des Enolat-Anions zu unterdrücken, besteht in der schnellen Protonierung desselben. Zunächst wurde getestet, ob sich die Darstellung der Pyrrolidine ebenfalls in protischen Lösemitteln durchführen lässt. Für die Testreaktion wurde ein 2:1-Gemisch aus THF und Methanol verwendet (Schema 43).

Bei dieser Reaktion kann das gewünschte Produkt isoliert werden. Im Vergleich zu der Reaktionsführung in absolutem THF verringert sich die Ausbeute.



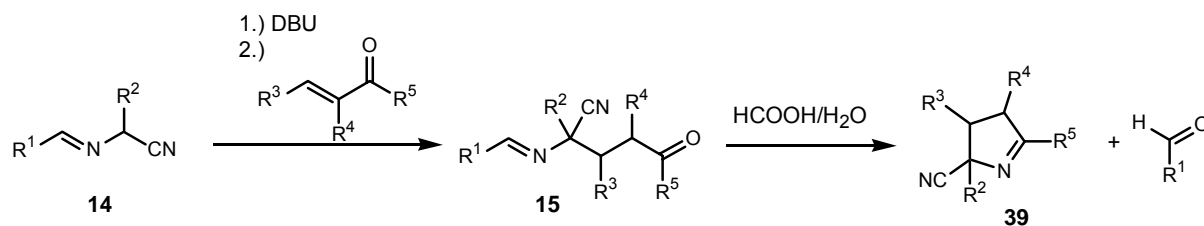
Schema 43. Verwendung von protischen Lösemitteln zur Pyrrolidinsynthese

Interessant ist, dass sich bei der Zugabe von Methanol das Diastereomerenverhältnis ändert. Möglicherweise lässt sich durch Zugabe von Lewissäuren die Diastereoselektivität der Reaktion beeinflussen. Dies wurde aus Zeitgründen in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht.

Die Umsetzung von 2-(4-Chlorbenzyliden)-6-methoxy-1-tetralon **37** mit (2-Naphthylmethylamino)-acetonitril **14b** unter den in Schema 43 gezeigten Bedingungen gelingt nicht. Es kann nur ein geringer Umsatz der Edukte dünnschichtchromatographisch beobachtet werden.

3.5 Cyclische α -(Alkylidenamino)-nitrile

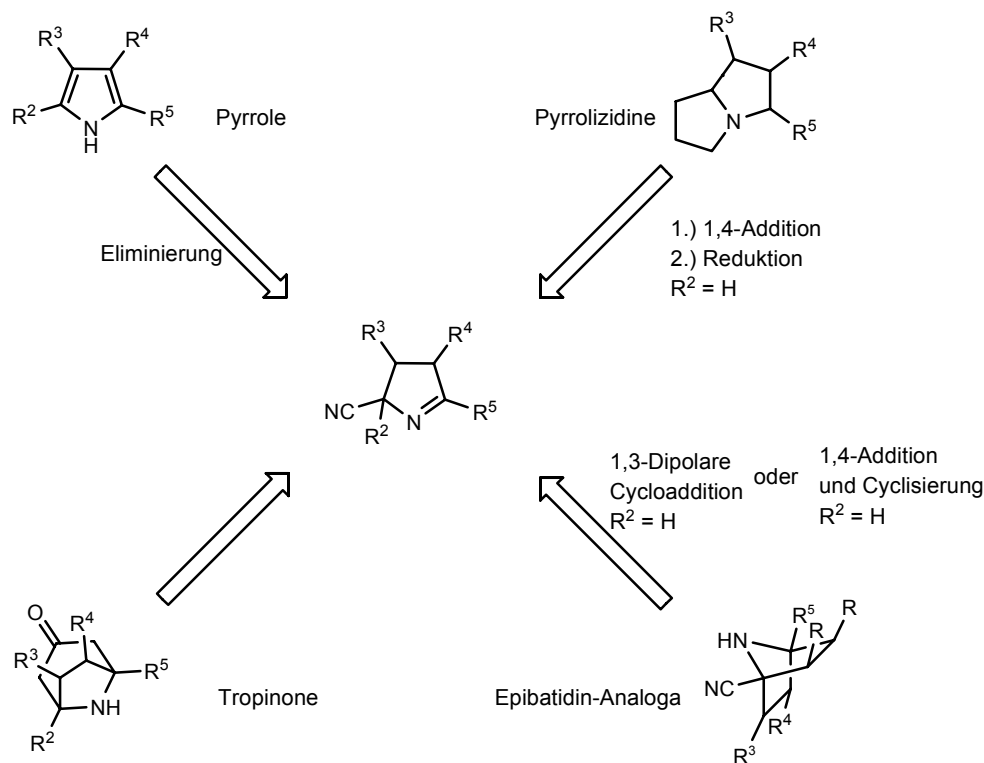
Werden die intermediär gebildeten δ -Oxo- α -(alkylidenamino)-nitrile **15** nicht reduktiv, sondern mit Säure behandelt, so bilden sich unter Spaltung des Imins und intramolekularer Iminbildung Cyanopyrroline **39**.



Schema 44. Bildung der Cyanopyrroline

In diesen ist bereits ein Pyrrolidinring vorgebildet. Wie auch die offenkettigen α -(Alkylidenamino)-nitrile **14** sollten sich diese Verbindungen deprotonieren lassen und so vielfältige Möglichkeiten zur Synthese polycyclischer Pyrrolidine bieten: Die 1,4-Addition an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen führt zum Pyrrolizidingrundgerüst. Wie die 5-Cyano-2-hydroxypyrrolidine (siehe Kapitel 3.4.1.1, S. 47), stellen die cyclischen Aminonitrile doppelte Iminiumionenäquivalente dar und könnten zur Synthese des Tropinongrundgerüsts verwendet werden. Es besteht ebenfalls die

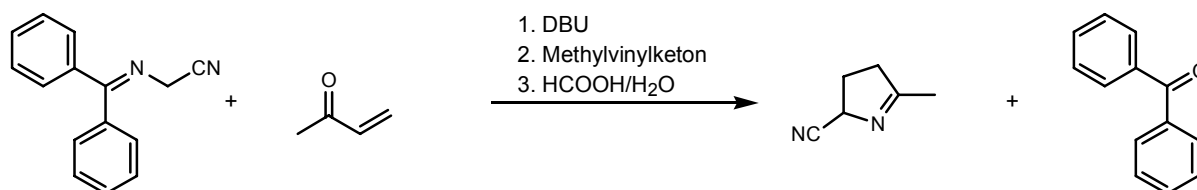
Möglichkeit, durch Verwendung von Metallbasen eine 1,3-dipolare Cycloaddition durchzuführen. Die entstehenden bicyclischen Verbindungen sind Strukturanaloga des Epibatidins. Durch Eliminierung der Nitrilgruppe und Umlagerung lassen sich hochsubstituierte Pyrrole herstellen.



Schema 45. Umsetzungsmöglichkeiten cyclischer α -(Alkylidenamino)-nitrile

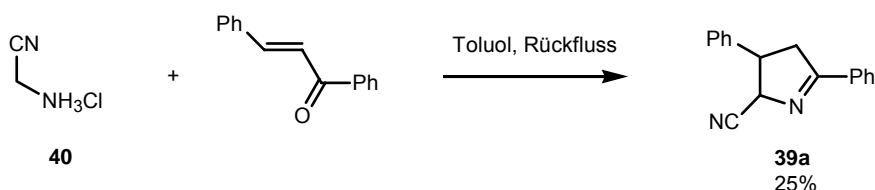
3.5.1 Darstellung der Cyanopyrroline

Die Cyanopyrroline können durch saure Cyclisierung der bei der 1,4-Addition an α -(Alkylidenamino)-nitrile **14** gebildeten δ -Oxo(alkylidenamino)-nitrile **15** hergestellt werden. Bei der Behandlung der *in situ* gebildeten δ -Oxo(alkylidenamino)-nitrile mit Ameisensäure und Wasser cyclisieren diese unter Abspaltung des Ketons zu cyclischen α -(Alkylidenamino)-nitrilen. Die Synthese gelingt ausgehend von Benzylidenaminoacetonitril mit DBU und Methylvinylketon.



Schema 46. Darstellung von Cyanopyrrolinen

Man erhält eine 2:1-Mischung aus Benzophenon und dem gewünschten Produkt. Aufgrund der hohen Polarität des Produktes kann dieses beim Ausschütteln nicht vollständig erhalten werden. Da kein geeignetes Anfärbereagenz zur dünnschichtchromatographischen Detektion gefunden werden konnte, wurde auf eine säulenchromatographische Trennung der Reaktionsmischung verzichtet. Cyanopyrroline wurden ebenfalls bei der Umsetzung von Glycinonitrilhydrochlorid mit Chalcon – ursprünglich, um Pyrrole darzustellen – erhalten.



Schema 47. Erste Versuche zur Darstellung cyclischer α -(Alkylidenamino)-nitrile

Diese Reaktion zur Darstellung der cyclischen α -(Alkylidenamino)-nitrile wurde optimiert, indem unterschiedliche Lösemittel mit Basenzusatz getestet wurden: Untersucht wurde die Reaktion von 1 Äq. Chalcon und 1.5 Äq. Aminoacetonitrilhydrochlorid bei 110 °C in DMF, DMSO, Diethylenglycoldimethylether (Diglyme), Glyme, Xylol, und Essigsäure jeweils mit Zusatz von 2 Äq. Ethyldiisopropylamin (DIPEA), sowie in reinem DIPEA und Pyridin ohne Basenzusatz. Die Reaktion in DIPEA liefert ein anderes Produktmuster. In den anderen getesteten Lösemitteln wird jeweils das erwartete Produkt gebildet. Die Reaktion in siedendem Pyridin zeigt dünnschichtchromatographisch die geringste Bildung von Nebenprodukten. Allerdings verläuft die Reaktion unter den verwendeten Reaktionsbedingungen (Pyridin, 110 °C, Rückfluss) nur langsam, unter teilweiser Zersetzung von 40. Daher wird die Reaktion in Pyridin weiter optimiert, wobei sich eine Temperatur von mindestens 80 °C als notwendig erweist. Allerdings ist auch bei dieser Temperatur die teilweise Zersetzung des Aminoacetonitrilhydrochlorids zu beobachten. Da sich die Edukte in siedendem Pyridin deutlich schneller umsetzen, wird diese Reaktionstemperatur beibehalten.

Die Verringerung des Lösemittelvolumens bei gleicher Mengen Aminoacetonitrilhydrochlorid und Chalcon führt nicht zur Beschleunigung der Reaktion. Der katalytische Zusatz an Säuren oder Basen ändert den Verlauf bzw. die Geschwindigkeit der Reaktion nicht. Der Zusatz von protischen Lösemitteln liefert schlechtere Ergebnisse als die ursprünglichen Reaktionsbedingungen (getestet werden: Ethanol/Pyridin 2:1, Ethanol unter Zugabe von 1 Äq. K₂CO₃, Ethanol unter Zugabe von 1.5 Äq. K₂CO₃, Ethanol unter Zugabe von 2 Äq. K₂CO₃ und Ethanol).

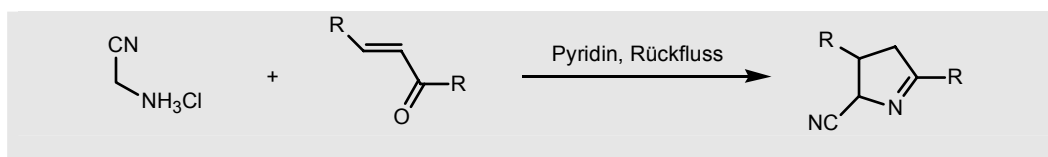
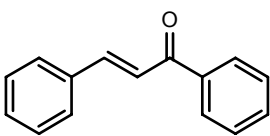
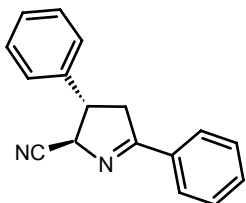
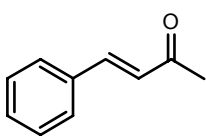
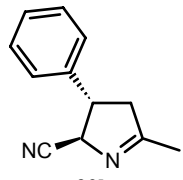
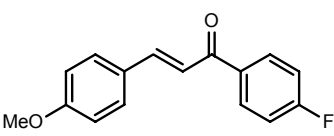
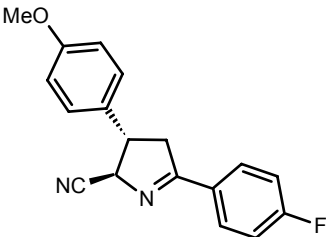
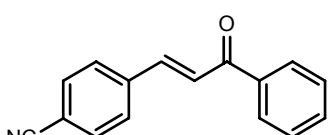
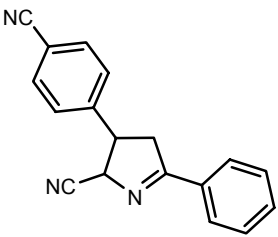
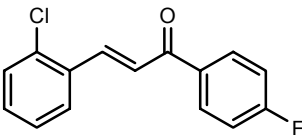
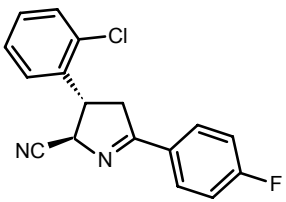
Da sich Glycinonitrilhydrochlorid in siedendem Pyridin mit der Zeit zersetzt, ist eine Beschleunigung der Reaktion wichtig. Die Verwendung von Mikrowellenstrahlung zum schnellen Erwärmen von

Reaktionsmischungen führt in manchen Fällen zu deutlich schnelleren Umsetzungen.^[115] Die Übertragung der Reaktion von Glycinonitrilhydrochlorid und Chalcon auf Mikrowellenbedingungen (50 W / 60 W Leistung bei erreichten Temperaturen von bis zu 195 °C) gelingt nicht, da keine vollständige Umsetzung der Edukte stattfindet. Das in reinem Pyridin teilweise ungelöste Aminoacetonitrilhydrochlorid zersetzt sich unter Mikrowellenbedingungen sogar schneller als bei konventionellem Heizen, weil die Mikrowellenenergie vermutlich besser auf das stark polare Salz übertragen wird.^[115] Reaktionsansätze in Pyridin/Wasser-Gemischen, in denen Glycinonitrilhydrochlorid vollständig gelöst ist, führen im Mikrowellengerät allerdings ebenfalls nicht zu einer vollständigen Umsetzung des Chalcons. Die anfänglich gewählten Startbedingungen konnten durch die Optimierung nicht verbessert werden.

Die Reaktionsbedingungen werden an unterschiedlichen Edukten getestet. Aminoacetonitrilhydrogensulfat reagiert nur zu einem kleinen Teil mit Chalcon und ist nur wenig für diese Reaktion geeignet. Dies ist vermutlich auf die geringere Löslichkeit des Hydrogensulfats zurückzuführen. 2-Phenylaminoacetonitril kann nicht in analoger Weise umgesetzt werden.

Als α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen können unterschiedlich substituierte Chalone und Benzylidenaceton erfolgreich eingesetzt werden (Tabelle 12). Die Reaktionen von Aminoacetonitrilhydrochlorid mit Zimtaldehyd, Benzylidenaceton, Ethylvinylketon bzw. mit 2-(4-Chlorbenzyliden)-6-methoxy-1-tetralon liefern keine isolierbaren Cyanopyrroline. Werden 2-Benzylidencyclopentanon oder *p*-Chlorbenzylidenpinacolon als α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen eingesetzt, kann keine Reaktion beobachtet werden.

Tabelle 12. Dargestellte cyclische α -(Alkylidenamino)-nitrile

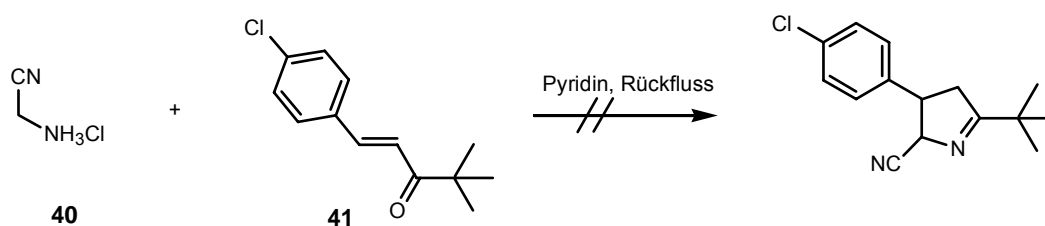
α,β -ungesättigte Carbonylverb.	Hauptprodukt	dr ^a	Gesamt Ausbeute
			
	 39a	3:1	56%
	 39b	3:1	43%
	 39c	2.9:1	54%
	 39d	2.4:1	66%
	 39e	2.5:1	53%

^a Durch ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt.

Die Ausbeuten liegen zwischen 43% und 66%, wobei bei allen verwendeten Chalconen bevorzugt das trans-Produkt im Verhältnis von etwa 3:1 gebildet wird. Das Verhältnis der isolierten Produkte liegt

meist etwas höher zu Gunsten des *trans*-Produktes, da das *cis*-Diastereomer nur sehr langsam von der Chromatographiesäule eluiert wird.

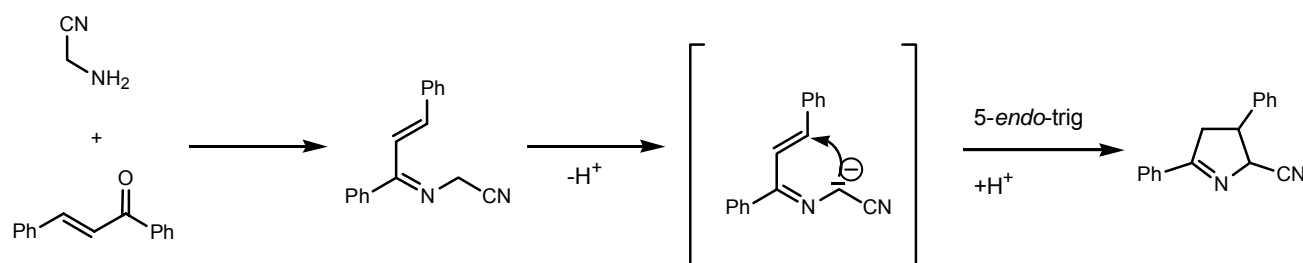
Der Mechanismus der Reaktion konnte bislang nicht aufgeklärt werden. Da sich 1-(4-Chlorphenyl)-4,4-dimethylpent-1-en-3-on **41** im Gegensatz zu Benzylidenaceton nicht mit Aminoacetonitrilhydrochlorid umsetzen lässt, scheint der primäre Additionsschritt die Bildung des Imins zu sein.



Schema 48. Reaktion von Aminoacetonitrilhydrochlorid mit 1-(4-Chlorphenyl)-4,4-dimethylpent-1-en-3-on

Durch die sterische Hinderung der *tert*-Butylgruppe kann kein Angriff auf die Carbonylgruppe des 1-(4-Chlorphenyl)-4,4-dimethylpent-1-en-3-on erfolgen, zudem ist das Imin zu instabil und zerfällt unter den Reaktionsbedingungen wieder (Schema 49).

Nach der Bildung des Imins wird im zweiten Schritt der Fünfring durch 1,4-Addition des *in situ* gebildeten Azaallylanions (Schema 49) geschlossen. Für diesen Mechanismus spricht ebenfalls, dass die α -CH-Gruppe des Aminonitrils deutlich weniger acid ist als die CH-Gruppe des postulierten Aminonitrilimins (siehe Kapitel 3.2, S. 31) und unter den Reaktionsbedingungen nicht deprotoniert werden sollte. Wie schon in Kapitel 3.4.2 erwähnt, sind die Baldwin-Regeln nicht auf Umsetzung von Iminen übertragbar, daher sollte der Ringschluss über einen 5-*endo*-trig-Prozess möglich sein.



Schema 49. Vorgeschlagener Mechanismus zur Bildung der cyclischen α -(Alkylidenamino)-nitrile

3.5.2 Darstellung von Pyrrolen aus cyclischen α -(Alkylidenamino)-nitrilen

Wie auch die Pyrrolidine stellen Pyrrole eine wichtige pharmakologische Substanzklasse dar. Pyrrole mit unterschiedlichem Substitutionsmattern können zum Beispiel als Fungizide, Bakterizide und als aktive Komponenten in entzündungshemmenden Medikamenten verwendet werden.^[116-119]

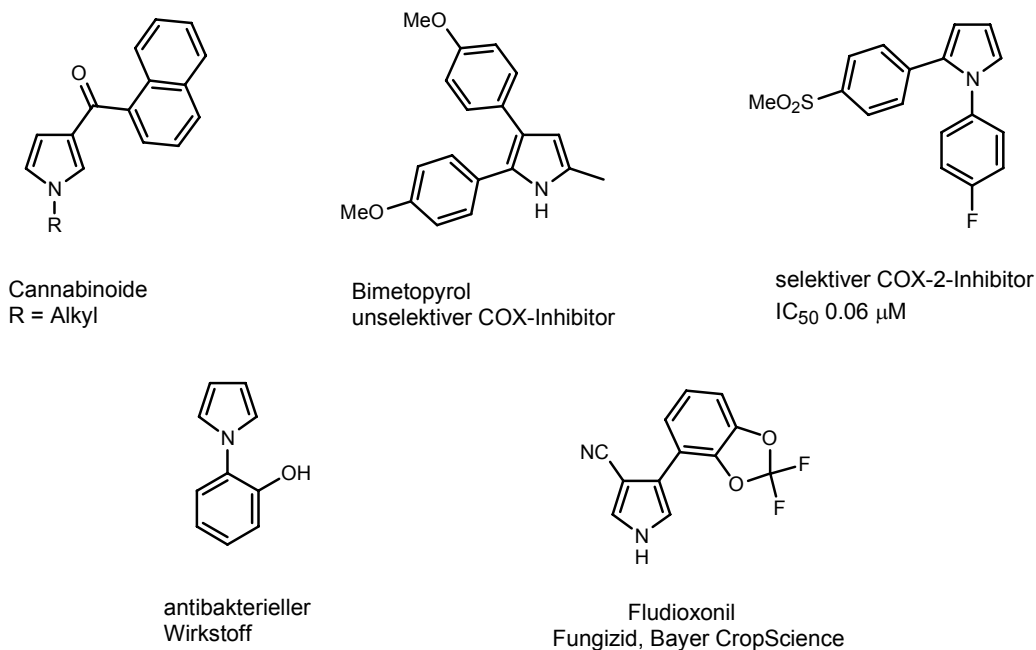
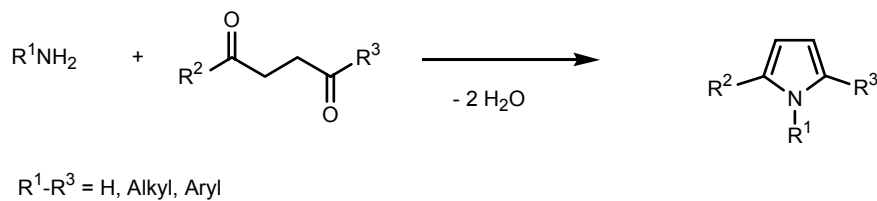


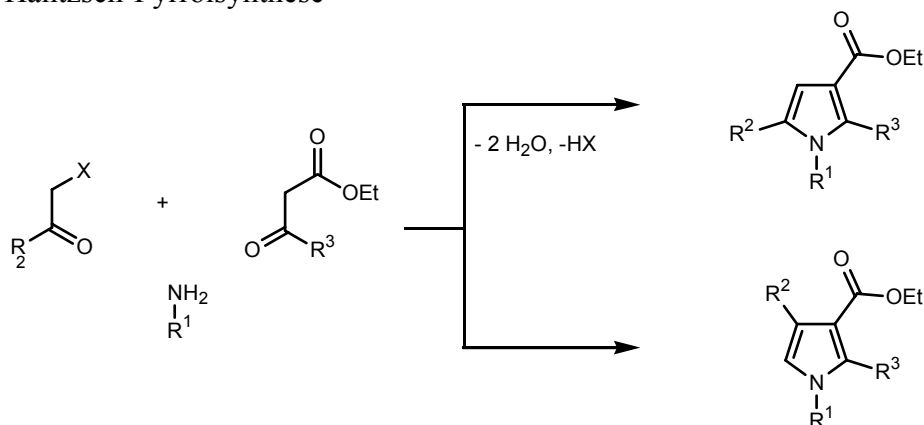
Abbildung 17. Beispiele für Cannabinoide,^[116] unselektive COX-Inhibitoren^[120] und selektive COX-2-Inhibitoren,^[119] sowie für antibakterielle Substanzen^[117] und Fungizide auf Pyrrolbasis

Es sind viele verschiedene Synthesen zur Darstellung von Pyrrolen entwickelt worden. Neben der in dieser Arbeit schon erwähnten von Miller-Plöchlschen Pyrrolsynthese seien die Paal-Knorr Pyrrolsynthese,^[121] die von Hantzsch entwickelte Pyrrolsynthese^[121] sowie die Barton-Zard-Synthese^[122] und die van Leusen-Pyrrolsynthese^[123] genannt, die zu den wichtigsten Pyrrolsynthesen zählen (Schema 50).

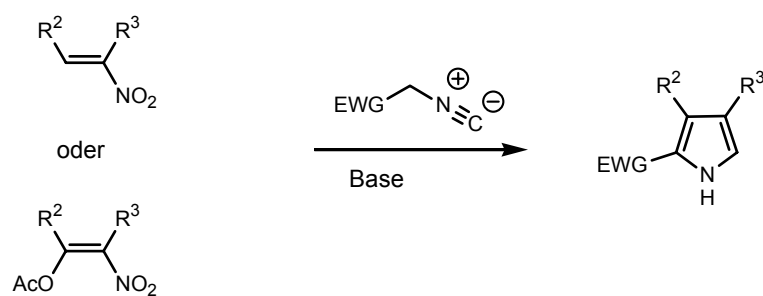
Paal-Knorr-Pyrrolsynthese



Hantzsch-Pyrrolsynthese

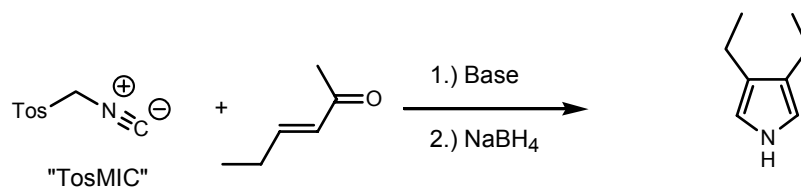


Barton-Zard-Synthese



EWG = elektronenziehende Gruppe

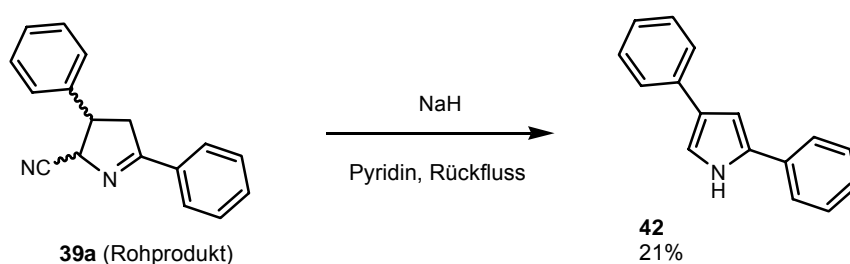
van Leusen-Synthese



Schema 50. Pyrrolsynthesen

Wie schon zu Beginn des Kapitels 3.5 erwähnt, sollten sich aus den 2-Cyanopyrolinen **39** durch Eliminierung von HCN in Analogie zur von Miller-Plöchl'schen Synthese, Pyrrole herstellen lassen. Günstige Bedingungen für die Eliminierung von HCN aus den cyclischen α -(Alkylidenamino)-nitrilen

mussten gefunden werden. Die saure Eliminierung gelingt nicht: Wird **39a** in TFA unter Rückfluss erhitzt, kann das Edukt unzersetzt wieder erhalten werden. Auch der Zusatz von Trimethylsilylchlorid führt nicht zur Bildung des Pyrrols. Die basenkatalysierte HCN-Eliminierung gelingt weder mit Hünigs Base noch mit CaH_2 . Wird jedoch die Rohsubstanz des cyclischen α -(Alkylidenamino)-nitrils **39a** mit NaH in Pyridin unter Rückfluss erhitzt, erhält man das Pyrrol **42** in 21 %-iger Ausbeute.



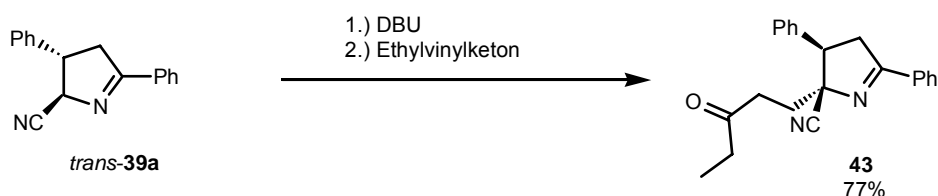
Schema 51. Synthese von Pyrrolen aus Cyanopyrrolinen

Aufgrund der geringen Ausbeute wird diese neuartige Synthese von 2,4-Diarylpyrrolen nicht weiter verfolgt. Diese Reaktion erlaubt die Erweiterung des durch die von Miller-Plöchl Pyrrolsynthese zugänglichen Produktspektrums auf N-unsubstituierte Pyrrole.

3.5.3 Darstellung von Pyrrolizidinen

Pyrrolizidin-Alkaloide leiten sich biosynthetisch von Ornithin ab^[124] und sind in der Pflanzenwelt weit verbreitet. Viele der Pyrrolizidin-Alkaloide sind toxisch, und es wird immer wieder von Vergiftungsfällen bei Nutztieren berichtet.

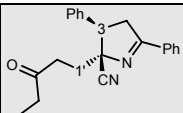
Um das Pyrrolizidingrundgerüst aufzubauen, wurde zunächst *trans*-3,5-Diphenyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-carbonitril **32a** in einer Michael-Addition mit DBU umgesetzt.



Schema 52. Umsetzung von cyclischen α -(Alkylidenamino)-nitrilen mit Ethylvinylketon

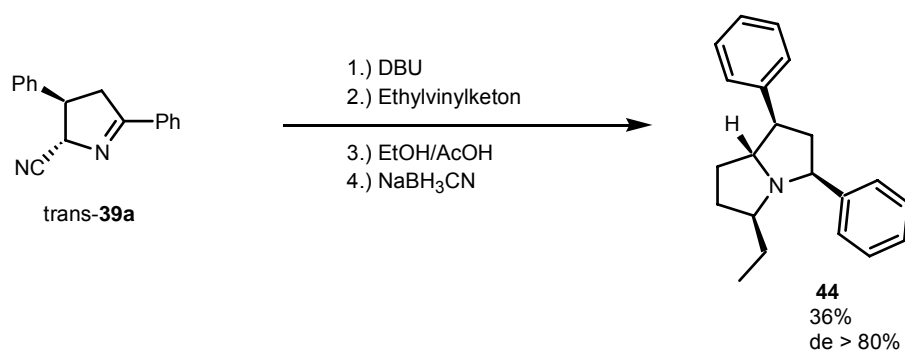
Die Zuordnung der relativen Konfiguration des Produkts **43** erfolgt durch NOESY-NMR Experimente. Diese erlauben es anhand der Integrale im zweidimensionalen NMR-Spektrum die Atomabstände im Molekül zu berechnen.

Tabelle 13. Durch NOESY-NMR-Experimente ermittelte und berechnete Atomabstände von Verbindung **43**

	NOESY-Experiment	Simulation CS Chem3D [®] [75] (2,3-cis)	Simulation CS Chem3D [®] [75] (2,3-trans)
r (H-1'a-3) [Å]	2.30	2.40	2.50(auf H-4)*
r (H-1'b-3) [Å]	2.55	2.95	3.77(auf H-4)*
* Die Signale von H-3 und H-4 liegen übereinander, daher ist bei dem trans-Produkt der im Computermodell kürzere Abstand zwischen H-1' und H-4 angegeben			

Die ermittelte 2,3-cis Konfiguration resultiert aus dem Angriff des Elektrophils von der sterisch weniger gehinderten Seite. Die andere Seite wird durch den Phenylrest so effektiv abgeschirmt, dass nur ein Diastereomer erhalten wird.

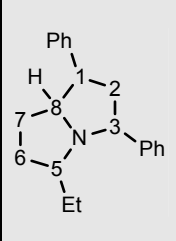
Der Ringschluss zum Pyrrolizidinsystem erfolgt unter reduzierenden Bedingungen in Gegenwart von Essigsäure und Ethanol. Die Darstellung der Pyrrolizidine kann analog zur Pyrrolidinsynthese (siehe Kapitel 3.2, S. 31) als Eintopfreaktion durchgeführt werden.



Schema 53. Darstellung der Pyrrolizidine

Um die Diastereoselektivität der Reaktion zu überprüfen, wird eine NMR-Analyse des Rohprodukts durchgeführt. Die Mischung besteht zu etwa 90% aus dem all-cis-Diastereomer. Da Kristallisationsversuche nicht erfolgreich waren, wurde die relative Konfiguration durch NOESY-Experimente ermittelt (siehe Tabelle 14).

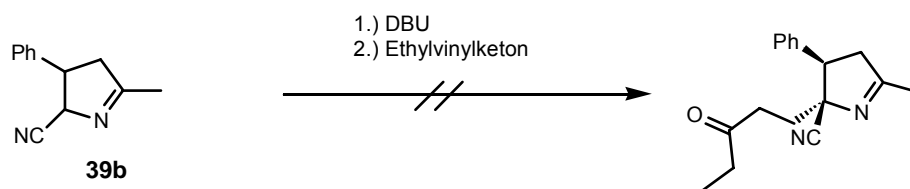
Tabelle 14. Durch NOESY-NMR-Experimente ermittelte und berechnete Atomabstände von Verbindung **44**

	NOESY-Experiment	Simulation CS Chem3D [®] [75]	Simulation CS Chem3D [®] [75]
H-1-H-7b	2.14	2.58	3.41
H-1-H-3	2.20	2.87	3.57
H-1-H-2a	2.21	2.51	2.34
H-3-H-5	2.11	3.20	2.49
H-2a-H-3	2.12	2.32	2.36

Aus den gemessenen Abständen zwischen den Protonen geht hervor, dass die beiden Substituenten an Position 1 und Position 3 cis angeordnet sein müssen, da hier der gemessene Abstand (H1-H3) lediglich 2.2 Å beträgt. Ebenso müssen die beiden Substituenten an Position 3 und 5 in cis-Position stehen (Abstand H3-H5: 2.1 Å). Die einzigen beiden möglichen Konfigurationen, die laut Berechnung nahe an den gemessenen Werten liegen sind in Tabelle 14 dargestellt.

Aus dem NMR-Spektrum der Rohsubstanz kann man erkennen, dass sich als Nebenprodukte (<10%) zwei weitere Substanzen bilden, bei denen es sich möglicherweise um Diastereomere handelt. Deren Trennung durch präparative HPLC (Luna C18; Acetonitril/Wasser) gelingt nicht.

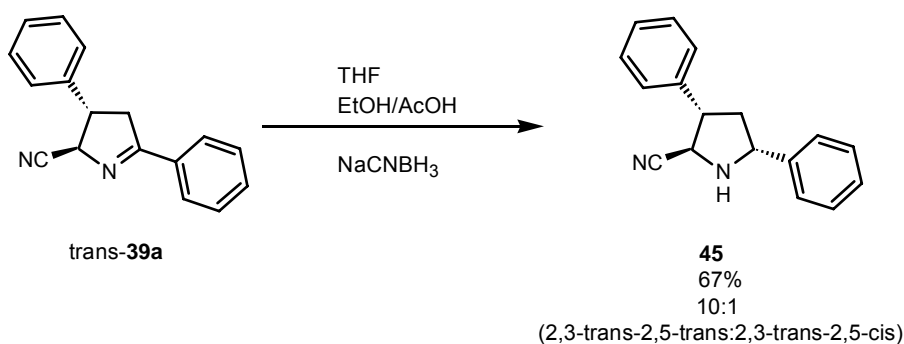
Im Gegensatz zu **39a** reagiert 5-Methyl-3-phenyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-2-carbonitril **39b** auch unter schärferen Reaktionsbedingungen (80 °C) nicht mit Ethylvinylketon. Vermutlich lässt sich in dieser Struktur leichter ein Enamin ausbilden, das nicht mit dem Michael-Akzeptor reagiert.

**Schema 54.** Umsetzung von 5-Methyl-3-phenyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-2-carbonitril **39b**

3.5.4 Darstellung von Pyrrolidinen

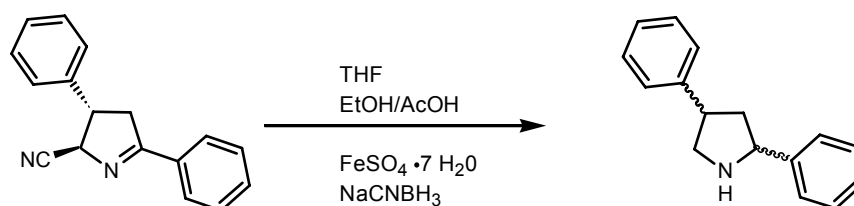
Unterzieht man Cyanopyrrolone einer Reduktion, so können die N-unsubstituierten Pyrrolidine erhalten werden. Diese könnten zum Beispiel in enantiomerenreiner Form als Organokatalysatoren verwendet werden (siehe Kapitel 1.2, S.3). Die Darstellung von N-unsubstituierten Pyrrolidinen bietet zudem die Möglichkeit, andere N-Substituenten einzuführen, die mit den in Kapitel 3.1 und 3.2 vorgestellten Synthesen nicht angebunden werden können.

Die Reduktion des diastereomerenreinen Aminonitrils **39a** unter den für die Pyrrolidinsynthese erarbeiteten Standardbedingungen führt zur Bildung des 2-Cyanopyrrolidins.



Schema 55. Reduktion des Cyanopyrrolins **39a**

Analog der Reduktion des Hemiaminals (Schema 27, S.50) kann durch die Zugabe von $\text{FeSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ eine vollständige Reduktion zum Pyrrolidin erreicht werden. Das so gebildete Produkt lässt sich aufgrund seiner hohen Polarität jedoch nicht vollständig reinigen.

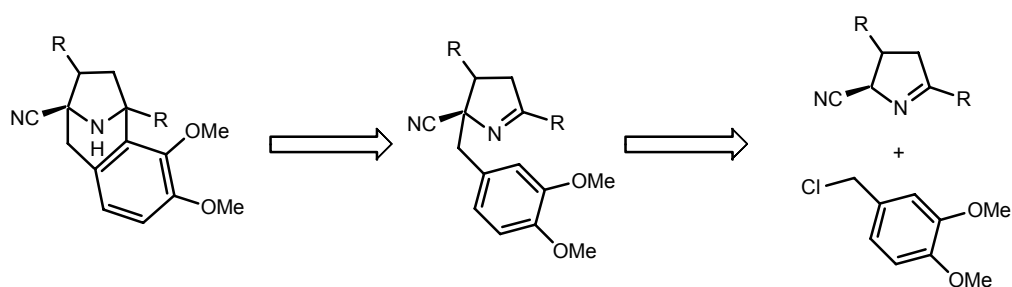


Schema 56. Reduktion des cyclischen α -(Alkylidenamino)-nitrils

3.5.5 Versuche zur Darstellung des Tropinongrundgerüsts

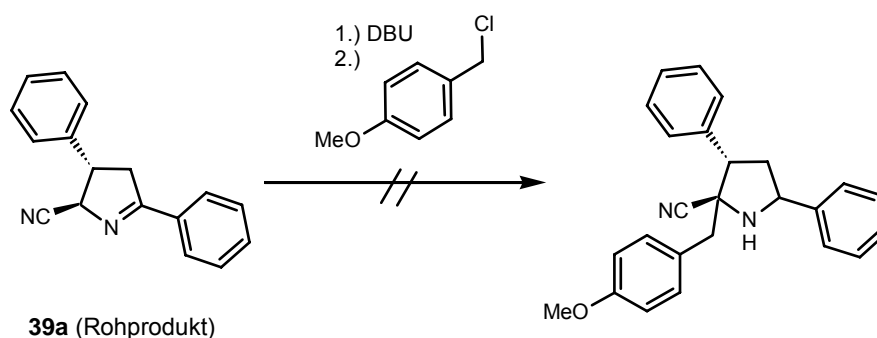
Wie auch die 5-Cyano-2-hydroxypyrrolidine (siehe Kapitel 3.4.1.1, S. 47), so stellen die cyclischen Aminonitrile doppelte Iminiumionenäquivalente dar. Die direkte Umsetzung mit Acetondicarbonsäure gelingt jedoch nicht. Auch mit Phenylmagnesiumbromid findet weder eine Reaktion des Imins noch eine Addition an die Nitrilfunktion statt.

Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung des Tropangerüsts ist die Alkylierung mit darauf folgender Pictet-Spengler-Cyclisierung.



Schema 57. Retrosynthese des Tropinongrundgerüsts

Die Deprotonierung von **39a** mit DBU und Umsetzung mit 4-Methoxybenzylchlorid gelingt nicht. Dünnschichtchromatographisch kann zwar das Verschwinden des 4-Methoxybenzylchlorids nachgewiesen werden, das Cyanopyrrolin wird jedoch unverändert zurückisoliert. Vermutlich setzt sich Benzylchlorid mit DBU um.



Schema 58. Reaktion mit 4-Methoxybenzylchlorid

Auch die Alkylierung mit 4-Methoxybenzylchlorid unter Phasentransferbedingungen gelingt nicht. Weitere Versuche zur Darstellung des Tropinonsystems konnten aus Zeitgründen nicht mehr durchgeführt werden.

3.5.6 Versuche zur Darstellung des Epibatidin-Grundgerüsts

Bereits 1974 konnte von Daly and Myers in Spuren ein Alkaloid aus Fröschen (*Epipedobates tricolor*) gewonnen werden,^[125, 126] dessen analgetische Wirkung sich später als etwa zweihundertfach höher als die des Morphins erwies. Aufgrund der geringen isolierten Menge erforderte es noch etwa zwanzig Jahre, bis die Struktur des Alkaloids aufgeklärt werden konnte.^[127]

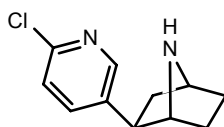
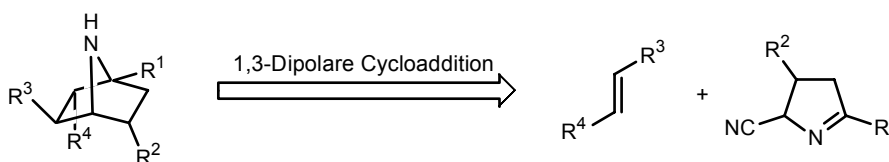


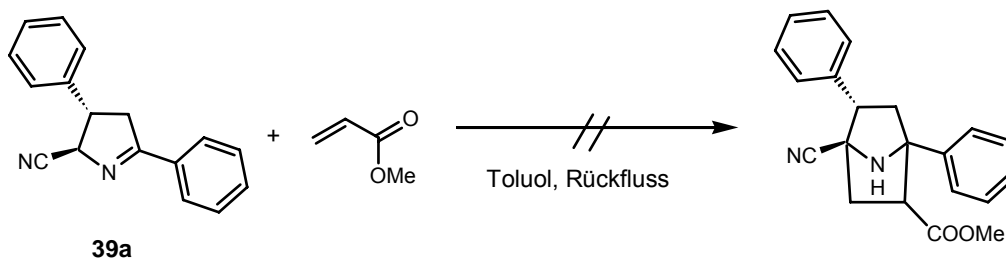
Abbildung 18. Epibatidin

Die analgetische Wirkung wird nicht durch die Opioid-Rezeptoren, sondern durch neuronale nikotinische Acetylcholin-Rezeptoren vermittelt, was eine neue Möglichkeit zur Schmerzbehandlung erhoffen ließ. Die einmalige Wirkungsweise und Struktur von Epibatidin erregte großes Interesse. Der therapeutische Einsatz von Epibatidin ist aufgrund der hohen Toxizität bei therapeutischen Dosen nicht möglich. Um weitere aktive, weniger toxische Varianten dieses Moleküls zu finden, ist eine variable Synthesestrategie für die bicyclischen Grundstruktur von großem Interesse. Ausgehend von den cyclischen α -(Alkylidenamino)-nitrilen lässt sich das Epibatidin-Grundgerüst durch eine 1,3-dipolare Cycloaddition aufbauen.



Schema 59. Retrosynthetische Betrachtung des Epibatidin-Grundgerüsts

Die 1,3-dipolare Cycloaddition von offenkettigen α -(Alkylidenamino)-nitrilen an akzeptorsubstituierte Olefine wurde bereits von Tsuge et al. beschrieben.^[78] Die Reaktion von 3,5-Diphenyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-carbonitril **39a** mit Acrylsäuremethylester unter den in der Literatur beschriebenen Bedingungen gelingt jedoch nicht.



Schema 60. Versuch zur Darstellung des Epibatidin-Grundgerüsts

Auch der Zusatz von Basen wie *n*-Butyllithium zur Reaktionslösung sowie der Versuch, die Reaktion unter Mikrowellenbestrahlung durchzuführen (250W, T_{\max} 120 °C, 3h) bewirkt nicht die Umsetzung des Edukts. Eine 1:2-Mischung aus 5-Methyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol und Benzophenon (siehe Schema 46, S. 64) lässt sich ebenfalls nicht in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition unter Verwendung von LHMDS und *N*-Phenylmaleinimid umsetzen.

Im Gegensatz zu den cyclischen α -(Alkylidenamino)-nitrilen können im Falle der von Tsuge und Mitarbeitern verwendeten offenkettigen 1,3-Dipole vier verschiedene Isomere gebildet werden. Aufgrund der Stereochemie der Produkte kann darauf geschlossen werden, dass die reaktiven Isomere die (E, E)- und (E, Z)-Konfiguration besitzen (**A** und **B**, Abbildung 19).^[78]

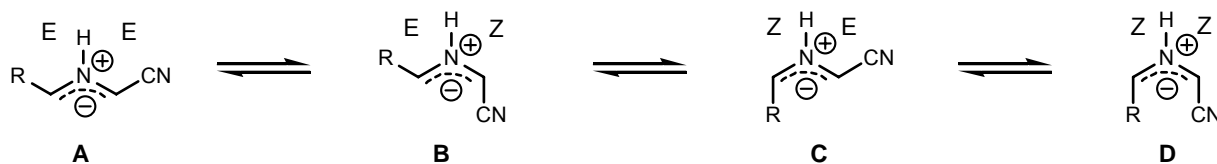
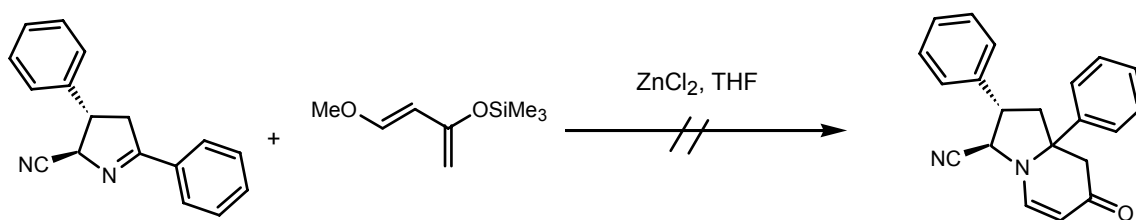


Abbildung 19. Von Tsuge et al. vorgeschlagene Strukturen der 1,3-Dipole^[78]

Die verwendeten cyclischen α -(Alkylidenamino)-nitrile können nur eine dieser Konfigurationen einnehmen, was möglicherweise die 1,3-dipolare Cycloaddition verhindert. Allerdings spiegelt die von Tsuge beobachtete Stereochemie der Produkte eventuell nur die relative Stabilität der 1,3-Dipole wider, was nicht zwangsläufig bedeutet, dass die beiden anderen möglichen Strukturen der 1,3-Dipole nicht in einer Cycloaddition reagieren können. So sind von verschiedenen Arbeitsgruppen Cycloadditionen mit cyclischen Pyrrolincarbonsäureestern vorgestellt worden.^[128, 129] Eine 1,3-dipolare Cycloaddition könnte also trotz der negativen Ergebnisse unter veränderten Versuchsbedingungen gelingen.

Eine Hetero-Diels-Alder bzw. Tandem-Mannich-Michael-Reaktion an der Imindoppelbindung zur Darstellung von Indolizidinderivaten nach den von Waldmann beschriebenen Bedingungen gelingt nicht.^[130, 131]

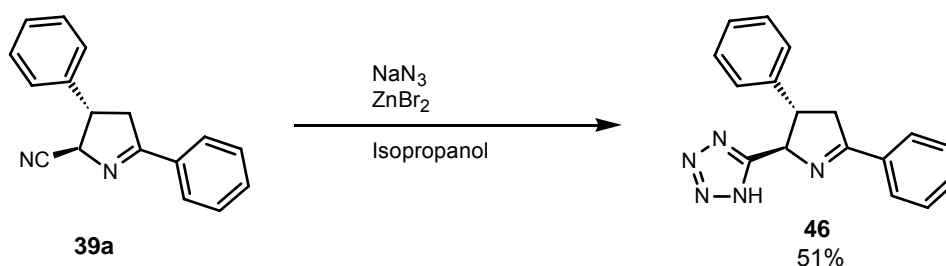


Schema 61. Reaktion mit Danishefsky's Dien

3.5.7 Derivatisierung der Nitrilfunktion

Ein Vorteil bei der Verwendung von α -Aminonitrilen liegt in der Reaktivität der Nitrilfunktion. Sie kann leicht in verschiedene funktionelle Gruppen umgewandelt werden, so dass sich zum Beispiel aus Cyanopyrrolinen eine Vielzahl von Verbindungen erhalten lassen.

Die Verkochung der Nitrilfunktion zur Säure ist die wohl bekannteste und meist genutzte Umwandlung dieser Art. Auf diese Weise können aus durch Strecker-Reaktion erhaltenen α -Aminonitrilen α -Aminosäuren gewonnen werden.^[132] Durch Behandlung der Nitrile mit an HCl gesättigtem Alkohol und wässrige Aufarbeitung erhält man die entsprechenden Ester (Pinner-Reaktion).^[133] Zusätzlich sind noch Additionsreaktion an die Nitrilfunktion beschrieben.^[134, 135] Als Beispiel für die Umsetzung der Nitrilfunktion wird das cyclische α -(Alkylidenamino)-nitril **39a** nach einer Vorschrift von Sharpless et al. in das Tetrazol umgewandelt.^[136]



Schema 62. Umsetzung der Nitrilfunktion zum Tetrazol

Aus Produkten dieses Typs sollten sich Tetrazolpyrrolidine herstellen lassen. Solche Verbindungen sind bereits in der enantioselektiven Organokatalyse erfolgreich eingesetzt worden, und haben gegenüber Prolin den Vorteil, dass sie in organischen Solventien besser löslich sind (siehe auch Kapitel 1.2, S.3).^[27] Die vorgestellte Reaktion bietet die Möglichkeit, aus leicht zugänglichen Materialien weitere potentielle Katalysatoren durch Reduktion des Imins in einer dreistufigen Synthesesequenz darzustellen.

3.6 Weitere Umsetzungen an α -Aminonitrilen

3.6.1 Alkylierung

Das Tetrahydroisochinolin-Grundgerüst kommt in einer Vielzahl von natürlichen und biologisch wirksamen Substanzen vor. Neben den im Kapitel 3.4.1.2 aufgeführten Crispin-Alkaloiden und den in Kapitel 3.4.1.3 gezeigten Lamellarinen gibt es eine große Anzahl weiterer, von der Tetrahydroisochinolin-Grundstruktur abgeleiteter Alkaloide z. B. Noranicanin **47**, Coclaurin **48** oder (*R*)-Reticulin **49**, welches ein Zwischenprodukt bei der Morphinbiosynthese darstellt.

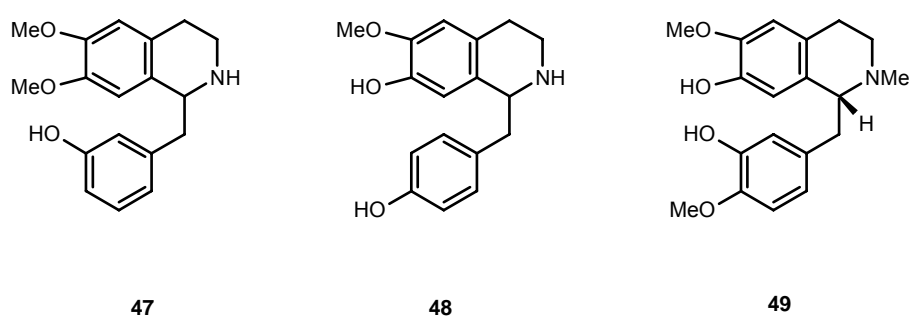
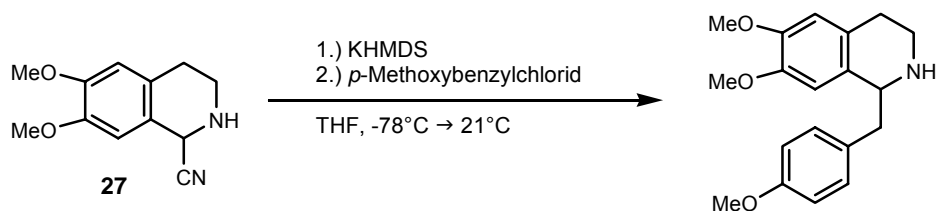


Abbildung 20. Beispiele für Tetrahydroisochinolin-Alkaloide

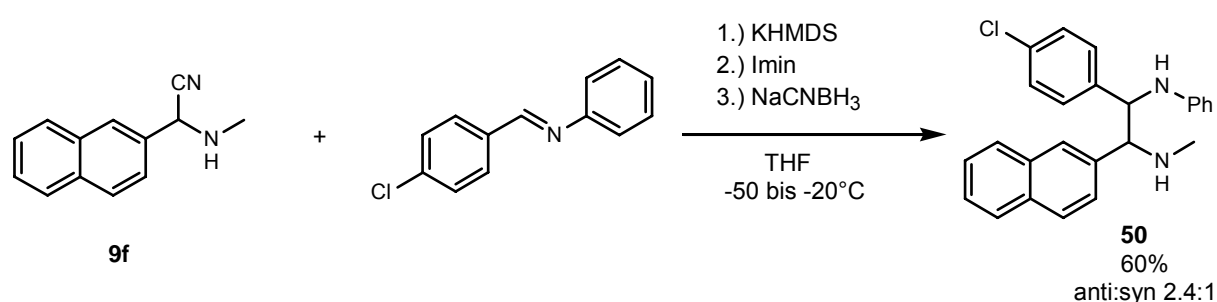
In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass sich 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-1-carbonitrile unter Verwendung von KHMDS als Base in 1-Position benzylieren lassen. Das Produkt aus **27** und *p*-Methoxybenzylchlorid wurde NMR-spektroskopisch durch Vergleich mit Literaturdaten nachgewiesen, konnte aber zunächst aufgrund seiner hohen Polarität nicht chromatographisch gereinigt werden.



Schema 63. Benzylierung von Aminonitrilen

3.6.2 1,2-Addition an Imine

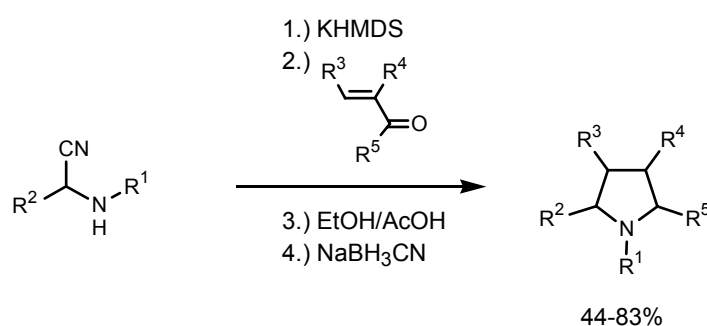
Neben der Darstellung von Pyrrolidinen durch 1,4-Addition deprotonierter α -Aminonitrile an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen wurde untersucht, ob sich die α -Aminonitrile ebenfalls in einer 1,2-Addition umsetzen lassen. Durch Addition an Aldehyde ließen sich auf diesem Weg α -Aminoalkohole darstellen, durch Addition an Imine gelangt man zu 1,2-Diaminen. Das 1,2-Diaminstrukturelement findet sich z. B. in chiralen Liganden und Auxiliaren für die stereoselektive organische Synthese. Die Addition der α -Aminonitrile zur Darstellung von unsymmetrischen α,β -Diaminen gelingt nach der Standardsynthesevorschrift zur Darstellung von Pyrrolidinen aus α -Aminonitrilen zunächst nicht. Auch die Verwendung von ZnCl_2 zur Aktivierung der Iminfunktion führt zu keiner Verbesserung des Reaktionsverhaltens. Wird die Additionsreaktion allerdings zwischen -50° und -20° C durchgeführt, lassen sich die 1,2-Diamine in guten Ausbeuten darstellen. Die Bedingungen zur dieser Reaktion wurden im Rahmen dieser Arbeit entwickelt, die Optimierung der Reaktion und die Anwendung auf unterschiedliche α -Aminonitrile und Imine wurden von C. Kison im Rahmen ihrer Diplomarbeit durchgeführt.^[137, 138]



Schema 64. Synthese von 1,2 Diaminen aus α -Aminonitrilen

4 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung neuer Synthesen vielfach substituierter Pyrrolidine basierend auf deprotonierten α -Aminonitrilen als nucleophilen Imin-Äquivalenten. Durch Optimierung der Reaktionsparameter gelang es, eine Eintopfsynthese von Pyrrolidinen zu entwickeln. Unter Verwendung verschieden substituierter Aminonitrile ließen sich durch Addition an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen und anschließende *in situ*-Reduktion hochsubstituierte Pyrrolidine erhalten. Hierbei bleiben keine unerwünschten Funktionalitäten im Produkt zurück. Die Ausbeuten und Stereoselektivitäten sind hierbei mäßig bis hoch.



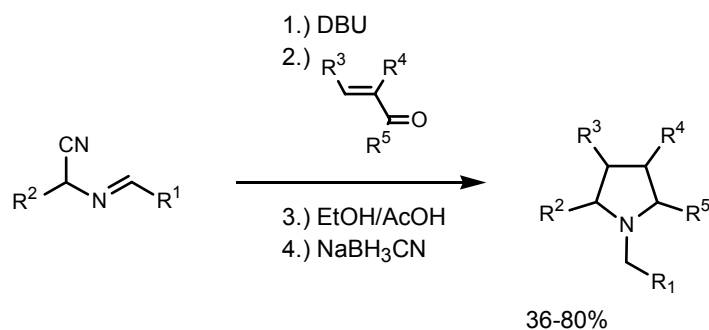
Schema 65. Synthese von Pyrrolidinen aus α -Aminonitrilen

Neben den N-monoalkylierten Aminonitrilen können ebenfalls N-unsubstituierte Aminonitrile eingesetzt werden. Die resultierenden Ausbeuten sind bei diesen Reaktionen jedoch niedriger. Durch diese ausgearbeitete Reaktionssequenz sind unterschiedlich substituierte Pyrrolidine aus leicht zugänglichen Edukten in verschiedenen Substitutionsmustern darstellbar. Die Methode erlaubt es jedoch nicht, α -unsubstituierte bzw. α -alkylsubstituierte Aminonitrile einzusetzen.

Um das intermediär gebildete Carbanion zu stabilisieren, wird ein aromatischer oder heteroaromatischer Substituent in α -Stellung benötigt, da ansonsten bei der Deprotonierung die Zersetzung des Aminonitrils eintritt. Aufgrund der hohen Basizität des intermediär gebildeten Carbanions können auch keine α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen mit CH-aciden Protonen als Elektrophile eingesetzt werden.

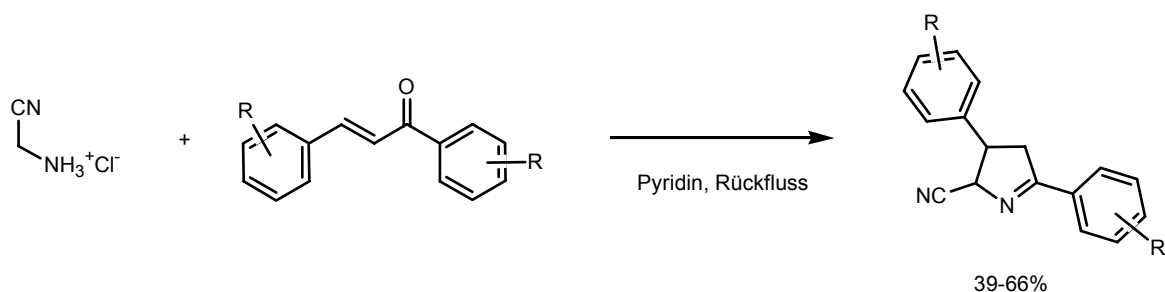
Die genannten Nachteile der oben beschriebenen Methode können durch Verwendung von α -(Alkylidenamino)-nitrilen vermieden werden. Da sich intermediär ein stabilisiertes Azaallylanion ausbildet, sind α -(Alkylidenamino)-nitrile deutlich leichter als α -Aminonitrile zu deprotonieren. Bereits DBU ist in diesem Fall als Base geeignet. Wie auch die α -Aminonitrile, lassen sich die α -(Alkylidenamino)-nitrile nach Deprotonierung in einer 1,4-Addition an α,β -ungesättigte Verbindungen

addieren und liefern nach vollständiger Reduktion der stabilen 1,4-Addukte Pyrrolidine in einer Eintopfreaktion.



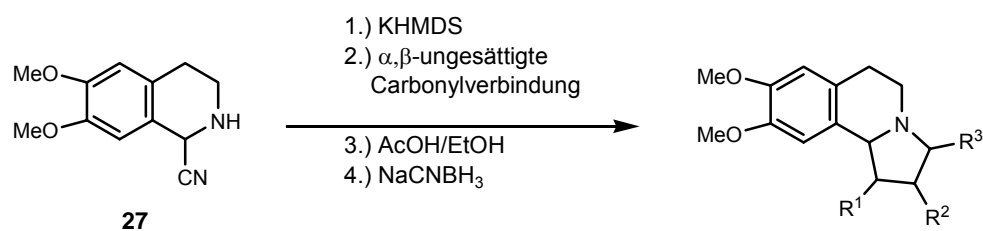
Schema 66. Pyrrolidinsynthese aus α -(Alkylidenamino)-nitrilen

Durch die Verwendung von α -(Alkylidenamino)-nitrilen lassen sich ebenfalls α -unsubstituierte Pronucleophile und α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen mit CH-aciden Resten in die Reaktion einsetzen. Unter anderem ist so die Synthese von N-substituierten 2,5-Dialkylpyrrolidinen möglich. Weitere Pyrrolidinderivate erhält man durch einfache Reduktion von Cyanopyrrolinen, die sich durch Erhitzen von Glycinonitrilhydrochlorid und Benzylidenaceton oder verschiedenen Chalconen in Pyridin in einer einstufigen Synthese erhalten lassen.



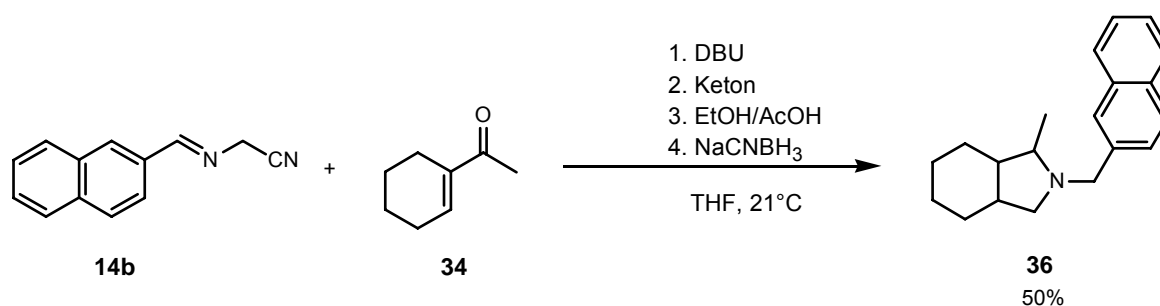
Schema 67. Darstellung cyclischer α -(Alkylidenamino)-nitrile

Zusätzlich wurden die entwickelten Pyrrolidinsynthesen auf die Gewinnung polycyclischer Zielverbindungen ausgedehnt. Durch Verwendung des bicyclischen α -Aminonitrils **27** konnte der Naturstoff Crispin A sowie verschieden von ihm abgeleitete Derivate synthetisiert werden.



Schema 68. Darstellung der Crispinderivate

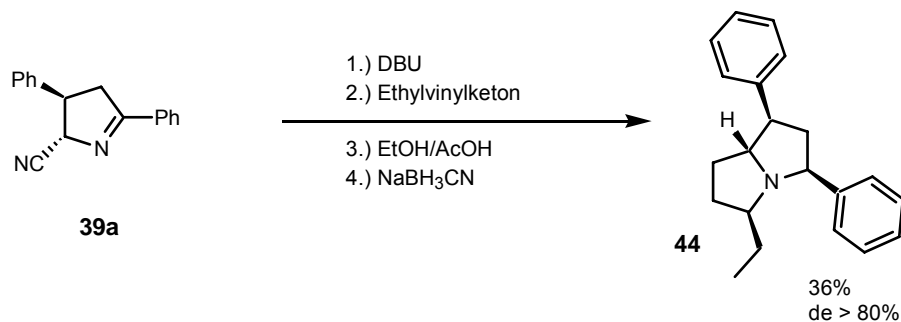
Auch α -(Alkylidenamino)-nitrile können zur Synthese polysubstituierter Pyrrolidine verwendet werden. Als Beispiel wurde ein disubstituiertes Octahydroisindol dargestellt.



Schema 69. Darstellung von polycyclischen Verbindungen aus α -(Alkylidenamino)-nitrilen

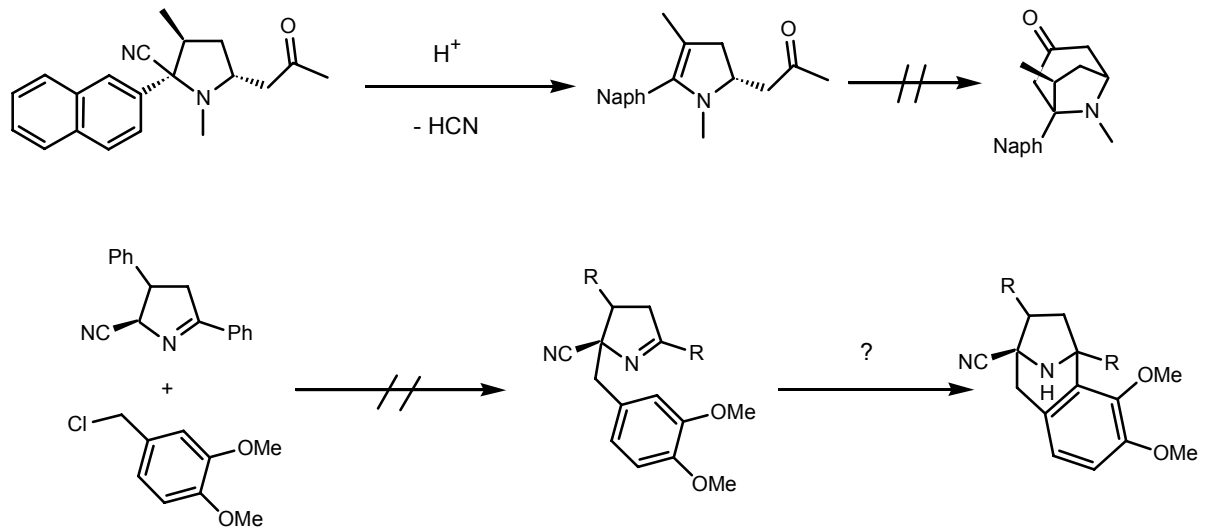
Diese Reaktion lässt sich nur beschränkt auf weitere α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen übertragen, da als unerwünschte Nebenreaktion die 1,3-dipolare Cycloaddition abläuft.

Cyclische α -(Alkylidenamino)-nitrile eignen sich ebenfalls zur Darstellung polycyclischer Verbindungen. Durch Deprotonierung, 1,4-Addition und nachfolgende Reduktion konnte ein trisubstituiertes Pyrrolizidin in hoher Diastereoselektivität erhalten werden.



Schema 70. Darstellung der Pyrrolizidine

Es gelang nicht, Tropinonderivate aus α -Aminonitrilen oder cyclischen α -(Alkylidenamino)-nitrilen herzustellen.



Schema 71. Durchgeführte Versuche zur Darstellung des Tropinongrundgerüsts

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Arbeitstechniken und Messgeräte

Dünnschichtchromatographie

Zur Dünnschichtchromatographie wurden mit Kieselgel 60 F₂₅₄ der Firma Merck beschichtete Aluminiumfertigplatten oder mit Aluminiumoxid N/UV₂₅₄ der Firma Macherey-Nagel beschichtete Aluminiumfertigplatten verwendet. Zur präparativen Schichtchromatographie wurden mit Kieselgel 60 F₂₅₄ beschichtete PSC-Glasplatten (2 mm, 20 x 20 cm, mit Konzentrationszone, Firma E. Merck) verwendet. Die Laufmittelgemische sind in Volumenverhältnissen (v:v) angegeben. Die Identifizierung der Produkte erfolgte durch UV-Detektion ($\lambda = 254 \text{ nm}$) sowie mit folgenden Anfärbereagenzien:

Tauchreagenzien:

- Lösung von 1 g Kaliumpermanganat und 5 g Natriumcarbonat in 250 mL Wasser
- „Seebach-Reagenz“: Lösung von 2.5 g Molybdätophosphorsäure und 1 g Cer-(IV)-sulfat in 6 mL Schwefelsäure und 94 mL Wasser
- „Ninhydrin-Lösung“: Lösung von 0.3 g Ninhydrin in einer Mischung aus 100 mL *n*-Butanol und 3 mL Eisessig

Die Chromatogramme wurden in die jeweiligen Lösungen eingetaucht und durch Erhitzen mit einem Heißluftgebläse entwickelt.

Die Iodfärbung wurde durch Platzierung der Chromatographieplatten in einer geschlossenen Kammer, befüllt mit etwas Kieselgel und Iod durchgeführt.

Chromatographie

Falls nicht anders angegeben, wurden die säulenchromatographischen Reinigungen nach dem Verfahren der Flash-Chromatographie durchgeführt.^[139] Verwendet wurde hierzu Kieselgel für Flashchromatographie der Firma MP Biomedicals (32 – 63 μm , 60 Å). Schwerkraft-Chromatographie wurde an Kieselgel (63-200 μm , Fluka) oder auf Aluminiumoxid N (50 – 200 μm , Acros) durchgeführt.

Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Gerät nach Dr. Tottoli der Firma Büchi gemessen und sind unkorrigiert.

IR-Spektroskopie

Die IR-Spektren auf einem Perkin-Elmer 1760X FTIR-Spektrometer oder einem Jasco FT/IR-470-Spektrometer mit ATR-Einheit aufgenommen.

Elementaranalysen

Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Labor des Instituts für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz durchgeführt.

NMR-Spektroskopie

Die ^1H und ^{13}C -NMR-Spektren wurden mit folgenden Geräten gemessen:

- Bruker AC 300: 300 MHz ^1H -NMR und 75.5 MHz ^{13}C -NMR
- Bruker AMX 400: 400 MHz ^1H -NMR und 100.6 MHz ^{13}C -NMR
- Bruker AV 400: 400 MHz ^1H -NMR und 100.6 MHz ^{13}C -NMR

Die chemische Verschiebung wurden auf das Lösemittelsignal bezogen.^[140] In einigen Fällen wurden zur eindeutigen Zuordnung der Signale zusätzlich DEPT, gs-COSY, gs-HMQC oder gs-HMBC Experimente durchgeführt, dies ist bei den jeweiligen Spektren angegeben. Einige Kopplungskonstanten wurden durch eine Lorentz-Gauss Transformation des FID erhalten. Die relative Konfiguration einiger Produkte wurde mit Hilfe transienter NOE Experimente zugeordnet.

HPLC

Zur analytischen RP-HPLC-Trennung wurden zwei verschiedene HPLC-Systeme verwendet:

Mit einer Merck Hitachi L-6200 Pumpe und einem Merck Hitachi L-4200 UV-VIS-Detektor wurden Trennungen auf Nucleosil-NO₂-Kieselgel 10 μ 250 x 4 mm (Firma Macherey Nagel) durchgeführt.

Die anderen analytischen Trennungen wurden mit einer Knauer Maxi-Star K-1000-Niederdruck-Gradientenpumpe, einem Knauer-Vierkanalentgaser sowie einem Diodenarraydetektor K-2800 durchgeführt. Es wurden folgende Säulen verwendet:

- Luna 5 μ C18(2), 250 x 4.6 mm (Firma Phenomenex)
- Jupiter 5 μ C18, 250 x 4.6 mm (Firma Phenomenex)

Als Eluens wurden Gemische aus Acetonitril (Firma Fisher, HPLC-grade) und Wasser (hauseigene Millipore-Anlage) verwendet. Die Konzentration der zu untersuchenden Substanzgemische betrug in der Regel 1 mg/mL.

Die Messung der Proben zur Versuchsoptimierung und die HPLC-MS-Messungen wurden mit einer Maxi-Star K-1001-Niederdruckgradientenpumpe (Firma Knauer), einem LKB 2140 Diodenarraydetektor (Firma LKB Bromma) und einem PL-ELS 1000 ELS-Detektor (Firma Polymer Laboratories) durchgeführt. Zur Probeninjektion wurde ein Basic-Marathon Autosampler (Firma Spark) mit einer 20 mL-Probenschleife verwendet (siehe Massenspektrometrie). Als Säule wurde eine Luna C18(2) 3 μ , 75 x 4.6 mm (Firma Phenomenex) verwendet und bei einer Säulentemperatur von 25 °C (thermostatisiert) gearbeitet.

Für MS-Kopplungen wurde durch einen Flussteiler ein Teil des Eluenten in das ESI-Massenspektrometer injiziert. Die UV-Detektion erfolgte bei Wellenlängen von $\lambda = 205 - 208$ nm und $\lambda = 218 - 220$ nm. Als Eluens dienten Acetonitril-Wasser-Gemische („supra gradient grade“, Firma Biosolve). Die Flussrate betrug 1 mL/min, die Probenkonzentration 0.3 – 0.5 mg/mL.

Präparative und semipräparative HPLC-Trennungen wurden mit einer Knauer MiniStar K-500-Pumpe und einem Knauer Variable Wavelength Monitor durchgeführt. Die verwendeten Säulen sind bei den einzelnen Versuchen angegeben.

Massenspektrometrie

FD-Massenspektren wurden am Institut für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz mit einem Finnigan MAT-95 Massenspektrometer gemessen.

ESI Massenspektren wurden auf einem Finnigan Navigator Massenspektrometer aus einer Lösung des Analyts in Acetonitril:Wasser 70:30 in einer Konzentration von 0.1 mg/mL gemessen. Die Messungen wurden in einem Massenbereich von 100 – 1000 (m/z), mit einer Flussrate von 1 mL/min durchgeführt. Falls nicht anders angegeben, wurde eine Cone Voltage von 25V und ein Stickstoff-Strom von 300 L/min verwendet. Zur Probeninjektion wurde ein Basic-Marathon Autosampler (Firma Spark) mit einer 20 mL-Probenschleife und einem HPLC-Pumpensystem (Firma Knauer) mit einem nachgeschalteten Flussteiler (Splitverhältnis 10:1) verwendet.

ESI-HRMS Spektren wurden auf einem Waters Q-TOF-Ultima 3-Massenspektrometer (NaO₂CH als interne Referenz), oder auf dem gleichen Gerät, ausgestattet mit einem „LockSpray-Interface“

(NaO_2CH oder NaI/CsI als externe Referenz) aufgenommen. Je nach Substanz wurde ein Gemisch von Acetonitril und Wasser oder Methanol und Wasser verwendet.

Reagenzien

Absolute Lösemittel wurden nach literaturbekannten Verfahren getrocknet,^[141] destilliert und frisch eingesetzt. Die für die chromatographischen Reinigungen verwendeten Lösemittel wurden vor der Verwendung destilliert. Es wurde Petrolether des Siedebereichs 35 – 60 °C verwendet. Zimtaldehyd und Benzaldehyd wurden vor der Verwendung i. Vak. destilliert. Alle weiteren Lösemittel und Reagenzien wurden ohne weitere Reinigung in die jeweilige Reaktion eingesetzt. Zur Entfernung von Säurespuren wurde CDCl_3 über basischem Aluminiumoxid gelagert.

5.2 Optimierungsversuche

Erprobung verschiedener Basen

Um vergleichbare Reaktionsbedingungen zu gewährleisten, wird eine Maßlösung von (4-Methoxybenzylamino)-phenylacetonitril **9a** in absolutem THF angesetzt (256 mg, 1.01 mmol, Gesamtvolumen: 5.15 mL). Jeweils 1 mL der Maßlösung wird in einen trockenen Kolben unter Argon-Atmosphäre gegeben und auf -78 °C gekühlt. Unter Rühren wird die jeweilige Base (1.1 Äq., siehe Tabelle 15), und nach einer Minute Crotonaldehyd (0.26 mL, 0.26 mmol, 1.3 Äq., 1M Lösung in absolutem THF) zugegeben. Nach 37 min wird die jeweilige Reaktionslösung auf eine Mischung aus Ethanol (0.8 mL) und Essigsäure (60 μL) gegeben und nach 5 min eine Maßlösung von NaBH_3CN (0.7 mL, 0.25 mmol; Maßlösung: 363 mg, in 5mL absolutem THF) zugefügt. Man lässt über Nacht stehen und gibt gesättigte NaHCO_3 -Lösung (2 mL) zu, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Phase mit Diethylether (2 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und i. Vak. eingengt.

Tabelle 15. Verwendete Basen

Versuch	Base	Verwendete Menge an Base	Rohprodukt /mg
A	KHMDS (0.5M in Toluol)	0.43 mL (0.22 mmol)	40
B	LHMDS (1.0M in THF)	0.22 mL (0.22 mmol)	50
C	<i>tert</i> -BuLi (1.5M in Pentan)	0.14 mL (0.21 mmol)	39
D	NaH	5.2 mg (22 mmol)	46
E	LDA ^a	0.17 mL	-

^a Hergestellt bei -78 °C aus 100 μL Diisopropylamin und 0.44 mL *tert*-BuLi (1.6M in Hexan).

Dünnschichtchromatographischer Vergleich (Cyclohexan : Ethylacetat 3:1) zeigt bei Versuch A die Bildung des gewünschten Produktes. In Versuch B wird das gewünschte Produkt nur in Spuren erhalten. Versuche C, D und E liefern ein anderes Produkt, das gewünschte Produkt wird nicht erhalten, der Verlauf dieser drei Reaktionen ist gleich.

Erprobung verschiedener Lösemittel

In 6 Kolben werden jeweils etwa 50 mg (4-Methoxybenzylamino)-phenylacetonitril **9a** eingewogen, und die Kolben 30 min im Hochvakuum getrocknet, mit Argon belüftet und mit Septen versehen. Das Aminonitril wird in 1 mL des jeweiligen absoluten Lösemittels gelöst. Zur Trocknung werden verwendet: THF (Natrium/Benzophenon), CH₂Cl₂ (CaH₂), Hexan und Ether (LiAlH₄), Toluol (Molekularsieb 4Å). Die Lösungen werden auf -78 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wird 0.5 M KHMDS-Lösung in Toluol unter Rühren zugegeben. Nach 5 min wird eine 1M-Lösung von Crotonaldehyd in THF zugefügt und 50 min gerührt. Das Kältebad wird entfernt und jeweils 0.9 mL einer Mischung aus Ethanol (6.4 mL) und Essigsäure (0.48 mL) zugegeben, gefolgt von NaBH₃CN (451 mg, 7.18 mmol in 10 mL abs. THF; siehe Tabelle). Man lässt über Nacht rühren. Die Reaktionen werden mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (jeweils 1.5 mL) versetzt, die organischen Phasen abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (jeweils 1.5 mL) extrahiert. Die einzelnen vereinigten organischen Extrakte werden zweimal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (1.5 mL) und mit Wasser (1.5 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel i. Vak. entfernt.

Tabelle 16. Ansätze zur Untersuchung der Testreaktion mit unterschiedlichen Lösemitteln

Versuch	Lösemittel	Einwaage Aminonitril	KHMDS-Lösung	Crotonaldehyd	NaBH ₃ CN	Rohprodukt
A	THF	46 mg (0.18 mmol)	0.37 mL (0.19 mmol)	0.20 mL (0.20 mmol)	1.02 mL (0.73 mmol)	135 mg
B	CH ₂ Cl ₂	54 mg (0.21 mmol)	0.43 mL (0.22 mmol)	0.23 mL (0.23 mmol)	1.19 mL (0.85 mmol)	177 mg
C	Hexan ^a	57 mg (0.23 mmol)	0.45 mL (0.23 mmol)	0.25 mL (0.25 mmol)	1.26 mL (0.90 mmol)	133 mg
D	Ether	50 mg (0.20 mmol)	0.40 mL (0.20 mmol)	0.22 mL (0.22 mmol)	1.11 mL (0.80 mmol)	182 mg
E	Toluol	53 mg (0.21 mmol)	0.42 mL (0.21 mmol)	0.23 mL (0.23 mmol)	1.16 mL (0.83 mmol)	148 mg
F	THF/DMPU	51 mg (0.20 mmol)	0.40 mL (0.20 mmol)	0.22 mL (0.22 mmol)	1.12 mL (0.80 mmol)	163 mg

^aDas Edukt löst sich nicht in Hexan.

Die Versuche werden dünnschichtchromatographisch untersucht (Laufmittel: Ethylacetat : Cyclohexan 1:3). Das gewünschte Produkt wird ausschließlich in THF, CH₂Cl₂ und THF/DMPU gebildet. In den beiden letzteren Lösemitteln kommt es allerdings zu mehr Nebenreaktionen als in absolutem THF.

Überprüfung der Reaktionszeit und der Aufarbeitungsbedingungen

In einem trockenen Kolben wird (4-Methoxybenzylamino)-phenylacetonitril **9a** (201.1 mg, 0.80 mmol) eingewogen und in absolutem THF (4 mL) gelöst. Die Reaktionslösung wird auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und KHMDS (1.76 mL, 0.5M in Toluol) innerhalb von 2 min zugetropft. Nach einer Minute Rühren wird Crotonaldehyd (1.04 mL, 1M in THF) zugegeben.

Zur Überprüfung der geeigneten Reaktionszeit werden jeweils Ethanol (150 μL) und Essigsäure (10 μL) in Eppendorfgefäßen vorgelegt. Nach 5, 10, 15, 20, 30, 45 und 55 min werden 0.3 mL der Reaktionslösung in jeweils ein Eppendorfgefäß mit der Abbruchlösung gegeben, durchmischt und NaBH_3CN -Lösung (150 μL einer Lösung von 102 mg in 1.35 mL abs. THF bzw. 49 mg in 0.65 mL abs. THF) zugegeben. Man lässt über Nacht stehen, danach wird die Reaktionslösung zu gesättigter NaHCO_3 -Lösung (1 mL) und Diethylether (0.5 mL) zupipettiert. Die Etherphase wird abgenommen, die wässrige Phase mit Diethylether (1 mL) extrahiert, die organische Phase abgetrennt und die vereinigten organischen Phasen i. Vak. bis zur Trockene eingeeengt. Die Proben werden mittels HPLC bzw. HPLC-MS ausgewertet. In der folgenden Tabelle sind die Integrationsdaten ($\lambda = 218 - 220\text{ nm}$) dargestellt.

Tabelle 17. Integrale der HPLC-Signale in Abhängigkeit von der Reaktionszeit

Reaktionszeit /min	Peakfläche ($t_{\text{R}}=1.11$) /mAU•min	Peakfläche ($t_{\text{R}}=1.77$) /mAU•min	Peakfläche ($t_{\text{R}}=2.90$) /mAU•min	Peakfläche ($t_{\text{R}}=3.48$) /mAU•min	Peakfläche ($t_{\text{R}}=4.90$) /mAU•min	Peakfläche ($t_{\text{R}}=5.35$) /mAU•min
5	3.18	0	2.76	6.18	48.84	19.54
10	4.47	0	2.47	7.85	67.49	29.44
15	4.92	0	2.66	8.58	79.92	32.65
20	5.59	0	4.22	12.75	84.39	37.10
30	5.82	0	2.63	12.66	90.43	37.01
45	4.03	1.48	1.94	11.39	59.27	25.95
55	4.75	0	3.31	22.32	70.27	29.37

Durch die HPLC-MS-Experimente können die Signale im UV-Bereich folgendermaßen zugeordnet werden:

$t_{\text{R}}= 1.77$: Edukt, $t_{\text{R}}= 2.90$: Produkt einer 1,3-dipolaren Cycloaddition (ein Diastereomer), $t_{\text{R}}= 3.48$: Produkt einer 1,3-dipolaren Cycloaddition (ein Diastereomer), $t_{\text{R}}= 4.90$: Produkt (ein Diastereomer), $t_{\text{R}}= 5.35$: Produkt (ein Diastereomer). Das Signal bei $t_{\text{R}} = 1.11$ kann massenspektrometrisch nicht zugeordnet werden.

Zur Überprüfung verschiedener Aufarbeitungsbedingungen werden je 0.3 mL der Reaktionslösung nach 30 min in Eppendorfgefäßen mit unterschiedlichen Aufarbeitungslösungen zugegeben (siehe Tabelle 18). Die Aufarbeitung entspricht der oben beschriebenen.

Tabelle 18. Erprobung unterschiedlicher Reduktionsbedingungen

Versuch	A	B	C	D	E
Essigsäure / μ L	10	10	10	0	20
Ethanol / μ L	150	150	150	150	150
NaBH ₃ CN/ mg	9 mg in 0.15 mL abs. THF	15 mg in 0.15 mL abs. THF	20 mg in 0.15 mL abs. THF	11 mg in 0.15 mL abs. THF	11 mg in 0.15 mL abs. THF

Die Integrationsdaten ($\lambda = 218 - 220$ nm) sind in der folgenden Tabelle aufgeführt:

Tabelle 19. HPLC-Signale in Abhängigkeit der Reduktionsbedingungen

Versuch	Peakfläche ($t_R=1.11$) /mAU•min	Peakfläche ($t_R=1.77$) /mAU•min	Peakfläche ($t_R=2.90$) /mAU•min	Peakfläche ($t_R=3.48$) /mAU•min	Peakfläche ($t_R=4.90$) /mAU•min	Peakfläche ($t_R=5.35$) /mAU•min
A	4.63	1.61	2.06	17.38	66.43	28.13
B	5.39	5.53	1.58	11.81	75.59	31.28
C	4.54	2.03	1.50	7.74	74.36	32.04
E	5.31	1.07	2.87	7.68	83.77	34.22

Die Zuordnung der Signale entspricht der oben aufgeführten. Versuch D, bei dem keine Säure zur Reduktion zugegeben wurde, liefert eine andere Signalverteilung ($\lambda = 218 - 220$ nm).

Tabelle 20. HPLC-Signale der Reduktion ohne Säurezusatz

Versuch	Peakfläche ($t_R=1.18$) /mAU•min	Peakfläche ($t_R=1.53$) /mAU•min	Peakfläche ($t_R=2.92$) /mAU•min	Peakfläche ($t_R=3.48$) /mAU•min
D	69.97	50.38	45.29	5.72

ESI-MS:

$t_R = 1.18$ (nicht zugeordnet): (m/z) = 413.2 (44%), 391.1 (29%), 372.1 (20%), 350.1 (84%), 322.1 (100%), 296.2 (55%), 251.1 (12%). $t_R = 1.53$: 5-Hydroxy-2-(4-methoxybenzylamino)-3-methyl-2-phenylpentannitril. $t_R = 2.96$: (m/z) = 1-(4-Methoxybenzylamino)-3-methyl-2-phenylpyrrol (siehe auch Abbildung 9, S.24).

Erprobung weiterer Reduktionsbedingungen

In einem trockenen Kolben wird (4-Methoxybenzylamino)-phenylacetonitril **9a** (132 mg, 0.52 mmol) eingewogen und in absolutem THF (3 mL) gelöst. Die Reaktionslösung wird auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und KHMDS (1.14 mL, 0.57 mmol, 0.5M in Toluol) innerhalb von 2 min zugetropft. Nach einer Minute Rühren wird Crotonaldehyd (0.68 mL, 0.68 mmol, 1M in THF) zugefügt. Nach 50 min werden jeweils 0.35 mL der Reaktionslösung auf verschiedene Quenclösungen gegeben. Variiert werden das Reduktionsmittel, die Temperatur der Quenclösung, die Ethanoläquivalente und der Zugabezeitpunkt des Reduktionsmittels (siehe Tabelle).

Tabelle 21. Testansätze zu unterschiedlichen Reduktionsbedingungen

Versuch	Quenclösung EtOH/ μL	Quenclösung AcOH/ μL	Temperatur der Quenclösung	Reduktionsmittel	Zeit bis zur Zugabe des Reduktionsmittels/sec
A	150	10	Raumtemp.	$\text{NaBH}_3\text{CN}^{\text{a}}$	45
B	150	10	Raumtemp.	$\text{NaBH}_3\text{CN}^{\text{a}}$	300
C	150	10	Raumtemp.	$\text{NaBH}_3\text{CN}^{\text{a}}$	1800
D	150	10	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	$\text{NaBH}_3\text{CN}^{\text{a}}$	45
E	150	10	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	$\text{NaBH}_3\text{CN}^{\text{a}}$	300
F	150	10	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	$\text{NaBH}_3\text{CN}^{\text{a}}$	1800
G	0	10	Raumtemp.	$\text{NaBH}_3\text{CN}^{\text{a}}$	300
H	150	10	Raumtemp.	11.7 mg $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}^{\text{b}}$	45
I	0	10	Raumtemp.	11.9 mg $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}^{\text{b}}$	300
J	0	10	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	12.3 mg $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}^{\text{b}}$	45
K	0	10	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	11.8 mg $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}^{\text{b}}$	300

^a 0.16 mL, 0.19 mmol einer Lösung aus 441 mg, 7.02 mmol NaBH_3CN in 5.80 mL absolutem THF

^b Das Reduktionsmittel wird fest zugegeben.

Dünnschichtchromatographischer Vergleich der Versuche A bis G zeigt keine Unterschiede der Produktbildung bei unterschiedlichen Aufarbeitungsbedingungen. Reduktion mit $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ liefert ein anderes Reaktionsprodukt (Versuche H bis K).

Erprobung unterschiedlicher Reaktionstemperaturen

(4-Methoxybenzylamino)-phenylacetonitril **9a** (620 mg, 2.46 mmol) wird in absolutem THF (20 mL) gelöst. Es wird jeweils eine Maßlösung von KHMDS (1.349 g, 6.76 mmol in 20 mL abs. THF), Crotonaldehyd (1.11 mL, 13.52 mmol in 10 mL abs. THF) und NaBH_3CN (464 mg, 7.38 mmol in 10

mL abs. THF) hergestellt. Eine Quenchlösung aus Ethanol (9.3 mL) und Essigsäure (0.84 mL) wird vorbereitet. Bei jedem Versuch wird die Lösung des Aminonitrils (3 mL) auf die entsprechende Temperatur gekühlt und mit der gekühlten KHMDS-Lösung (0.3 mL) versetzt. Nach zwei min wird die vorgekühlte Lösung des Crotonaldehyds (0.3 mL) zugegeben. Man lässt 35 min bei der jeweiligen Temperatur rühren, dann wird die Reaktionsmischung in ein Eisbad transferiert und mit der Quenchlösung versetzt. Nach weiteren 5 min wird die NaBH_3CN -Lösung zugegeben und über Nacht stehen gelassen. Die Reaktionsmischungen werden jeweils mit 5 mL 1N Natronlauge versetzt und 50 μL der oberen Phase abpipettiert und mit zweimal 975 μL Acetonitril verdünnt. Die Reaktionen werden mittels HPLC untersucht (in der Tabelle sind die Integrationswerte einer UV-Spur gezeigt ($\lambda = 205 - 208 \text{ nm}$)).

Tabelle 22. HPLC-Signale in Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur

Temperatur / °C	Peakfläche ($t_R=1.11$) /mAU•min	Peakfläche ($t_R=1.50$) /mAU•min	Peakfläche ($t_R=1.77$) /mAU•min	Peakfläche ($t_R=2.90$) /mAU•min	Peakfläche ($t_R=3.50$) /mAU•min	Peakfläche ($t_R=5.00$) /mAU•min	Peakfläche ($t_R=5.47$) /mAU•min
- 20	10.75	5.24	6.32	10.31	8.23	54.27	46.29
- 40	18.81	2.97	4.45	5.30	9.89	47.8	40.64
- 60	8.00	2.33	4.47	0.00	13.10	41.74	38.50
- 78	10.05	20.54	28.54	0.99	6.72	36.02	30.81

Die Zuordnung der Signale ist analog der bei Versuch „Überprüfung der Reaktionszeit und der Aufarbeitungsbedingungen“ beschrieben.

5.3 Darstellung der α -Aminonitrile

(4-Methoxybenzylamino)-phenylacetonitril (9a)

Zu einer Mischung aus 4-Methoxybenzylamin (8.2, 60 mmol), 20%-iger Salzsäure (12 mL) und Wasser (30 mL) wird KCN (4.3 g, 66 mmol) und eine Lösung von Benzaldehyd (4.2 g, 40 mmol) in Methanol (25 mL) gegeben. Man erhält ein hellgelbes Öl, das durch Säulenchromatographie gereinigt wird (5:1 Cyclohexan : Ethylacetat).

Ausbeute: 9.1 g (36 mmol, 90%), hellgelbes Öl, $R_f = 0.28$ (3:1 Cyclohexan : Ethylacetat).

$C_{16}H_{16}N_2O$ (238.28 g/mol).

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.52 - 7.56$ (m, 2H, Ph), $7.37 - 7.44$ (m, 3H, Ph), $7.31 - 7.36$ (m, 2H, H-2',6'), $6.88 - 6.92$ (m, 2H, H-3',5'), 4.73 (s, 1H, H_α), 4.01 (d, 1H, $J = 12.7$ Hz, ArCH₂-a), 3.90 (d, 1H, $J = 12.7$ Hz, ArCH₂-b), 3.81 (s, 3H, OMe), 1.85 (s, 1H, NH) ppm.

^{13}C -NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 159.0$ (C-4'), 134.8 , 130.0 (2x Ar C-1), 129.6 (2C), 128.9 (3C), 127.2 (2C), 118.7 (CN), 113.9 (C-3',5'), 55.2 , 53.2 (OMe, C-2), 50.6 (C_α) ppm.

IR (Film): $\nu = 3323$, 2935 , 2227 , 1612 , 1585 , 1513 , 1249 , 1176 , 1033 , 831 , 698 cm^{-1} .

ESI-MS: $m/z = 478.2$ [$2M - CN$]⁺ (26%), 226.2 [$M - CN$]⁺ (100%).

(Anilino)-phenylacetonitril (9b)^[67]

Anilin (22.8 mL, 0.25 mol) und Benzaldehyd (25.3 mL, 0.25 mol) werden in Essigsäure (30 mL) gelöst. Es wird eine gesättigte wässrige Lösung von KCN (16.3 g, 0.25 mol) zugegeben und die Mischung 6 h gerührt. Der ausfallende gelbe Feststoff wird aus Diethylether/Hexan umkristallisiert. Das Produkt wird abfiltriert und mit Diethylether/Hexan (1:3) gewaschen.

Ausbeute: 43.3 g (0.21 mol, 83%), Ausbeute (Lit.)^[67]: 75%, farblose Kristalle, Schmp. = $84.5 - 85$ °C, Schmp. (Lit.)^[67] = $84 - 85$ °C.

$C_{14}H_{12}N_2$ (208.26 g/mol)	Ber.:	C 80.74%	H 5.81%	N 13.45%
	Gef.:	C 80.63%	H 6.42%	N 12.55%

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.57 - 7.61$ (m, 2H, H-3'), $7.44 - 7.49$ (m, 3H, H-2', H-4'), 7.27 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, H-3), 6.90 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, H-4), 6.77 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, H-2), 5.42 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, N-C-H), 4.04 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, N-H) ppm.

(Toluidinamino)-phenylacetonitril (9c)

In einem Kolben wird Eisessig (12 mL) vorgelegt, *p*-Toluidin (10.21 mL, 0.1 mol) zugegeben und unter Rühren mit Benzaldehyd (10.10 mL, 0.1 mol) versetzt. Kaliumcyanid (6.51 g, 0.1 mol) wird in wenig Wasser gelöst hinzugefügt. Die Reaktionsmischung erwärmt sich dabei leicht und es bildet sich ein gelblicher Feststoff. Die Lösung wird abfiltriert und der gelbliche Feststoff in Cyclohexan zum Sieden erhitzt, heiß abfiltriert, nochmals aufgekocht und dann langsam erkalten lassen. Das Produkt wird abgesaugt und vorsichtig mit wenig kaltem Cyclohexan gewaschen.

Ausbeute: 18.10 g (0.08 mmol, 81%), Ausbeute (Lit.)^[68]: 80%, farbloser, kristalliner Feststoff, Schmp. = 106.5 – 107 °C, Schmp. (Lit.)^[68] = 108 °C.

C₁₅H₁₄N₂ (222.29 g/mol) Ber.: C 81.05% H 6.35% N 12.60%
Gef.: C 81.06% H 6.11% N 12.52%.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.57 – 7.61 (m, 2H, H-3'), 7.43 – 7.49 (m, 3H, H-2', H-4'), 7.08 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-3), 6.70 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H-2), 5.39 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz, N-H), 3.93 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz, N-C-H), 2.29 (s, 3H, CH₃) ppm.

(Benzhydrylamino)-phenylacetonitril (9d)^{[69][142]}

Verbindung **6d** wird nach der Vorschrift von Jochims et al. aus Benzaldehyd (3.18 g, 30 mmol), Benzhydrylamin (5.50 g, 30 mmol) und KCN (3.91 g, 60 mmol) dargestellt. Entgegen der Originalvorschrift wird nicht das Lösemittel abdestilliert, sondern die Reaktionsmischung wird mit CH₂Cl₂ aufgenommen und mit aq. NaHCO₃-Lösung ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird zweimal mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit aq. NaHCO₃-Lösung und 0.1N Natronlauge gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 8.07 g (27 mmol, 90%), Ausbeute (Lit.)^[69]: 97%, farblose Kristalle, Schmp. = 99 °C, Schmp.(Lit.)^[69] = 98 – 100 °C.

C₂₁H₁₈N₂ (298.38 g/mol).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.57 (m, 4H, Phenyl), 7.18 – 7.49 (m, 11H, Phenyl), 5.26 (s, 1H, H-1'), 4.61 (d, 1H, *J* = 12.3 Hz, H-1), 2.15 (d, 1H, *J* = 12.3 Hz, NH) ppm.

Benzhydrylamino-(2-chlorphenyl)-acetonitril (9e)

Diese Verbindung wird analog einer Vorschrift von Crossley et al. dargestellt.^[71] In einem Dreihalskolben wird *o*-Chlorbenzaldehyd (7.03 g, 50.01 mmol) vorgelegt und mit Wasser (50 mL) und NaHSO₃ (5.21 g, 50.07 mmol) versetzt. Das Gemisch wird 10 min gerührt und mit Benzhydrylamin (9.15 g, 49.93 mmol) versetzt. Es wird weitere 10 min gerührt und dann KCN (3.26 g, 50.06 mmol) zugegeben. Man lässt über Nacht rühren. Die Reaktionslösung wird zweimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen dreimal mit 1N Salzsäure ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Extrakte werden i. Vak. eingeeengt. Der so erhaltene Feststoff wird aus Ethanol/Wasser und dann aus Hexan/Benzol umkristallisiert.

Ausbeute: 9.85 g (29.59 mmol, 59%), farblose Nadeln, Schmp. = 95 °C, Schmp.(Lit.)^[70] = 94 – 95 °C.

C₂₁H₁₇ClN₂ (332.83 g/mol) Ber.: C 75.78% H 5.15% N 8.42%

Gef.: C 75.63% H 5.21% N 7.87%.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.42 – 7.51 (m, 3H, Phenyl), 7.27 – 7.38 (m, 4H, Phenyl), 7.08 – 7.25 (m, 7H, Phenyl), 5.13 (s, 1H, H-1'), 4.79 (d, 1H, *J* = 11.4 Hz, H-1), 2.09 (d, 1H, *J* = 11.4 Hz, NH) ppm.

IR (KBr-Pressling): ν = 3297, 1493, 1479, 1453, 1098, 1052, 935, 770, 749, 705 cm⁻¹.

(Methylamino)-(2-naphthyl)-acetonitril (9f)^[143]

(Methylamino)-(2-naphthyl)-acetonitril **9f** wird aus 2-Naphthaldehyd (8.0 g, 51 mmol), Methylamin (33%ige-Lösung in Ethanol, 9.6 mL, 77 mmol) und KCN (4.3 g, 66.7 mmol) nach der Methode von Jochims et al.^[69] hergestellt. Entgegen der Originalvorschrift wird kein Ultraschall verwendet. Die Aufarbeitung wird analog der für (Benzhydrylamino)-phenylacetonitril **9d** beschriebenen durchgeführt. Das Rohprodukt wird aus Ethanol/Cyclohexan umkristallisiert.

Ausbeute: 8.1 g (41 mmol, 81%), hellgelbe Kristalle, R_f = 0.34 (1:1 Petrolether : Ethylacetat), Schmp. = 72 – 73.5 °C.

C₁₃H₁₂N₂ (196.25 g/mol) Ber.: C 79.56% H 6.16% N 14.27%

Gef.: C 79.79% H 6.18% N 14.07%.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.03 (s, 1H, CH=N), 7.82 – 7.91 (m, 3H, Naph), 7.59 (dd, 1H, *J* = 8.6, 1.9 Hz, H-3), 7.48 – 7.55 (m, 2H, Naph), 4.94 (s, 1H, H_α), 2.62 (s, 3H, CH₃), 1.61 (s (br), 1H, NH) ppm.

^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 133.2, 132.9, 131.8 (C-4a, C-8a, C-2), 128.8, 128.1, 127.6, 126.7, 126.6, 126.4, 124.7 (Naph), 118.5 (CN), 56.0 (C_α), 33.6 (CH_3) ppm.

IR (KBr-Pressling): ν = 3272, 2227, 1602, 1508, 1450, 1358, 1124, 1096, 823, 779, 761 cm^{-1} .

ESI-MS: m/z = 238.2 $[\text{M}+\text{H}+\text{MeCN}]^+$ (18%), 197.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (21%), 170.1 $[\text{M} - \text{CN}]^+$ (100%).

(Isopropylamino)-(3,4-dimethoxyphenyl)-acetonitril (9g)^[71]

Zu einer Lösung aus NaHSO_3 (2.6 g, 25 mmol) in Wasser (20 mL) wird 3,4-Dimethoxybenzaldehyd (4.15 g, 25 mmol) gegeben. Die Mischung wird gerührt, bis sich der Aldehyd fast vollständig gelöst hat. Anschließend wird Isopropylamin (1.46 g, 25 mmol als 25 Gew.-%-Lösung in Wasser) zuge tropft. Nach weiteren 10 min Rühren wird KCN (1.62 g, 25 mmol) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird 3 h gerührt, wobei ein farbloser Feststoff ausfällt. Die Reaktionslösung wird dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen zweimal mit 2N Salzsäure ausgeschüttelt. Die so erhaltene saure, wässrige Phase wird mit Na_2CO_3 auf pH= 10 eingestellt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die organischen Extrakte werden vereinigt, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel i. Vak. entfernt. Man erhält eine farblose, kristalline Substanz (4.04 g). Diese wird aus Methanol : Wasser 1:2 unkristallisiert. Hierzu wird der Feststoff in heißem Methanol gelöst und das zweifache Volumen Wasser zugegeben. Die Kristallisation wird über Nacht bei 4 °C vollendet und das Produkt abgenutscht und nochmals mit einer Mischung aus Methanol und Wasser (1:1) gewaschen.

Ausbeute: 3.24 g (14 mmol, 55%), Ausbeute (Lit.)^[71]: 79%, farblose Kristalle, R_f = 0.44 (1:2 Cyclohexan : Ethylacetat), Schmp. = 99 °C, Schmp.(Lit.)^[71] = 102 °C.

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (234.29 g/mol).

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.02 (dd, 1H, 3J = 8.2 Hz, 4J = 1.8 Hz, H-6'), 6.96 (d, 1H, 4J = 1.8 Hz, H-2'), 6.82 (d, 1H, 3J = 8.2 Hz, H-5'), 4.68 (s, 1H, H-2), 3.84, 3.86 (2s, 6H, $\text{CH}_3\text{-O}$), 3.16 (sept, 1H, J = 6.3 Hz, H-2''), 1.38 (s, 1H, NH), 1.10 (d, 6H, J = 6.3 Hz, H-1'', H-3'') ppm.

^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): 149.5, 149.3 (C-3', C-4'), 127.9 (C-1'), 119.6 (Phenyl), 119.3 (CN), 111.2, 110.3 (Phenyl), 55.9 ($\text{CH}_3\text{-O}$), 52.0 (C-2), 47.1 (C-2''), 23.6, 21.5 (C-1'', C-3'') ppm.

IR (KBr-Pressling): ν = 3314 (NH), 2961, 2840 ($\text{CH}_3\text{-O}$), 2227 (CN), 1523, 1469, 1265, 1229, 1166, 1138, 1027 cm^{-1} .

(Methylamino)-(3-pyridyl)-acetonitril (9h)

In einem Dreihalskolben mit Rührer wird Nicotinaldehyd (6.42 g, 60 mmol) in Wasser (30 mL) gelöst. Unter Rühren wird Methylaminhydrochlorid (4.73 g, 70 mmol) in Wasser (25 mL) und Essigsäure (15 mL) zugegeben. Nach 10 min wird KCN (4.57 g, 70 mmol) zugefügt und drei Tage gerührt. Die Reaktionslösung wird sechsmal mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten Extrakte i. Vak. bis zur Trockene eingengt. Man erhält ein rötliches Öl (6.81 g). Ein Teil des Rohproduktes (3.3 g) wird durch Flash-Chromatographie (Acetonitril) gereinigt.

Ausbeute: 1.86 g (13 mmol, 43%), leicht gelbliches Öl.

C₈H₉N₃ (147.18 g/mol).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.73 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz, H-2), 8.58 (dd, 1H, *J* = 4.8, 1.5 Hz, H-6), 7.83 (td, 1H, *J_d* = 7.8 Hz, *J_t* = 1.7 Hz, H-4), 7.32 (dd, 1H, *J* = 7.8, 4.8 Hz, H-5), 4.80 (s, 1H, H-1'), 2.53 (s, 3H, Me), 1.66 (s, 1H, NH) ppm.

(Amino)-(3-pyridyl)-acetonitril (9i)^[72]

In einem Zweihalskolben mit Gasableitung wird KCN (6.7 g, 0.1 mol) in Wasser (28 mL) gelöst. Bei einer Temperatur zwischen 5 – 10 °C wird Nicotinaldehyd (10.1 g, 0.09 mol) innerhalb von 10 min zugetropft. Bei der gleichen Temperatur wird Essigsäure (5.9 mL) innerhalb von 10 min zugetropft. Man lässt 20 h rühren und nutsch den amorphen gelben Feststoff ab. Das rohe Cyanhydrin (7.23 g, 54 mmol) wird ohne weitere Reinigung eingesetzt. Unter Rühren wird das Cyanhydrin (7.0 g, 52 mmol) zu einer Mischung aus NH₄Cl (14.0 g, 0.26 mol) in Wasser (40 mL) und aq. NH₃ (25%-ige Lösung, 7 mL) langsam gegeben. Nach 24 h Rühren wird die Reaktionsmischung viermal mit CH₂Cl₂ (40 mL) extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel i. Vak. entfernt.

Ausbeute: 3.8 g (0.03 mol, 32%), Ausbeute (Lit.)^[72]: 61%, braunes Öl, R_f = 0.08 (1:1 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtNMe₂, Aluminiumoxid).

C₇H₇N₃ (133.15 g/mol).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.77 (dt, 1H, *J_d* = 2.4 Hz, *J_t* = 0.8 Hz, H-2), 8.61 (dd (br), 1H, *J* = 4.8, 1.7 Hz, H-6), 7.87 (dddd, 1H, *J* = 7.9, 2.4, 1.7, 0.8 Hz, H-4), 7.34 (ddd, 1H, *J* = 7.9, 4.8, 0.8 Hz, H-5), 4.95 (s (br), 1H, H_α), 2.00 (s (br), 2H, NH₂) ppm.

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 150.3 (C-2), 148.3 (C-6), 134.3 (C-4), 132.0 (C-3), 123.7 (C-5), 120.0 (CN), 45.2 (C_α) ppm.

IR (Film): ν = 3435, 2240, 1642, 1598, 1483, 1431, 1297, 1197, 1090, 1030, 954, 710 cm⁻¹.

ESI-MS: $m/z = 302.2$ (50%), 134.0 $[M+H]^+$ (100%).

3-Phenyl-2-aminopropionitril (**9j**)^[73]

In einem Dreihalskolben mit Tropftrichter und Gasauslass werden KCN (4.63 g, 71 mmol) und NH₄Cl (6.18 g, 115 mmol) in Ammoniak (25%-ige Lösung, 84 mL) gelöst. Eine Lösung von Phenylacetaldehyd (6.97g, 58 mmol) in Ethanol (25 mL) wird langsam zugetropft. Man lässt eine Stunde bei Raumtemperatur rühren. Dann wird Ethanol und Ammoniak i. Vak. entfernt und die wässrige Phase zweimal mit Diethylether extrahiert. Das so erhaltene rötliche Öl lässt sich durch Lösen in Diethylether und Kühlen mit flüssigem Stickstoff auskristallisieren.

Ausbeute: 5.07 g (35 mmol, 60%), Ausbeute (Lit.)^[73]: 76%, hellgelbe Kristalle, $R_f = 0.40$ (1:1 Petrolether : Ethylacetat, Aluminiumoxid), Schmp. = 38 – 39 °C, Schmp. (Lit.)^[73] = 39.5 – 40.5 °C.

C₉H₁₀N₂ (146.19 g/mol).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.41 - 7.27$ (m, 5H, Phenyl), 3.93 (s, 1H, CH), 3.04, 3.02 (2s, 2H, CH₂), 1.61 (s (br), 2H, NH₂) ppm.

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 134.8$ (C1-Phenyl), 129.5, 128.8 (C2-, C3-, C5-, C6-Phenyl), 127.6 (C4-Phenyl), 121.5 (CN), 44.6 (CHCN), 41.1 (CH₂) ppm.

IR (KBr-Pressling): $\nu = 3354, 2225, 1602, 1495, 1451, 1110, 985, 864, 777, 746, 709, \text{cm}^{-1}$.

ESI-MS: $m/z = 147.1$ $[M+H]^+$ (100%), 188.1 $[M+H+MeCN]^+$ (23%).

Aminocyclohexylacetonitril (**9k**)

Aminocyclohexylacetonitril **9k** wird analog der Vorschrift von Taillades et al.^[73] aus KCN (5.68 g, 87.3 mmol), NH₄Cl (7.57 g, 141.4 mmol) in Ammoniak (25%-ige Lösung, 103 mL) und Cyclohexancarbaldehyd (8 g, 71.3 mmol) hergestellt. Im Gegensatz zur Darstellung von 3-Phenyl-2-aminopropionitril wird die wässrige Phase nicht i. Vak. eingeeengt, sondern direkt mit Diethylether ausgeschüttelt. Nach Entfernung des Lösemittels kann die Rohsubstanz durch Kühlung mit Stickstoff und Kratzen mit einem Glasstab auskristallisiert werden.

Ausbeute: 9.19 g (66.5 mmol, 93%), farblose Kristalle, $R_f = 0.17$ (1:1 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtNMe₂), Schmp. = 39 °C, Schmp. (Lit.)^[144] = 44 – 45 °C.

C₈H₁₄N₂ (138.21 g/mol).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.51$ (d, 1H, $J = 5.9$ Hz, CHCN), 1.94 – 1.42 (m, 8H, CH₂, NH₂), 1.36 – 0.99 (m, 5H, CH₂) ppm.

^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 121.4$ (CN), 49.0 (CHCN), 42.0 (C1-Cyclohexyl), 29.2, 28.2, 25.9, 25.6, 25.5 (Cyclohexyl) ppm.

ESI-MS: $m/z = 147.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100%), 188.1 $[\text{M}+\text{H}+\text{MeCN}]^+$ (23%).

5.4 Darstellung von Pyrrolidinen aus α -Aminonitrilen

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Pyrrolidinen aus Aminonitrilen.

Eine frisch hergestellte Lösung von KHMDS (3.1 mmol, 1.1 Äq.) in absolutem THF (5 mL) wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu einer Lösung aus α -Aminonitril **9** (2.8 mmol) in absolutem THF (27 mL) unter Argon gegeben. Nach 3 min wird eine Lösung der α,β -ungesättigten Carbonylverbindung (3.1 mmol, 1.1 Äq.) in absolutem THF (5 mL) zugegeben und die Mischung 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Eine Mischung aus Ethanol (167 mmol, 60 Äq.) und Essigsäure (17 mmol, 6 Äq.) wird zugegeben und das Kältebad entfernt. Nach Zugabe von festem NaBH_3CN (8.5 mmol, 3 Äq.) wird die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Ethylacetat aufgenommen und zweimal mit 1N Natronlauge ausgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt, und die vereinigten wässrigen Phasen mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit verdünnter 1N Salzsäure extrahiert, die wässrige Phase wird durch Zugabe von Natronlauge auf $\text{pH} = 12$ eingestellt. Durch Extraktion mit CH_2Cl_2 , Trocknung über Na_2SO_4 und Entfernung des Lösemittels wird das Rohprodukt erhalten. Falls nötig wird dieses durch Säulenchromatographie oder präparative Schichtchromatographie gereinigt. Einige der Verbindungen sind für eine Extraktion mit wässriger Salzsäure zu lipophil. Diese werden direkt durch chromatographische Methoden gereinigt.

Da sich bei den einzelnen Versuchen geringe Abweichungen bezüglich der Einwaage der Edukte ergeben, sind bei den einzelnen Versuchen für jeden Schritt die verwendeten Edukt- und Lösemittelmengen angegeben.

1-(4-Methoxybenzyl)-3-methyl-2-phenylpyrrolidin (**12a**)

Variante A:

Verbindung **12a** wird nach der allgemeinen Reaktionsvorschrift hergestellt: (4-Methoxybenzylamino)-phenylacetonitril **9a** (88 mg, 0.35 mmol) in THF (3 mL), KHMDS (86 mg, 0.43 mmol) in THF (0.8 mL), Crotonaldehyd (40 μl , 0.43 mmol) in THF (0.8 mL), EtOH (1.86 mL), Essigsäure (0.17 mL) und NaBH_3CN (97 mg, 1.55 mmol) in THF (2 mL).

Ausbeute (cis:trans = 1:2.6): 74 mg (0.26 mmol, 75%), gelbes Öl. Die beiden Diastereomere können durch Flash-Chromatographie getrennt werden (10:1 Hexan : Ethylacetat + 1% EtNMe₂).

Variante B

Der Versuch wird analog der allgemeinen Vorschrift, jedoch bei höherer Temperatur durchgeführt. Die Reaktionslösung wird auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, die Lösungen, die zur Reaktion gegeben werden, werden ebenfalls auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Verwendete Reagenzien: (4-Methoxybenzylamino)-phenylacetonitril **9a** (230 mg, 0.91 mmol) in THF (9.1 mL), KHMDS (203 mg, 1.02 mmol) in THF (1.7 mL), Crotonaldehyd (82.6 μl , 1.00 mmol) in THF (1.7 mL), EtOH (3.45 mL), Essigsäure (0.31 mL) und NaBH_3CN (184 mg, 2.93 mmol). Nach saurem Ausschütteln, Alkalisieren der sauren Lösung und Extraktion mit CH_2Cl_2 wird das Produkt rein erhalten.

Ausbeute (cis:trans = 1:2.5): 187 mg (0.66 mmol, 73%). $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}$ (281.39 g/mol).

cis-**12a**:

$R_f = 0.37$ (10:1 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtNMe_2), $t_R = 4.95$ min (Luna C18(2) 3μ , Acetonitril/Wasser, Gradient (80:20) nach (100:0), 10 min).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.19 - 7.42$ (m, 7H, Ph, H-3',5'), 6.82 – 6.88 (BB'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2H, H-2',6'), 3.85 (d, 1H, $J = 13.1$ Hz, $\text{ArCH}_2\text{-a}$), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.59 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, H-2), 3.00 – 3.12 (m, 2H, $\text{ArCH}_2\text{-b}$, H-5a), 2.38 (mc, 1H, H-3), 2.21 (dt, 1H, $J_t = 9.2$ Hz, $J_d = 7.8$ Hz, H-5b), 1.96 – 2.09 (m, 1H, H-4a), 1.45 (mc, 1H, H-4b), 0.57 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): 158.4 (C-4'), 141.4 (C-1''), 131.9 (C-1'), 129.7, 128.3, 127.9, 126.6, 113.5 (Ar), 72.0 (C-2), 57.8, 55.2, 52.4 (C-5, ArCH_2 , OMe), 37.1, 32.4 (C-3, C-4), 18.4 (CH_3) ppm.

IR (Film): $\nu = 2957, 1613, 1512, 1454, 1249, 1038, 819, 703\text{ cm}^{-1}$.

ESI-MS: $m/z = 282.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100%).

HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 282.1858$, gef.: 282.1848.

trans-**12a**:

$R_f = 0.32$ (10:1 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtNMe_2), $t_R = 5.37$ min (Luna C18(2) 3μ , Acetonitril/Wasser, Gradient (80:20) nach (100:0), 10 min).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.45 - 7.49$ (m, 2H, H-2'',6''), 7.34 – 7.40 (m, 2H, H-3'',5''), 7.24 – 7.31 (m, 1H, H-4''), 7.16 – 7.21 (AA'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2H, H-2',6'), 6.81 – 6.85 (BB'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2H, H-3',5'), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.74 (d, 1H, $J = 12.9$ Hz, $\text{ArCH}_2\text{-a}$), 3.07 (d-pseudo-t, 1H, $J_t \approx 9$ Hz, $J_d \approx 3.2$ Hz, H-5a), 2.96 (d, 1H, $J = 12.9$ Hz, $\text{ArCH}_2\text{-b}$), 2.84 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, H-2), 2.27 (d-pseudo-t, 1H, $J_t \approx 9$ Hz, $J_d \approx 7.7$ Hz, H-5b), 1.94 – 2.17 (m, 2H, H-3, H-4a), 1.40 (mc, 1H, H-4b), 0.97 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, CH_3) ppm.

^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 158.4$ (C-4'), 142.8 (C-1''), 131.7 (C-1'), 129.8, 128.3, 127.9, 127.1, 113.5 (Ar), 77.7 (C-2), 57.6, 55.2, 51.9 (C-5, ArCH_2 , OMe), 42.7, 31.1 (C-3, C-4), 18.1 (CH_3) ppm.

IR (Film): $\nu = 2957, 1612, 1514, 1454, 1302, 1255, 1037, 814, 757, 705 \text{ cm}^{-1}$.

ESI-MS: $m/z = 282.2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100%).

HRMS: Berechnet für [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: $m/z = 282.1858$, gef.: 282.1852.

1-(4-Methoxybenzyl)-2-phenylpyrrolidin (**12b**)^[145]

Zur Darstellung von **12b** wird eine abgewandelte Reaktionsführung verwendet: In einem trockenen Kolben wird KHMDS (435 mg, 2.18 mmol) in absolutem THF (20 mL) gelöst und auf -78°C gekühlt. Bei dieser Temperatur wird (4-Methoxybenzylamino)-phenylacetonitril **9a** (500 mg, 1.98 mmol) in absolutem THF (5 mL) zugegeben und 10 min gerührt. Dann wird Acrolein (133 μL , 1.99 mmol) in absolutem THF (5 mL) zugegeben und 30 min bei -78°C gerührt. Die Additionsreaktion wird durch Zugabe von Ethanol (7 mL) und Essigsäure (0.7 mL) abgebrochen und NaBH_3CN (374 mg, 5.95 mmol) zugefügt. Man lässt weitere 22h rühren. Die Reaktionsmischung wird mit Ethylacetat aufgenommen und zweimal mit 1N Natronlauge und einmal mit basischer NaCl -Lösung ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel i. Vak. entfernt. Das erhaltene farblose Öl (567 mg) wird in einer Mischung aus Diethylether und Ethylacetat gelöst und viermal mit 1N Salzsäure extrahiert. Die vereinigten sauren Extrakte werden mit konz. Natronlauge auf $\text{pH} = 12$ gebracht und zweimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Durch Trocknen über Na_2SO_4 und Einengen bis zur Trockene erhält man ein farbloses Öl (402 mg), das durch Flash-Chromatographie gereinigt wird (10:1 Hexan : Ethylacetat + 0.5% EtNMe_2).

Ausbeute: 220 mg (0.82 mmol, 44%), farbloses Öl, das langsam zu farblosen Kristallen erstarrt, $R_f = 0.39$ (10:1 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtNMe_2), $t_R = 4.03$ min (Luna C18(2) 3μ , Acetonitril/Wasser, Gradient (80:20) nach (100:0), 10 min), Schmp. = $40 - 42^\circ\text{C}$.

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}$ (267.37 g/mol).

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.43 - 7.47$ (m, 2H, $\text{H}_2'', 6''$), 7.30 - 7.37 (m, 2H, $\text{H}_3'', 5''$), 7.20 - 7.27 (m, 1H, H_4''), 7.17 (BB'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2H, $\text{H}_2', 6'$), 6.81 (AA'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2H, $\text{H}_3', 5'$), 3.76 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H, $\text{ArCH}_2\text{-b}$), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 3.32 (pseudo-t, $J_{\text{app}} \approx 8.1$ Hz, H2), 3.06 (mc, 1H, $\text{H}_5\text{-b}$), 2.96 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H, $\text{ArCH}_2\text{-a}$), 2.10 - 2.22 (m, 2H, $\text{H}_3\text{-b}$, $\text{H}_5\text{-b}$), 1.64 - 1.93 (m, 3H, $\text{H}_4\text{-a}$, $\text{H}_4\text{-b}$, $\text{H}_3\text{-a}$) ppm.

^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 158.4$ (C4'), 144.0 (C1'), 131.8 (C1'), 129.8, 128.4, 127.5 (je 2C, C2',6', C2'',6'', C3'',5''), 126.9 (C4''), 113.4 (2C, C3',5'), 69.4 (C2), 57.3, 55.2, 53.2 (C5, ArCH_2 , OCH_3), 35.2 (C3), 22.3 (C4) ppm.

IR (KBr-Pressling): $\nu = 2950, 2774, 1611, 1511, 1455, 1248, 1187, 1172, 1105, 1041, 814, 754, 699$ cm^{-1} .

ESI-MS (m/z): 268.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100%), 121.1 $[\text{MeO-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2]^+$ (92%).

HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 268.1701$, gef.: 268.1697.

1-Benzhydryl-2-phenylpyrrolidin (**12c**)^[146]

Verbindung **12c** wird nach der allgemeinen Reaktionsvorschrift hergestellt: (Benzhydrylamino)-phenylacetonitril **9d** (1 g, 3.4 mmol) in THF (5 mL), KHMDS (735 mg, 3.7 mmol) in THF (5 mL), Acrolein (246 μl , 3.7 mmol) in THF (5 mL), EtOH (12 mL), Essigsäure (1.15 mL) und NaBH_3CN (632 mg, 10 mmol).

Ausbeute: 840 mg (2.7 mmol, 80%), farbloses Öl, $R_f = 0.62$ (3:1 Cyclohexan : Ethylacetat).

$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}$ (313.44 g/mol).

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.27 - 7.45$ (m, 9H, Ph), 7.10 – 7.25 (m, 6H, Ph), 4.86 (s, 1H, Ph_2CH), 3.59 (dd, 1H, $J = 8.2, 6.5$ Hz, H-2), 3.15 (ddd, 1H, $J = 9.1, 7.4, 2.6$ Hz, H-5a), 2.30 (d-pseudo-t, 1H, $J_t \approx 9.1$ Hz, $J_d \approx 7.4$ Hz, H-5b), 2.03 – 2.20, 1.87 – 2.03, 1.61 – 1.80 (3m, 4H, H-3a, H-3b, H-4a, H-4b) ppm.

^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 145.1, 142.8, 138.9$ (3x Ph C-1), 130.0, 128.3, 128.1, 127.8, 127.6, 127.4, 126.9, 126.6, 126.3 (Ph), 66.9, 64.9 (C-2, Ph_2CH), 48.0 (C-5), 34.8 (C-3), 22.8 (C-4) ppm.

IR (Film): $\nu = 3026, 2965, 2830, 1601, 1492, 1453, 1074, 1030, 760, 702$ cm^{-1} .

ESI-MS: $m/z = 370.1$ (12%), 314.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100%), 167.0 $[\text{Ph}_2\text{CH}]^+$ (71%).

HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 314.1913$, gef.: 314.1909.

1-Benzhydryl-2,3-diphenylpyrrolidin (12d)

Verbindung **12d** wird nach der allgemeinen Reaktionsvorschrift hergestellt: (Benzhydrylamino)-phenylacetonitril **9d** (706 mg, 2.37 mmol) in THF (24 mL), KHMDS (532 mg, 2.67 mmol) in THF (1 mL), Zimtaldehyd (0.33 mL, 265 mmol) in THF (4 mL), EtOH (9 mL), Essigsäure (0.8 mL) und NaBH₃CN (451 mg, 7.2 mmol).

Die Reaktionsmischung wird nicht mit wässriger Salzsäure extrahiert. Reinigung des Rohproduktes durch präparative Schichtchromatographie liefert eine 4:1-Mischung aus cis-**12d** und trans-**12d** (457 mg). Ein Teil der Mischung (104 mg) wird durch präparative HPLC gereinigt (Phenomenex Luna C18, 250 x 21.2 mm), MeCN + 0.1% Ameisensäure : Wasser + 0.1% Ameisensäure = 50:50 nach 90:10 in 45 min, das zweite Produkt wird mit reinen MeCN eluiert).

Ausbeute (Mischung): 457 mg (1.17 mmol, 49%, 4:1 cis:trans).

C₂₉H₂₇N (389.53 g/mol).

cis-12d

Ausbeute: 77.4 mg (0.20 mmol, 37 %), farbloses Öl, $t_R = 70$ min, $R_f = 0.49$ (10:1 Hexan : Ethylacetat + 1% EtNMe₂).

¹H-NMR, COSY, HMQC (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.88 - 7.44$ (m, 20H, Ph), 5.00 (s, 1H, Ph₂CH), 4.10 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, H-2), 3.56 (pseudo-q, 1H, $J \approx 8$ Hz, H-3), 3.36 (ddd, 1H, $J = 9.4, 7.9, 2.3$ Hz, H-5a), 2.70 (pseudo-q, 1H, $J \approx 9$ Hz, H-5b), 2.35 (mc, 1H, H-4a), 2.12 (mc, 1H, H-4b) ppm.

Einstrahlung auf 2.12 ppm (H-4b) verstärkt die Signale bei 4.10 ppm (H-2, 0.4%), 3.56 ppm (H-3, 2.6%), 3.36 ppm (H-5a, 0.9%), 2.70 ppm (H-5b, 3.0%), 2.35 ppm (H-4a, 10.6%). Einstrahlung auf 2.35 ppm (H-4a) verstärkt die Signale bei 4.10 ppm (H-2, 0.2%), 3.36 ppm (H-5a, 2.7%), 2.12 ppm (H-4b, 10.6%). Einstrahlung auf 3.56 ppm (H-3) verstärkt die Signale bei 5.00 ppm (Ph₂CH, 0.3%), 4.10 ppm (H-2, 3.4%), 2.70 ppm (H-5b, 1.2%), 2.12 ppm (H-4b, 2.2%). Einstrahlung auf 4.10 ppm (H-2) verstärkt die Signale bei 5.00 ppm (Ph₂CH, 1.3%), 3.56 ppm (H-3, 3.8%), 2.70 ppm (H-5b, 1.0%).

¹³C-NMR, HMQC (150.9 MHz, CDCl₃, Mischung): $\delta = 143.7, 142.4$ (2C), 138.1 (4x Ph C-1^t) 142.6, 141.3, 140.7, 139.7 (4x Ph C-1^c), 130.2 (2C^t), 129.7 (2C^c), 128.8 (2C^c), 128.5 (2C^c), 128.3 (2C^t), 128.1 (4C^c), 128.1 (2C^t), 127.9 (2C^c), 127.8 (2C^t), 127.8 (2C^c), 127.7 (6C^t) 127.3 (2C^c), 127.2 (2C^c), 127.0 (1C^t), 126.9 (1C^c), 126.9 (1C^t), 126.4 (1C^c) 126.3 (1C^t) 126.1 (1C^c, 1C^t), 125.7 (1C^c, Ph), 74.1 (C-2^t), 69.8 (C-2^c), 69.1 (Ph₂CH^c), 65.8 (Ph₂CH^t), 54.3 (C-3^t), 49.5 (C-3^c), 48.7 (C-5^c), 46.8 (C-5^t), 31.9 (C-4^t), 29.5 (C-4^c) ppm. Die Indizes kennzeichnen jeweils das cis- bzw. trans-Isomer.

IR (KBr-Pressling): $\nu = 3026, 2963, 2817, 1950, 1889, 1808, 1738, 1601, 1493, 1453, 1241, 1074, 1030, 764, 740, 699$ cm⁻¹.

ESI-MS: $m/z = 390.4$ $[M+H]^+$ (100%), 167.0 $[\text{Ph}_2\text{CH}]^+$ (20%).

HRMS: Berechnet für $[M+H]^+$: $m/z = 390.2223$, gef.: 390.2217.

trans-12d

Ausbeute: 10.3 mg (0.03 mmol, 5 %, geringe Ausbeute durch Verluste durch den verwendeten HPLC-Gradienten), gelbliches Öl, $t_R = 55$ min, $R_f = 0.49$ (10:1 Hexan : Ethylacetat + 1% EtNMe₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.08 - 7.45$ (m, 18H, Ph), 6.87 – 6.95 (m, 2H, Ph), 4.93 (s, 1H, Ph₂CH), 3.54 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H-2), 3.30 (ddd, 1H, $J = 9.0, 8.0, 4.1$ Hz, H-5a), 3.18 (d-pseudo-t, 1H, $J_d \approx 9.5$ Hz, $J_t \approx 8$ Hz, H-3), 2.64 (pseudo-q, 1H, $J \approx 9$ Hz, H-5b), 2.41 (mc, 1H, H-4a), 1.85 (mc, 1H, H-4b) ppm.

Einstrahlung auf 1.85 ppm (H-4b) verstärkt die Signale bei 2.64 ppm (H-5b, 3.9%), 2.41 ppm (H-4a, 20.2%). Einstrahlung auf 3.54 ppm (H-2) verstärkt die Signale bei 4.93 ppm (Ph₂CH, 4.1%), 2.64 ppm (H-5b, 2.7%). Einstrahlung auf 4.93 ppm (Ph₂CH) verstärkt die Signale bei 3.54 ppm (H-2, 2.3%), 2.64 ppm (H-5b, 0.4%).

IR (Film): $\nu = 3083, 3059, 3026, 2930, 1601, 1492, 1453, 1073, 1029, 769, 733, 700$ cm⁻¹.

ESI-MS: $m/z = 390.4$ $[M+H]^+$ (100%), 167.0 $[\text{Ph}_2\text{CH}]^+$ (29%).

HRMS: Berechnet für $[M+H]^+$: $m/z = 390.2223$, gef.: 390.2229.

1-Methyl-2-(2-naphthyl)-pyrrolidin (12e)

Verbindung **12e** wird nach der allgemeinen Reaktionsvorschrift aus (Methylamino)-(2-naphthyl)-acetonitril **9f** (504 mg, 2.57 mmol) in THF (30 mL), KHMDS (578 mg, 2.90 mmol in THF (5 mL), Acrolein (0.19 mL, 2.85 mmol) in THF (5 mL), EtOH (9.7 mL), Essigsäure (0.9 mL) und NaBH₃CN (485 mg, 7.7 mmol) als gelbes Öl erhalten (581 mg, Rohprodukt). Ein Teil (289 mg) des Rohproduktes wird durch Flash-Chromatographie (Hexan : Ethylacetat 10:1 + 1% EtNMe₂) gereinigt.

Ausbeute: 125 mg (0.59 mmol, 46%), farbloses Öl, $R_f = 0.20$ (10:1 Hexan : Ethylacetat + 1% EtNMe₂), $t_R = 3.30$ min (Luna C18(2) 3 μ , Acetonitril/Wasser, Gradient (80:20) nach (100:0), 10 min).

C₁₅H₁₇N (221.30 g/mol).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.79 - 7.87$ (m, 3H, Naph), 7.77 (s (br), 1H, H-1'), 7.52 (dd, 1H, $J = 8.5, 1.7$ Hz, H-3'), 7.40 – 7.49 (m, 2H, Naph), 3.30 (mc, 1H, H-5a), 3.21 (pseudo-t, 1H, $J \approx 8$ Hz, H-2), 2.34 (pseudo-q, 1H, $J \approx 9$ Hz, H-5b), 2.22 (s, 3H, NMe), 2.17 – 2.28, 1.94 – 2.09, 1.79 – 1.93 (3m, 4H, H-3a, H-3b, H-4a, H-4b) ppm.

^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 140.7$ (C-2'), 133.4, 132.9 (C-4a', C-8a'), 128.2, 127.7, 127.6, 126.2, 125.9, 125.6, 125.4 (Naph), 71.8 (C-2), 57.2 (C-5), 40.6 ($\text{CH}_3\text{-N}$), 35.0 (C-3), 22.6 (C-4) ppm.

IR (Film): $\nu = 2965, 2780, 1601, 1456, 1370, 1323, 1211, 856, 819, 746 \text{ cm}^{-1}$.

ESI-MS: $m/z = 212.1$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100%).

HRMS: Berechnet für [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: $m/z = 212.1439$, gef.: 212.1438.

1,3-Dimethyl-2-(2-naphthyl)-pyrrolidin (12f)

Verbindung **12f** wird nach der allgemeinen Reaktionsvorschrift aus (Methylamino)-(2-naphthyl)-acetonitril **9f** (547 mg, 2.79 mmol) in THF (27 mL), KHMDS (629 mg, 3.15 mmol) in THF (5 mL), Crotonaldehyd (0.25 mL, 3.00 mmol) in THF (5 mL), EtOH (10.5 mL), Essigsäure (0.96 mL) und NaBH_3CN (533 mg, 8.48 mmol) dargestellt. Man erhält ein gelbes Öl (538 mg, Rohprodukt, 1:1.7 cis:trans). Ein Teil des Rohproduktes (225 mg) wird durch Säulenchromatographie gereinigt (10:1 Hexan : Ethylacetat + 1% EtNMe_2).

Ausbeute (cis): 77 mg (0.34 mmol, 29%), farbloses Öl, Ausbeute (trans): 105 mg (0.46 mmol, 39%), gelbliches Öl, Ausbeute (Mischung): 23 mg (0.1 mmol, 9%), Ausbeute (gesamt): 77%.

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}$ (225.33 g/mol).

cis-**12f**

$R_f = 0.21$ (10:1 Hexan : Ethylacetat + 1% EtNMe_2), $t_R = 3.95$ min (Luna C18(2) 3μ , Acetonitril/Wasser, Gradient (80:20) nach (100:0), 10 min).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.79 - 7.86$ (m, 3H, Naph), 7.74 (s, 1H, H-1'), 7.40 - 7.50 (m, 3H, Naph), 3.46 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, H-2), 3.29 (ddd, 1H, $J = 9.4, 7.8, 2.2$ Hz, H-5a), 2.50 (m, 1H, H-3), 2.36 (ddd, 1H, $J = 9.4, 7.8, 1.4$ Hz, H-5b), 2.29 (s, 3H, NMe), 2.11 - 2.20 (m, 1H, H-4a), 1.52 - 1.63 (m, 1H, H-4b), 0.60 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, 3- CH_3) ppm.

Einstrahlung auf 3.46 ppm (H-2) verstärkt die Signale bei 7.74 ppm (H-1', 2.3%), 7.41 ppm (H-3', 1.9%), 2.50 (H-3, 3.4%), 2.36 (H-5b, 1.3%) und 2.29 (NMe, 2.2%).

^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.2$ (C-2'), 133.4, 132.7 (C-4a', C-8a'), 127.8, 127.6, 127.4, 127.1, 126.8, 125.7, 125.3 (Naph), 74.7 (C-2), 56.3 (C-5), 41.3 (NMe), 37.5, 32.7 (C-3, C-4), 18.8 (3- CH_3) ppm.

IR (Film): $\nu = 3056, 2959, 2774, 1509, 1453, 1374, 1208, 1168, 1021, 856, 824, 757 \text{ cm}^{-1}$.

ESI: $m/z = 226.2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (100%).

HRMS: Berechnet für [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: $m/z = 226.1596$, gef.: 226.1592.

trans-12f

$R_f = 0.14$ (10:1 Hexan : Ethylacetat + 1% EtNMe₂), $t_R = 4.20$ min (Luna C18(2) 3 μ , Acetonitril/Wasser, Gradient (80:20) nach (100:0), 10 min).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.82 - 7.86$ (m, 3H, Naph), 7.76 (s, 1H, H-1'), 7.51 (dd, 1H, $J = 8.6$, 1.6 Hz, H-3'), 7.42 - 7.48 (m, 2H, Naph), 3.32 (d-pseudo-t, 1H, $J_t \approx 9$ Hz, $J_d \approx 2.9$ Hz, H-5a), 2.74 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, H-2), 2.41 (pseudo-q, 1H, $J \approx 9$ Hz, H-5b), 2.17 - 2.35 (m, 2H, H-3, H-4a), 2.18 (s, 3H, NMe), 1.44 - 1.53 (m, 1H, H-4b), 0.99 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, 3-CH₃) ppm.

Einstrahlung auf 2.74 ppm (H-2) verstärkt die Signale bei 7.76 ppm (H-1', 3.4%), 7.51 ppm (H-3', 1.4%), 2.41 ppm (H-5b, 1.3%), 2.18 ppm (NMe, 2.7%) und 0.99 ppm (3-CH₃, 2.3%).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 139.4$ (C-2'), 133.4, 133.1 (C-4a', C-8a'), 128.2, 127.7, 127.6, 127.0, 125.8, 125.7, 125.5 (Naph), 80.1 (C-2), 55.7 (C-5), 42.6 (NMe), 40.8, 31.3 (C-3, C-4), 18.3 (3-CH₃) ppm.

IR (Film): $\nu = 3055, 2955, 2774, 1508, 1452, 1375, 1025, 854, 819, 744$ cm⁻¹.

ESI: $m/z = 226.2$ [M + H]⁺ (100%).

HRMS: Berechnet für [M+H]⁺: $m/z = 226.1596$, gef.: 226.1604.

1,4-Dimethyl-2-(2-naphthyl)-pyrrolidin (12g)

Verbindung **12g** wird nach der allgemeinen Reaktionsvorschrift hergestellt: (Methylamino)-(2-naphthyl)-acetonitril **9f** (500 mg, 2.55 mmol) in THF (30 mL), KHMDS (559 mg, 2.80 mmol) in THF (5 mL), Methacrolein (231 μ l, 2.85 mmol) in THF (5 mL), EtOH (9 mL), Essigsäure (0.87 mL) und NaBH₃CN (480 mg, 7.64 mmol).

Ausbeute (3:1-Mischung aus cis- und trans-Isomer): 471 mg (2.09 mmol, 82%) farbloses Öl, $R_f = 0.44$ (5:1 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtNMe₂).

C₁₆H₁₉N (225.33 g/mol).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Mischung): $\delta = 7.80 - 7.86$ (m, 3H, Naph), 7.77 (s (br), 0.75H, H-1'^c), 7.76 (s (br), 0.25H, H-1'^b), 7.42 - 7.56 (m, 3H, Naph), in diesem Multiplett enthalten: 7.54 (dd, 0.75H, $J = 8.7$, 1.7 Hz, H-3'^c), 3.41 (dd, 0.25H, $J = 9.2$, 6.9 Hz, H-5a^b), 3.33 (t, 0.25H, $J = 8.5$ Hz, H-2^b), 3.28 (dd, 0.75H, $J = 10.0$, 6.8 Hz, H-2^c), 2.95 (dd, 0.75H, $J = 9.3$, 2.6 Hz, H-5a^c), 2.50 - 2.63 (m, 1H, H-5b^c, H-4^b), 2.43 (ddd, 0.75H, $J = 12.5$, 8.5, 6.8 Hz, H-3a^c), 2.27 - 2.37 (m, 0.75H, H-4^c), 2.21 (s, 0.75H, NMe^b), 2.18 (s, 2.25H, NMe^c), 2.09 (ddd, 0.25H, $J = 13.0$, 10.0, 8.5 Hz, H-3a^b), 2.01 (t, 0.25H,

$J = 9.2$ Hz, H-5b^t), 1.83 (ddd, 0.25H, $J = 13.0, 8.5, 5.9$ Hz, H-3b^t), 1.47 (ddd, 0.75H, $J = 12.4, 10.0, 6.4$ Hz, H-3b^c), 1.22 (d, 2.25H, $J = 6.8$ Hz, CH₃^c), 1.10 (d, 0.75H, $J = 6.8$ Hz, CH₃^t) ppm.

Einstrahlung auf 2.95 ppm (H-5a^c) verstärkt die Signale bei 2.57 ppm (H-5b^c, 10.9%), 2.18 ppm (NMe^c, 1.6%), 1.22 ppm (CH₃^c, 2.0%). Einstrahlung auf 1.47 ppm (H-3b^c) verstärkt die Signale bei 7.77 ppm (H-1^c, 0.8%), 7.54 ppm (H-3^c, 2.2%), 3.28 ppm (H-2^c, 0.9%), 2.43 (H-3a^c, 11.2%), 2.30 (H-4^c, 2.3%), 1.22 ppm (CH₃^c, 3.2%). Einstrahlung auf 1.22 ppm (CH₃^c) verstärkt die Signale bei 7.77 ppm (H-1^c, 0.3%), 7.54 ppm (H-3^c, 0.4%), 2.95 ppm (H-5a^c, 1.0%), 2.57 ppm (H-5b^c, 0.2%), 2.43 ppm (H-3a^c, 0.4%), 2.32 ppm (H-4^c, 1.2%), 1.47 ppm (H-3b^c, 1.3%). Einstrahlung auf 1.10 ppm (CH₃^t) verstärkt die Signale bei 3.41 ppm (H-5a^t, 0.5%), 3.33 ppm (H-2^t, 0.4%), 2.50 ppm (H-4^t, 2.5%), 2.01 ppm (H-5b^t, 0.9%), 1.83 ppm (H-3b^t, 1.1%).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃, Mischung): $\delta = 141.1$ (C-2^t), 140.7 (C-2^c), 133.5, 132.9 (C-4a^c, C-8a^c), 132.9, 133.4 (C-4a^t, C-8a^t), 128.1 (C^t), 128.1 (C^c), 127.7 (C^c), 127.6 (1C^c, 2C^t), 126.1 (C^c), 126.0 (C^t), 125.8, 125.6, 125.4 (3C^c, 3C^t, Ar), 72.8 (C-2^c), 71.1 (C-2^t), 65.9 (C-5^t), 64.3 (C-5^c), 44.8 (C-3^c), 43.7 (C-3^t), 40.7 (NMe^c), 40.6 (NMe^t), 31.0 (C-4^t), 30.4 (C-4^c), 22.4 (CH₃^c), 19.8 (CH₃^t) ppm.

IR (Film): $\nu = 2955, 2772, 1601, 1509, 1452, 1372, 1334, 1234, 857, 818, 746$ cm⁻¹.

ESI-MS: $m/z = 226.2$ [M+H]⁺ (100%), 172.1 (17%).

HRMS: Berechnet für [M+H]⁺: $m/z = 226.1596$, gef.: 226.1595

1-Methyl-2-(2-naphthyl)-3,5-diphenylpyrrolidin (**12h**)^[147]

Verbindung **12h** wird nach der allgemeinen Reaktionsvorschrift hergestellt: (Methylamino)-(2-naphthyl)-acetonitril **9f** (500 mg, 2.55 mmol) in THF (30 mL), KHMDS (559 mg, 2.80 mmol) in THF (5 mL), Chalcon (557 mg, 2.67 mmol) in THF (5 mL), EtOH (9 mL), Essigsäure (0.87 mL) und NaBH₃CN (480 mg, 7.64 mmol)

Das Rohprodukt ist ein gelbes Öl (961 mg, 10:1 Mischung der Isomeren). Ein Teil des Rohproduktes (167 mg) wird durch präparative Schichtchromatographie (10:1 Petrolether : Ethylacetat + 1% EtNMe₂) gereinigt.

Ausbeute (2,3-cis-2,5-cis): 121 mg (0.33 mmol, 75%), farbloses Öl, Ausbeute (Minderdiastereomer, Konfiguration nicht zugeordnet): 12 mg (0.03 mmol, 7.5%), hellgelbes Öl.

C₂₇H₂₅N (363.49 g/mol).

2,3-cis-2,5-cis-**12h**:

R_f = 0.42 (10:1 Petrolether : Ethylacetat + 1% EtNMe₂).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.77$ (d (br), 1H, $J = 7.8$ Hz, Ar), 7.69 – 7.74 (m, 4H, Ar), 7.48 – 7.54 (m, 3H, Ar), 7.36 – 7.46 (m, 3H, Ar), 7.17 (dd, 1H, $J = 8.5, 1.7$ Hz, H-3'), 7.04 – 7.08 (m, 2H, Ar), 6.95 – 7.00 (m, 2H, Ar), 6.88 – 6.93 (m, 1H, Ar), 4.10 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz, H-2), 3.80 (d-pseudo-t, 1H, $J_t \approx 9$ Hz, $J_d \approx 7.8$ Hz, H-3), 3.70 (dd, 1H, $J = 9.7, 7.2$ Hz, H-5), 2.77 (ddd, 1H, $J = 13.2, 8.8, 7.2$ Hz, H-4a), 2.27 (ddd, 1H, $J = 13.2, 9.7, 7.8$ Hz, H-4b), 2.21 (s, 3H, CH_3) ppm.

Einstrahlung auf 4.10 ppm (H-2) verstärkt die Signale bei 7.77 ppm (Ar, 6.2%), 7.17 ppm (H-3', 4.2%), 3.80 ppm (H-3, 6.2%), 3.70 ppm (H-5, 4.6%), 2.21 ppm (CH_3 , 4.3%). Einstrahlung auf 3.80 ppm (H-3) verstärkt die Signale bei 7.17 ppm (H-3', 9.8%), 4.10 ppm (H-2, 5.3%), 2.77 ppm (H-4a, 7.9%). Einstrahlung auf 3.70 ppm (H-5) verstärkt die Signale bei 7.77 ppm (Naph H-1, 7.8%), 4.10 ppm (H-2, 4.5%), 3.80 ppm (H-3, 0.7%), 2.77 ppm (H-4a, 4.4%), 2.27 ppm (H-4b, 3.9%), 2.21 ppm (Me, 3.6%). Einstrahlung auf 2.77 ppm (H-4a) verstärkt die Signale bei 7.77 ppm (H-1', 0.8%), 3.80 ppm (H-3, 6.3%), 3.70 ppm (H-5, 5.8%), 2.27 ppm (H-4b, 20.8%). Einstrahlung auf 2.27 ppm (H-4b) verstärkt die Signale bei 7.77 ppm (4.5%), 7.17 ppm (H-3', 8.3%), 2.77 ppm (H-4a, 21.1%).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 143.3, 142.4, 138.3, 133.0, 132.4$ (3x Ar C_i , C-4a', C-8a'), 129.2, 128.6, 127.7, 127.5, 127.4, 127.3, 127.6, 127.0, 126.7, 125.7, 125.4, 125.0 (Ph, Naph), 75.9, 71.2 (C-2, C-5), 49.0 (C-3), 42.5 (C-4), 39.5 (CH_3) ppm.

IR (Film): $\nu = 3060, 3027, 2782, 1602, 1494, 1454, 1319, 1190, 1058, 909, 817, 747, 700$ cm^{-1} .

ESI-MS: $m/z = 364.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100%).

HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 364.2065$, gef.: 364.2068.

2,3-trans-2,5-cis-12h:

$R_f = 0.25$ (10:1 Petrolether : Ethylacetat + 1% EtNMe₂).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), charakteristische Signale: $\delta = 4.38$ (dd, 1H, $J = 8.3, 7.0$ Hz, H-5), 4.33 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, H-2), 3.56 (ddd, 1H, $J = 10.2, 8.4, 7.5$ Hz, H-3), 2.84 (ddd, 1H, $J = 13.2, 8.4, 7.0$ Hz, H-4a), 2.24 (ddd, 1H, $J = 13.2, 10.2, 8.3$ Hz, H-4b), 1.83 (s, 3H, CH_3) ppm.

IR (Film): $\nu = 3059, 3027, 1790, 1665, 1606, 1494, 1450, 1336, 1215, 748, 701$ cm^{-1} .

ESI-MS: $m/z = 364.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100%).

3-[1-(4-Toluolsulfonyl)-pyrrolidin-2-yl]-pyridin (Tos-12i)

Verbindung **12i** wurde analog der allgemeinen Reaktionsvorschrift aus (Amino)-(3-pyridyl)-acetonitril **9i** (315 mg, 2.36 mmol) in THF (24 mL), KHMDS (518 mg, 2.60 mmol) in THF (1.5 mL), Acrolein (166 μl , 2.48 mmol) in THF (1.5 mL), EtOH (8.9 mL), Essigsäure (0.81 mL) und NaBH_3CN (593 mg,

9.40 mmol) hergestellt. Um entstandene Bor-Komplexe zu zerstören, wird dreimal mit 1N Salzsäure extrahiert. Das erhaltene Rohprodukt wird in THF (10 mL) gelöst und 3 h mit einer gesättigten Zitronensäurelösung (0.5 mL) gerührt. Nach dieser Zeit wird CH₂Cl₂ zugefügt und die wässrige Lösung durch Zugabe von konz. Natronlauge auf pH 14 eingestellt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird zweimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt. Es wird ein braunes Öl erhalten (141 mg). Da eine Reinigung der ungeschützten Verbindung mittels Chromatographie nicht möglich ist, wird das Produkt zum N-Tosyl-Derivat umgesetzt: Das Rohprodukt wird in CH₂Cl₂ (5 mL) gelöst und Triethylamin (131 µL, 0.94 mmol) und *p*-Toluolsulfonylchlorid (180 mg, 0.94 mmol) zugefügt. Die Mischung wird 1 h gerührt, dann wird 1N Natronlauge (10 mL) zugegeben und eine weitere Stunde gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt (244 mg, braunes Öl) wird durch Flash-Chromatographie (1:2 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% Et₂MeN) gereinigt.

Ausbeute: 87 mg (0.29 mmol, 12%), bräunliches Öl, R_f = 0.15 (1:2 Cyclohexan: Ethylacetat + 1% EtNMe₂). Die analytischen Daten entsprechen den Werten aus der Literatur.^[148]

C₁₆H₁₈N₂O₂S (302.39 g/mol).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.43 – 8.57 (m, 2H, Aryl), 7.61 – 7.74 (m, 3H, Aryl), 7.21 – 7.39 (m, 3H, Aryl), 4.75 (dd, 1H, *J* = 8.0, 3.9 Hz, H-2'), 3.57 – 3.69 (m, 1H, H-5'a), 3.34 – 3.47 (m, 1H, H-5'b), 2.42 (s, 3H, CH₃), 1.60 – 1.94 (m, 4H, H-3'a,b, H-4'a,b) ppm.

3-(3-Methylpyrrolidin-2-yl)-pyridin (12j)

Verbindung **12j** wird nach der allgemeinen Reaktionsvorschrift unter Verwendung von: (Amino)-(3-pyridyl)-acetonitril **9i** (180 mg, 1.35 mmol) in THF (13.5 mL), KHMDS (298 mg, 1.49 mmol) in THF (2.5 mL), Crotonaldehyd (122 µl, 1.43 mmol) in THF (2.5 mL), EtOH (5.1 mL), Essigsäure (0.46 mL) und NaBH₃CN (254.5 mg, 4.05 mmol) als orangefarbenes Öl (191 mg) erhalten. Ein Teil des Rohproduktes (144 mg) wird durch Flash-Chromatographie (10:1 CH₂Cl₂ : EtNMe₂; das Laufmittel ist zur Chromatographie offenbar nicht gut geeignet, da sich nach der Chromatographie ein 2-Phasen-Gemisch bildet) gereinigt. Da sich nach dem Auffangen des Laufmittelgemisches ein Öl abscheidet, werden die aufgefangenen Fraktionen mit CH₂Cl₂ aufgenommen und mit 1N Natronlauge ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt.

Ausbeute (cis:trans 1.5:1): 40.0 mg (0.25 mmol, 24%), gelbes Öl, R_f = 0.25 (10:1 CH₂Cl₂ : EtNMe₂).

C₁₀H₁₄N₂ (162.23 g/mol).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃, Mischung): δ = 8.42 – 8.56 (m, 2H, H-2, H-6), 7.69 – 7.73 (m, 0.4H, H-4^t), 7.61 – 7.64 (m, 0.6H, H-4^c), 7.20 – 7.25 (m, 1H, H-5), 4.27 (d, 0.6H, *J* = 7.2 Hz, H-2^c), 3.57 (d, 0.4H, *J* = 8.6 Hz, H-2^t), 3.26 (ddd, 0.6H, *J* = 9.9, 8.1, 4.2 Hz, H-5a^c), 3.16 – 3.21 (m, 0.4H, H-5a^t), 3.09 – 3.14 (m, 0.4H, H-5b^t), 3.03 – 3.09 (m, 0.6H, H-5b^c), 2.43 (mc, 0.6H, H-3^c), 2.01 – 2.19 (m, 2H, H-4a', NH), 1.92 – 2.01 (m, 0.4H, H-3^t), 1.48 – 1.60 (m, 1H, H-4b'), 1.01 (d, 1.2H, *J* = 6.6 Hz, CH₃^c), 0.60 (d, 1.8H, *J* = 7.0 Hz, CH₃^t) ppm. Im NMR-Spektrum sind geringe Verunreinigungen erkennbar.

¹³C-NMR, DEPT (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 149.1, 147.9 (C-2,6^t), 149.0, 148.5 (C-2,6^c), 139.1 (C-3^c), 138.1 (C-3^t), 134.9 (C-4^t), 134.4 (C-4^c), 123.4 (C-5^c), 122.9 (C-5^t), 67.9 (C-2^c), 63.1 (C-2^t), 45.6 (C-5^c), 45.3 (C-5^t), 42.6 (C-3^c), 37.3 (C-3^t), 34.2 (C-4^c), 33.3 (C-4^t), 17.2 (CH₃^c), 16.3 (CH₃^t) ppm.

IR (Film): ν = 3361, 2958, 2926, 1579, 1456, 1428, 1107, 1027, 813, 717 cm⁻¹.

ESI-MS: *m/z* = 219.2 (18%), 217.2 (21%), 204.2 [M+MeCN+H]⁺ (21%), 163.1 [M+H]⁺ (100%).

HRMS: Berechnet für [M+H]⁺: *m/z* = 163.1235, gef.: 163.1242.

5.5 Darstellung von α -(Alkylidenamino)-nitrilen

(Benzhydrylidenamino)-acetonitril (14a)^[149]

Benzophenonimin (16.9 g, 93.2 mmol) und Aminoacetonitrilhydrochlorid (7.66 g, 82.8 mmol) werden in CH₂Cl₂ gelöst und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird filtriert und einrotiert. Der Rückstand wird in Diethylether (300 mL) aufgenommen, filtriert und mit Wasser (300 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. Vom Lösemittel befreit. Das Rohprodukt wird aus Diethylether/Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 15.4 g (70.0 mmol, 84%), Ausbeute (Lit.)^[149]: 93%, farblose Kristalle, Schmp. = 80 – 81 °C, Schmp. (Lit.)^[149] = 81 – 82 °C.

(2-Naphthylmethylenamino)-acetonitril (14b)^[150]

Zu einer Lösung aus 2-Naphthaldehyd (9.0 g, 58 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) wird Aminoacetonitrilhydrogensulfat (7.3 g, 47 mmol), EtNMe₂ (8.84 mL, 81 mmol) und MgSO₄ (8.3 g, 69 mmol) gegeben und die Mischung 24 h gerührt. Danach wird MgSO₄ durch Filtration entfernt. Das Filtrat wird mit gesättigter aq. NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel wird i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird aus Diethylether/Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 8.4 g (43.2 mmol, 75%), hellgelbe Kristalle, R_f = 0.67 (1:1 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtNMe₂, Aluminiumoxid), Schmp. = 86 – 87 °C.

C ₁₃ H ₁₀ N ₂ (194.23 g/mol)	Ber.:	C 80.39%	H 5.19%	N 14.42%
	Gef.:	C 80.27%	H 5.49%	N 14.38%

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.62 (t, 1H, J = 1.8 Hz, CH=N), 8.09 (s (br), 1H, H-1), 7.98 (dd, 1H, J = 8.6, 1.6 Hz, H-3), 7.78 – 7.94 (m, 3H, Naph), 7.56 (mc, 2H, Naph), 4.67 (d, 2H, J = 1.8 Hz, CH₂) ppm.

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 164.6 (CH=N), 135.0, 132.8, 132.4 (C-2, C-4a, C-8a), 131.3, 128.8, 128.7, 127.8, 127.7, 126.7, 123.3 (Naph), 115.4 (CN), 45.6 (CH₂) ppm.

IR (KBr-Pressling): ν = 3436, 2877, 2241, 1636, 1412, 1345, 1122, 1000, 917, 833, 757 cm⁻¹.

ESI-MS: m/z = 195.2 [M+H]⁺ (100%).

(3,4-Dimethoxybenzylidenamino)-acetonitril (14c)^[151]

Zu einer Lösung von 3,4-Dimethoxybenzaldehyd (10 g, 60 mmol) in CH₂Cl₂ (150 mL) wird Aminoacetonitril-hydrogensulfat (7.0 g, 45 mmol), EtNMe₂ (6.5 mL, 60 mmol) und gepulvertes Molekularsieb 4 Å (7 g) gegeben. Nachdem die Mischung 24 h gerührt wurde, wird filtriert und das Filtrat aufkonzentriert. Man erhält ein gelbliches Öl, das beim Kühlen kristallisiert. Da im ¹H-NMR Spektrum Verunreinigungen sichtbar sind, wird das Produkt in CH₂Cl₂ gelöst und mit Wasser und gesättigter aq. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknung über Na₂SO₄, und Entfernung des Lösemittels i. Vak. erhält man gelbe Kristalle (9.1 g, Rohprodukt). Das Rohprodukt wird aus Ethylacetat/Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 6.9 g (34 mmol, 56%), farblose Kristalle, R_f = 0.21 (1:1 Cyclohexan : Ethylacetat), Schmp. = 93 – 94 °C.

C₁₁H₁₂N₂O₂ (204.23 g/mol) Ber.: C 64.69% H 5.92% N 13.72%
Gef.: C 64.83% H 6.11% N 13.61%.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.37 (t, 1H, J = 1.7 Hz, CH=N), 7.39 (d, 1H, J = 1.8 Hz, H-2), 7.20 (dd, 1H, J = 8.2, 1.8 Hz, H-6), 6.88 (d, 1H, J = 8.2 Hz, H-5), 4.58 (d, 2H, J = 1.7 Hz, CH₂), 3.91 (s, 6H, OCH₃) ppm.

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 164.0 (CH=N), 152.2, 149.4 (C-3, C-4), 127.9 (C-1), 124.0 (C-6), 115.6 (CN), 110.4, 108.7 (C-2, C-5), 55.9, 55.8 (OMe), 45.3 (CH₂) ppm.

IR (KBr-Pressling): ν = 3437, 2938, 1648, 1587, 1514, 1470, 1319, 1269, 1147, 1026, 987 cm⁻¹.

ESI-MS: m/z = 226.2 (15%), 205.2 [M+H]⁺ (100%), 172.1 (10%).

(3,4-Dimethoxybenzylidenamino)-phenylacetonitril (14d)

(Amino)-phenylacetonitril (3.50 g, 26 mmol) wird in CH₂Cl₂ (50 mL) gelöst und MgSO₄ (3.50 g) und 3,4-Dimethoxybenzaldehyd (4.84 g, 29 mmol) zugegeben. Die Mischung wird 8 h unter Rückfluss gesiedet und dann 48 h bei 4 °C gelagert. MgSO₄ wird abfiltriert, das Filtrat mit aq. NaHCO₃-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Durch Entfernung des Lösemittels und Umkristallisation aus Diethylether /Petrolether wird das reine Produkt erhalten.

Ausbeute: 4.62 g (16 mmol, 62%), gelbe Kristalle, R_f = 0.59 (1:1 Cyclohexan : Ethylacetat, Aluminiumoxid), Schmp. = 95 – 96 °C.

C₁₇H₁₆N₂O₂ (280.32 g/mol) Ber.: C 72.84% H 5.75% N 9.99%
Gef.: C 73.05% H 5.87% N 9.99%.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.52$ (d, 1H, $J = 1.4$ Hz, CH=N), 7.50 – 7.35 (m, 6H, Ph, H-2'), 7.28 (dd, 1H, $J = 8.2, 1.9$ Hz, H-6'), 6.90 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, H-5'), 5.75 (d, 1H, $J = 1.4$ Hz, H-2), 3.93, 3.92 (2s, 6H, OCH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 162.6$ (CH=N), 152.3, 149.4 (C-3', C-4'), 134.9 (C-1''), 129.1, 127.3 (C-2'', 6'', C-3'', 5''), 128.9 (C-4''), 127.9 (C-1'), 124.4 (C-2'), 117.2 (CN), 110.4, 109.1 (C-5', C-6'), 61.6 (C_α), 55.9 (OCH_3) ppm.

IR (KBr-Pressling): $\nu = 2935, 2230, 1649, 1600, 1519, 1269, 1167, 1122, 1011, 701$ cm^{-1} .

ESI-MS: $m/z = 254.1$ [$\text{M} - \text{CN}$] $^+$ (100%).

2-(3,4-Dimethoxybenzylidenamino)-3-phenyl-propionitril (14e)

Zu einer Lösung von 3,4-Dimethoxybenzaldehyd (1.12 g, 6.7 mmol) und 3-Phenyl-2-aminopropionitril **9j**^[152] (0.99 g, 6.8 mmol) in absolutem CH_2Cl_2 (20 mL) wird MgSO_4 (0.8 g, 6.7 mmol) und einige Tropfen Essigsäure gegeben. Die Mischung wird 48 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird filtriert und mit gesättigter aq. NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird aus Diethylether/Cyclohexan unkristallisiert.

Ausbeute: 1.3 g (4.4 mmol, 66%), farblose Kristalle, $R_f = 0.64$ (1:1 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtNMe₂, Aluminiumoxid), Schmp. = 80 – 81 °C.

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (294.35 g/mol).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.21$ (d, 1H, $J = 1.4$ Hz, CH=N), 7.42 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, H-2'), 7.27 – 7.36 (m, 5H, Ph), 7.18 (dd, 1H, $J = 8.2, 1.8$ Hz, H-6'), 6.89 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, H-5'), 4.81 (ddd, 1H, $J = 7.6, 6.1, 1.4$ Hz, H-2), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 3.31 (dd, 1H, $J = 13.6, 6.1$ Hz, H-3a), 3.17 (dd, 1H, $J = 13.6, 7.6$ Hz, H-3b) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 162.6$ (CH=N), 152.3, 149.4 (C-3', C-4'), 135.2 (C-1''), 129.8, 128.6 (C-2'', 6'', C-3'', 5''), 128.0 (C-1'), 127.4 (C-4''), 124.1 (C-2'), 117.7 (CN), 110.5, 109.1 (C-5', C-6'), 60.0 (C_α), 55.9 (OCH_3), 41.0 (CH_2) ppm.

IR (KBr-Pressling): $\nu = 2247, 1636, 1581, 1511, 1269, 1236, 1157, 1137, 1021, 812, 701$ cm^{-1} .

ESI-MS: $m/z = 295.3$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (100%).

HRMS: Berechnet für [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: $m/z = 295.1447$, gef.: 295.1439.

(Benzylidenamino)-cyclohexyl-acetonitril (14f)

(Benzylidenamino)-cyclohexyl-acetonitril **14f** wird analog 2-(3,4-Dimethoxybenzylidenamino)-3-phenyl-propannitril **14e** aus Aminocyclohexylacetonitril **9k** (2 g, 14.5 mmol), Benzaldehyd (1.61 mL, 15.9 mmol) und MgSO₄ (1.92 g, 15.9 mmol) in absolutem CH₂Cl₂ (30 mL) hergestellt. Die Substanz wird aus Cyclohexan umkristallisiert.

Ausbeute: 1.64 g (7.2 mmol, 50%), farblose Kristalle, R_f = 0.35 (5:1 Cyclohexan : Ethylacetat), Schmp. = 46 – 47 °C.

C₁₅H₁₈N₂ (226.32 g/mol) Ber.: C 79.61% H 8.05% N 12.38%
 Gef.: C 78.51% H 8.13% N 12.39%.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.44 (d, 1H, J = 1.6 Hz, HC=N), 7.77 (dd, 2H, J = 7.7, 1.9 Hz, H-2, H-6 Phenyl), 7.54 – 7.36 (m, 3H, Phenyl), 4.49 (dd, 1H, J = 5.5, 1.6 Hz, H-1), 2.02 – 1.63 (m, 6H, Cyclohexyl), 1.38 – 1.08 (m, 5H, Cyclohexyl) ppm.

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 162.6 (C=N), 135.0 (C-1'), 131.6, 128.7, 128.7 (Phenyl), 117.2 (CN), 64.3 (C-1), 41.8, 29.7, 28.6, 26.0, 25.8, 25.7 (Cyclohexyl) ppm.

IR (KBr-Pressling): ν = 3435, 3069, 3026, 2926, 2853, 2229, 1973, 1645, 1600, 1581, 1493, 1455, 1380, 1323, 1295, 1281, 1221, 1175, 1071, 1029, 998, 969, 923, 890, 869, 830, 789, 774, 755, 692 cm⁻¹.

ESI-MS: m/z = 227.1 [M+H]⁺ (100%), 200.1 [M – CN]⁺ (18%), 105.9 (30%).

(Benzhydrylidenamino)-butylacetonitril (14g)

Die Reaktion wird analog der Literaturvorschrift durchgeführt.^[153] In einem Zweihalskolben wird NaOH (0.81 g, 20 mmol) in Wasser (0.81 mL) bei etwa 35 °C gelöst. Benzyltriethylammoniumchlorid (14 mg, 0.05 mmol), (Benzhydrylidenamino)-acetonitril **14a** (1.1 g, 5 mmol) und CH₂Cl₂ (2.5 mL) werden vorgelegt. Butyliodid (614 μL, 5.40 mmol) wird innerhalb von 45 min zugetropft. Man lässt bis zum vollständigen Umsatz (DC Kontrolle) zwischen 35 und 40 °C rühren (Reaktionsdauer drei Tage). Die Reaktionslösung wird mit Ethylacetat und Wasser aufgenommen, die Phasen getrennt und die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung ausgeschüttelt. Trocknen über Na₂SO₄ und abdestillieren des Lösemittels i. Vak. liefert ein rotes Öl (1.29 g). Ein Teil des Rohproduktes (279 mg) wird durch Flash-Chromatographie gereinigt (10:1 Petrolether : *tert*-Butyl-Methylether + 1% EtNMe₂). Die analytischen Daten entsprechen den Werten aus der Literatur.^[154]

Ausbeute: 176 mg (0.64 mmol, 58%), gelbes Öl, R_f = 0.40 (10:1 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtNMe₂).

$C_{19}H_{20}N_2$ (276.38 g/mol).

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.84 – 7.78 (m, 1H, Phenyl), 7.68 – 7.31 (m, 8H, Phenyl), 7.24 – 7.16 (m, 1H, Phenyl), 4.21 (t, 1H, J = 6.9 Hz, H-1), 2.05 – 1.76 (m, 2H, Butyl), 1.47 – 1.16 (m, 4H, Butyl), 0.88 (t, 1H, J = 7.2 Hz, CH_3) ppm.

2-(Benzhydrylidenamino)-5-oxohexannitril (15a)

In einem trockenen Kolben wird (Benzhydrylidenamino)-acetonitril **14a** (750 mg, 3.40 mmol) in absolutem THF (15 mL) gelöst und mit DBU (559 μ L, 3.74 mmol) in absolutem THF (1.5 mL) sowie nach einer weiteren Minute mit Methylvinylketon (311 μ L, 3.74 mmol) in absolutem THF (1 mL) versetzt. Nach 24 h wird abermals Methylvinylketon (20 μ L, 0.24 mmol) in absolutem THF (0.5 mL) zugegeben. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktionslösung gedrittelt. Portion 1 wird direkt aufgearbeitet, Portion 2 wird zu Pyrrolidin **17a** reduziert und Portion 3 wird mit Acetondicarbonsäure behandelt. Zur direkten Aufarbeitung wird Portion 1 der Reaktionslösung auf gesättigte $NaHCO_3$ -Lösung gegeben und mit Ethylacetat aufgenommen. Die Phasen werden getrennt und es wird zweimal mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung und nochmals mit gesättigter $NaCl$ -Lösung ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel i. Vak. entfernt. Man erhält ein gelbbraunes Öl (343 mg). Ein Teil des Rohproduktes (305 mg) wird durch Flash-Chromatographie gereinigt (5:1 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% $EtNMe_2$).

Ausbeute: 268 mg (0.92 mmol, 81%), orangefarbenes Öl, R_f = 0.29 (5:1 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% $EtNMe_2$, Aluminiumoxid).

$C_{19}H_{18}N_2O$ (290.36 g/mol).

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.65 – 7.60 (m, 2H, Ph), 7.55 – 7.48 (m, 3H, Ph), 7.45 (mc, 1H, Ph), 7.40 – 7.32 (m, 2H, Ph), 7.24 – 7.18 (m, 2H, Ph), 4.35 (t, 1H, J = 6.2 Hz, H-2), 2.81 (ddd, 1H, J = 18.2, 7.9, 6.5 Hz, H-4a), 2.67 (td, 1H, J_d = 18.2 Hz, J_t = 7.1 Hz, H-4b), 2.25 – 2.04 (m, 5H, CH_3 , H-3a,b) in diesem Multiplett enthalten: 2.16 (s, 3H, CH_3) ppm.

^{13}C -NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 206.8 (CO), 173.4 (C=N), 138.3, 135.0 (C-1', C-1''), 131.2 (1C), 129.4 (1C), 129.0 (4C), 128.2 (2C), 127.3 (2C, Phenyl), 119.2 (CN), 51.9 (C-2), 38.8 (C-4), 30.0 (C-3), 28.6 (CH_3) ppm.

IR (Film): ν = 2243, 1715, 1618, 1596, 1445, 1370, 1292, 1164, 1029, 784 cm^{-1} .

ESI-MS: m/z = 291.0 $[M+H]^+$ (100%).

HRMS: Berechnet für $[M+H]^+$: m/z = 291.1531, gef.: 291.1486.

5.6 Darstellung von Pyrrolidinen aus α -(Alkylidenamino)-nitrilen

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Pyrrolidinen aus α -(Alkylidenamino)-nitrilen.

Zu einer gerührten Lösung des α -(Alkylidenamino)-nitrils **14** (1.45 mmol) in THF (5 mL) unter Argonatmosphäre wird DBU (1.59 mmol, 1.1 Äq.) in THF (2 mL) bei Raumtemperatur gegeben. Nach 1 - 2 min wird das Elektrophil (1.59 mmol, 1.1 Äq.) in THF (3 mL) zugegeben. Die Mischung wird gerührt bis im Dünnschichtchromatogramm vollständiger Umsatz des Eduktes erkennbar ist. Durch Zugabe einer Mischung aus Ethanol (87 mmol, 60 Äq.) und Essigsäure (11.6 mmol, 8 Äq.) wird die Reaktion abgebrochen. Dann wird NaBH_3CN (5.8 mmol, 4 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wird 1N Natronlauge zugegeben, mit Ethylacetat aufgenommen und zweimal mit 1N Natronlauge ausgeschüttelt. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit Ethylacetat reextrahiert. Zur Extraktion der hydrophilen Produkte werden die vereinigten organischen Phasen dreimal mit 1N Salzsäure gewaschen. Die vereinigten sauren Phasen werden durch Zugabe von konzentrierter Natronlauge auf pH = 12 bis 14 gebracht. Durch Extraktion mit CH_2Cl_2 , Trocknung über Na_2SO_4 und Entfernung des Lösemittels i. Vak. erhält man das Rohprodukt, das, falls nötig, durch Säulenchromatographie, präparative Dünnschichtchromatographie oder HPLC gereinigt wird. Verbindungen, die zu lipophil für eine Extraktion mit wässriger Salzsäure sind, werden direkt durch chromatographische Methoden gereinigt. Die eingesetzten Substanzmengen und die Reinigungsmethode sind bei den jeweiligen Versuchen angegeben.

1-Benzhydryl-2-methylpyrrolidin (17a)

In einem trockenen Kolben wird (Benzhydrylidenamino)-acetonitril **14a** (750 mg, 3.40 mmol) in absolutem THF (15 mL) gelöst und mit DBU (559 μL , 3.74 mmol) und absolutem THF (1.5 mL) und nach einer weiteren Minute mit Methylvinylketon (311 μL , 3.74 mmol) in absolutem THF (1 mL) versetzt. Nach 24h wird Methylvinylketon (20 μL , 0.24 mmol) in absolutem THF (0.5 mL) zugegeben. Nach vollständiger 1,4-Addition (DC Kontrolle) wird die Reaktionslösung gedrittelt. Zu einem Drittel der Reaktionslösung wird eine Mischung aus Ethanol (4.3 mL) und Essigsäure (0.39 mL), gefolgt von NaBH_3CN (868 mg, 13.8 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wird analog der allgemeinen Reaktionsvorschrift zur Darstellung der Pyrrolidine aus α -(Alkylidenamino)-nitrilen aufgearbeitet. Nach saurer Extraktion wird das Produkt in reiner Form erhalten.

Ausbeute: 229 mg (0.91 mmol, 80%), hellgelbes Öl, $R_f = 0.58$ (10:2 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtNMe_2).

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}$ (251.37 g/mol).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.49 - 7.43$ (m, 2H, Phenyl), 7.43 – 7.48 (m, 2H, Phenyl), 7.35 – 7.11 (m, 6H, Phenyl), 4.68 (s, 1H, H-1'), 2.94 (mc, 1H, H-2), 2.72 (ddd, 1H, $J = 9.5, 8.1, 5.0$ Hz, H-5a), 2.38 (mc, 1H, H-5b), 1.96 (tdd, 1H, $J_d = 11.9, 9.7$ Hz, $J_t = 7.5$ Hz, H-3a), 1.86 – 1.59 (m, 2H, H-4a, H-4b), 1.43 (mc, 1H, H-3b), 0.88 (d, 1H, $J = 6.3$ Hz, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 144.3, 142.6$ (C-1'', C-1'''), 128.4 (2C), 128.0 (4C), 127.9 (2C), 126.6, 126.5 (Phenyl), 70.9 (C-2), 55.8, 50.2 (C-5, C-1'), 32.4 (C-3), 22.2 (C-4), 18.0 (CH_3) ppm.

IR (Film): $\nu = 2961, 1599, 1491, 1452, 1372, 1138, 1075, 1030, 745, 705$ cm^{-1} .

ESI-MS: $m/z = 252.0$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100%), 167.9 (73%).

1-(3,4-Dimethoxybenzyl)-2-methylpyrrolidin (17b)

Verbindung **17b** wird nach der allgemeinen Reaktionsvorschrift hergestellt. Verwendete Reagenzien:

(3,4-Dimethoxybenzylidenamino)-acetonitril **14c** (304 mg, 1.49 mmol) in THF (5 mL), DBU (245 μL , 1.63 mmol) in THF (2 mL), Methylvinylketon (136 μL , 1.64 mmol) in THF (3 mL). Es wird 1 h gerührt, dann wird EtOH (5.6 mL), Essigsäure (0.68 mL) und NaBH_3CN (374.5 mg, 5.96 mmol) zugegeben. Nach der Aufarbeitung wird ein gelbes Öl (324 mg) erhalten. Ein Teil des Rohproduktes (53 mg) wird durch Flash-Chromatographie (10:1 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtNMe_2 , Aluminiumoxid) gereinigt.

Ausbeute: 37 mg (0.16 mmol, 64%), farbloses Öl, $R_f = 0.24$ (1:1 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtNMe_2).

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (235.32 g/mol).

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.90$ (d, 1H, $J = 1.5$ Hz, H-2'), 6.83 (dd, 1H, $J = 8.1, 1.5$ Hz, H-6'), 6.78 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, H-5'), 3.96 (d, 1H, $J = 12.7$ Hz, $\text{ArCH}_2\text{-a}$), 3.88, 3.85 (2s, 6H, OCH_3), 3.16 (d, 1H, $J = 12.7$ Hz, $\text{ArCH}_2\text{-b}$), 2.95 (mc, 1H, H-5a), 2.44 (mc, 1H, H-2), 2.16 (q, 1H, $J = 9.0$ Hz, H-5b), 1.87 – 2.02 (m, 1H, H-3a), 1.56 – 1.83 (m, 2H, H-4a, H-4b), 1.39 – 1.56 (m, 1H, H-3b), 1.17 (d, 3H, $J = 6.1$ Hz, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 148.7, 147.9$ (C-3', C-4'), 131.8 (C-1'), 121.1, 112.4, 110.8 (C-2', C-5', C-6'), 59.6 (C-2), 58.0 (ArCH_2), 55.8 (2 OCH_3), 53.9 (C-5), 32.7 (C-3), 21.4 (C-4), 19.0 (CH_3) ppm.

IR (Film): $\nu = 2960, 1592, 1515, 1464, 1375, 1263, 1234, 1140, 1030, 765$ cm^{-1} .

ESI-MS: $m/z = 252.2$ (42%), 236.3 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100%), 151.1 [$(\text{MeO})_2\text{PhCH}_2$] $^+$ (81%).

HRMS: Berechnet für [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: $m/z = 236.1651$, gef.: 236.1652.

2-Methyl-1-(2-naphthylmethyl)pyrrolidin (17c)

Verbindung **17c** wird nach der allgemeinen Reaktionsvorschrift hergestellt. Verwendete Reagenzien:

(2-Naphthylmethylenamino)-acetonitril **14b** (535 mg, 2.75 mmol) in THF (10 mL), DBU (453 μ l, 3.01 mmol) in THF (2 mL), Methylvinylketon (252 μ l, 3.03 mmol) in THF (3 mL), EtOH (10.4 mL), Essigsäure (1.25 mL) und NaBH₃CN (691 mg, 11.0 mmol). Man erhält ein gelbes Öl (471 mg, Rohprodukt, Reaktionszeit: 1 h 45 min). Ein Teil des Rohprodukts (192 mg) wird durch Flash-Chromatographie (10:1 Cyclohexan : Ethylacetat, Aluminiumoxid) gereinigt.

Ausbeute: 111 mg (0.49 mmol, 46%), gelbes Öl, $R_f = 0.74$ (1:1 Cyclohexan : Ethylacetat, Aluminiumoxid).

C₁₆H₁₉N (225.33 g/mol).

¹H-NMR, HMQC (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.74 - 7.85$ (m, 4H, Naph), 7.50 (dd, 1H, $J = 8.4, 1.6$ Hz, H-3'), 7.42 - 7.49 (m, 2H, Naph), 4.20 (d, $J = 12.8$ Hz, ArCH₂-a), 3.31 (d, $J = 12.8$ Hz, ArCH₂-b), 2.93 (ddd, 1H, $J = 9.4, 8.0, 2.7$ Hz, H-5a), 2.46 (mc, 1H, H-2), 2.17 (q, $J = 9.0$, Hz, H-5b), 1.97 (mc, 1H, H-3a), 1.60 - 1.80 (m, 2H, H-4a, H-4b), 1.43 - 1.57 (m, 1H, H-3b), 1.22 (d, 3H, $J = 6.1$ Hz, CH₃) ppm.

¹³C-NMR, HMQC (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 137.2$ (C-2'), 133.4, 132.6 (C-4a', C-8a'), 127.7, 127.7, 127.6, 127.3, 125.8, 125.4 (Naph), 59.8 (C-2), 58.5 (ArCH₂), 54.1 (C-5), 32.7 (C-3), 21.5 (C-4), 19.2 (CH₃) ppm.

IR (Film): $\nu = 2961, 2788, 1509, 1459, 1375, 1355, 1310, 1140, 818, 745$ cm⁻¹.

ESI-MS: $m/z = 226.2$ [M+H]⁺ (100%).

HRMS: Berechnet für [M+H]⁺: $m/z = 226.1650$, gef.: 226.1626.

1-(3,4-Dimethoxybenzyl)-2-ethylpyrrolidin (17d)

Verbindung **17d** wird nach der allgemeinen Reaktionsvorschrift hergestellt. Verwendete Reagenzien:

(3,4-Dimethoxybenzylidenamino)-acetonitril **14c** (409 mg, 2.0 mmol) in THF (5 mL), DBU (329 μ l, 2.2 mmol) in THF (2 mL), Ethylvinylketon (219 μ l, 2.2 mmol) in THF (3 mL), EtOH (7.6 mL), Essigsäure (0.99 mL) und NaBH₃CN (502 mg, 8.0 mmol). Man erhält ein gelbes Öl (555 mg, Rohprodukt, Reaktionszeit 105 min). Ein Teil des Rohproduktes (154 mg) wird durch Flash-Chromatographie (10:1 Cyclohexan : Ethylacetat, Aluminiumoxid) gereinigt.

Ausbeute: 80 mg (0.32 mmol, 58%), farbloses Öl, $R_f = 0.18$ (1:1 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtNMe₂).

C₁₅H₂₃NO₂ (249.35 g/mol).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.76 - 6.88$ (m, 3H, Ph), 3.96 (d, 1H, $J = 12.8$ Hz, $\text{ArCH}_2\text{-a}$), 3.88, 3.66 (2s, 6H, OCH_3), 3.09 (d, 1H, $J = 12.8$ Hz, $\text{ArCH}_2\text{-b}$), 2.90 (ddd, 1H, $J = 9.3, 7.2, 2.9$ Hz, H-5a), 2.24 (d-pseudo-q, 1H, $J_q \approx 8$ Hz, $J_d \approx 3.2$ Hz, H-2), 2.09 (pseudo-q, 1H, $J \approx 9$ Hz, H-5b), 1.84 – 1.99 (m, 1H, H-3a), 1.56 – 1.83 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{-Et}$, H-4a, H-4b), 1.41 – 1.55 (m, 1H, H-3b), 1.21 – 1.32 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-Et}$), 0.91 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, $\text{CH}_3\text{-Et}$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, DEPT (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 148.7, 147.8$ (C-3', C-4'), 132.4 (C-1'), 121.0, 112.2, 110.8 (C-2', C-5', C-6'), 65.7 (C-2), 58.4 (ArCH_2), 55.9, 55.8 (OCH_3), 54.3 (C-5), 29.9 (C-3), 26.6 ($\text{CH}_2\text{-Et}$), 21.8 (C-4), 10.5 ($\text{CH}_3\text{-Et}$) ppm.

IR (Film): $\nu = 2960, 1592, 1515, 1463, 1417, 1262, 1234, 1155, 1031, 765$ cm^{-1} .

ESI-MS: $m/z = 250.3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100%), 151.1 [$(\text{MeO})_2\text{PhCH}_2$] $^+$ (92%).

HRMS: Berechnet für [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: $m/z = 250.1808$, gef.: 250.1808.

2-Ethyl-1-(2-naphthylmethyl)pyrrolidin (17e)

Verbindung **17e** wird nach der allgemeinen Reaktionsvorschrift hergestellt. Verwendete Reagenzien:

(2-Naphthylmethylenamino)-acetonitril **14b** (503 mg, 2.59 mmol) in THF (10 mL), DBU (425 μl , 2.82 mmol) in THF (2 mL), Ethylvinylketon (283 μl , 2.85 mmol) in THF (3 mL). Nach 2 h 45 min werden EtOH (9.8 mL), Essigsäure (1.18 mL) und NaBH_3CN (659 mg, 10.5 mmol) zugegeben. Man erhält ein braunes Öl (501 mg, Rohprodukt). Ein Teil des Rohprodukts (195 mg) wird durch Flash-Chromatographie (10:1 Cyclohexan : Ethylacetat, Aluminiumoxid) gereinigt.

Ausbeute: 124 mg (0.52 mmol, 51%), farbloses Öl, $R_f = 0.82$ (1:1 Cyclohexan : Ethylacetat, Aluminiumoxid).

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}$ (239.36 g/mol).

$^1\text{H-NMR}$, COSY, HMQC (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.78 - 7.85$ (m, 3H, Naph), 7.75 (s (br), 1H, H-1'), 7.50 (dd, 1H, $J = 8.4, 1.6$ Hz, H-3'), 7.45 (mc, 2H, Naph), 4.21 (d, 1H, $J = 12.9$ Hz, $\text{ArCH}_2\text{-a}$), 3.30 (d, 1H, $J = 12.9$ Hz, $\text{ArCH}_2\text{-b}$), 2.93 (ddd, 1H, $J = 9.3, 7.3, 2.8$ Hz, H-5a), 2.33 (d-pseudo-q, $J_q \approx 8$ Hz, $J_d \approx 3.3$ Hz, H-2), 2.15 (pseudo-q, 1H, $J \approx 9$ Hz, H-5b), 1.96 (mc, 1H, H-3a), 1.83 (mc, 1H, $\text{CH}_2\text{-Et}$), 1.60 – 1.76 (m, 2H, H-4a, H-4b), 1.48 – 1.59 (m, 1H, H-3b), 1.38 (mc, 1H, $\text{CH}_2\text{-Et}$), 0.97 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HMQC (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 137.5$ (C-2'), 133.4, 132.6 (C-4a', C-8a'), 127.7, 127.6, 127.5, 127.1, 125.8, 125.3 (Naph), 65.9 (C-2), 58.9 (ArCH_2), 54.5 (C-5), 29.9 (C-3), 26.7 ($\text{CH}_2\text{-Et}$), 21.9 (C-4), 10.5 ($\text{CH}_3\text{-Et}$) ppm.

IR (Film): $\nu = 3054, 2961, 2787, 1601, 1509, 1461, 1357, 1125, 854, 818, 747 \text{ cm}^{-1}$.

ESI-MS: $m/z = 240.2 \text{ [M+H]}^+$ (100%).

HRMS: Berechnet für [M+H]^+ : $m/z = 240.1753$, gef.: 240.1743.

2-Benzyl-1-(3,4-dimethoxybenzyl)-5-methylpyrrolidin (17f)

Verbindung **17f** wird nach der allgemeinen Reaktionsvorschrift hergestellt. Verwendete Reagenzien:

2-(3,4-Dimethoxybenzylidenamino)-3-phenyl-propionitril **14e** (427 mg, 1.45 mmol) in THF (5 mL), DBU (238 μL , 1.59 mmol) in THF (2 mL), Methylvinylketon (133 μL , 1.59 mmol) in THF (3 mL), EtOH (5.5 mL), Essigsäure (0.66 mL) und NaBH_3CN (365 mg, 5.8 mmol). Man erhält ein gelbes Öl (365 mg, 1.12 mmol, 77%, cis : trans = 1.4:1, Reaktionszeit 90 min), das aus den beiden Diastereomeren von **17f** besteht. Die Diastereomere können durch analytische HPLC getrennt werden (Macherey Nagel Nucleosil- NO_2 10 μ 250 x 4 mm; n-Heptan : Isopropanol 95:5; 1.0 mL/min).

Ausbeute (cis:trans 1.4:1): 365 mg (1.12 mmol, 77%), gelbes Öl.

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ (325.44 g/mol).

cis-**17f**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.28 - 7.21$ (m, 2H, Ph), 7.19 – 7.10 (m, 3H, Ph), 6.92 (d, 1H, $J_{2',6'} = 1.8 \text{ Hz}$, H-2'), 6.90 (dd, 1H, $J_{5',6'} = 8.1 \text{ Hz}$, $J_{2',6'} = 1.8 \text{ Hz}$, H-6'), 6.83 (d, 1H, $J_{5',6'} = 8.1 \text{ Hz}$, H-5'), 3.90, 3.88 (2s, 6H, OCH_3), 3.81 (d, 1H, $J = 14.1 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{OMe})_2$), 3.75 (d, 1H, $J = 14.1 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{OMe})_2$), 2.93 – 2.81 (m, 2H, CH_2Ph , H-2), 2.74 – 2.60 (m, 1H, H-5), 2.38 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 12.4 \text{ Hz}$, $J_{\text{vic}} = 9.2 \text{ Hz}$, CH_2Ph), 1.81 – 1.70 (m, 1H, H-4a), 1.67 – 1.44 (m, 2H, H-3a, H-3b), 1.42 – 1.30 (m, 1H, H-4b), 1.07 (d, 3H, $J = 6.0 \text{ Hz}$, CH_3) ppm.

Einstrahlung auf 2.68 ppm (H-5) verstärkt die Signale bei 6.90 ppm (H-6', 0.8%), 6.83 ppm (H-5', 0.2%), 3.81 ppm ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{OMe})_2$, 1.1%), 3.75 ppm ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{OMe})_2$, 1.0%), 2.83 ppm (H-2, 0.6%), 1.72 ppm (H-4a, 2.2%), 1.55 ppm (H-3, 0.8%), 1.35 ppm (H-4b, 0.6%), 1.07 ppm (CH_3 , 1.1%).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 148.6, 147.9$ (C-3', C-4'), 140.3 (C-1 Ph), 137.3 (C-1'), 129.2, 128.1, 125.8 (Ph), 121.1 (C-6'), 112.6 (C-2'), 110.7 (C-5'), 66.1 (C-2), 60.1 (C-5), 56.3 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{OMe})_2$), 55.9 (OCH_3), 42.5 (CH_2Ph), 31.6 (C-4), 28.8 (C-3), 20.8 (CH_3) ppm.

IR (Film): $\nu = 2956, 1592, 1514, 1453, 1261, 1139, 1030, 701 \text{ cm}^{-1}$.

ESI-MS: $m/z = 326.5 \text{ [M+H]}^+$ (100%), 151.1 [$(\text{MeO})_2\text{PhCH}_2$] $^+$ (99%).

HRMS: Berechnet für [M+H]^+ : $m/z = 326.2120$, gef.: 326.2135.

trans-17f

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.26 – 7.20 (m, 2H, Ph), 7.18 – 7.12 (m, 1H, Ph), 7.05 (d, 2H, J = 7 Hz, H-2,6), 6.98 (s (br), 1H, H-2'), 6.92 (dd, 1H, $J_{5',6'} = 8.1$ Hz, $J_{2',6'} = 1.3$ Hz, H-6'), 6.83 (d, 1H, $J_{5',6'} = 8.1$ Hz, H-5'), 3.92 (d, 1H, J = 13.6 Hz, $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_3(\text{OMe})_2$), 3.90, 3.89 (2s, 6H, OCH_3), 3.62 (d, 1H, J = 13.6 Hz, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{OMe})_2$), 3.17 – 3.05 (m, 2H, H-2, H-5), 2.96 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 12.9$ Hz, $J_{\text{vic}} = 3.5$ Hz, CH_2Ph), 2.36 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 12.9$ Hz, J = 10.0 Hz, CH_2Ph), 2.05 – 1.92 (m, 1H, H-4a), 1.83 – 1.70 (m, 1H, H-3a), 1.56 – 1.46 (m, 1H, H-3b), 1.44 – 1.33 (m, 1H, H-4b), 0.99 (d, 3H, J = 6.2 Hz, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 148.9, 147.7 (C-3', C-4'), 140.5 (C-1 Benzyl), 136.5 (C-1'), 129.3, 128.1, 125.7 (Benzyl), 120.4 (C-6'), 111.7 (C-2'), 110.7 (C-5'), 61.9 (C-2), 55.9 (OCH_3), 55.4 (C-5), 51.7 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{OMe})_2$), 37.6 (CH_2Ph), 30.8 (C-4), 27.6 (C-3), 16.8 (CH_3) ppm.

IR (Film): ν = 2934, 1601, 1514, 1454, 1262, 1157, 1030, 910, 758, 733, 701 cm^{-1} .

ESI-MS: m/z = 326.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100%), 151.1 $[(\text{MeO})_2\text{PhCH}_2]^+$ (73%).

HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z = 326.2120, gef.: 326.2125.

cis-1-(3,4-Dimethoxybenzyl)-2,4-diphenylpyrrolidin (17g)

Verbindung **17g** wird analog der allgemeinen Vorschrift hergestellt. Verwendete Reagenzien:

(3,4-Dimethoxybenzylidenamino)-acetonitril **14c** (406 mg, 1.99 mmol) in THF (6 mL), DBU (327 μL , 2.17 mmol) in THF (2 mL), Chalcon (456 mg, 2.19 mmol) in THF (3 mL), EtOH (7.5 mL) Essigsäure (0.91 mL) und NaBH_3CN (500 mg, 7.96 mmol; Reaktionszeit 55 min). Das Produkt konnte nicht vollständig in die wässrige Salzsäure-Phase überführt werden, daher wird die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel entfernt. Man erhält einen Teil (634 mg) des Rohproduktes. Die wässrige Phase wird durch Zugabe von konzentrierter Natronlauge auf pH 12 eingestellt und dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Trocknen über Na_2SO_4 und Entfernung des Lösemittels i. Vak. liefert einen weiteren Teil (186 mg) des Rohmaterials. Beide Fraktionen werden getrennt durch Flash-Chromatographie (14:1 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtNMe_2) aufgereinigt. Ein Teil (558 mg) der ersten Fraktion liefert **cis-17g** (230 mg, 0.62 mmol). Aufreinigung eines Teils (179 mg) des zweiten Rohproduktes liefert die gleiche Verbindung (110 mg, 0.29 mmol).

Ausbeute: 340 mg (0.91 mmol, 50%), gelbliches Öl, R_f = 0.21 (10:1 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtNMe_2).

$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ (373.49 g/mol).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.54$ (m, 2H, Ph), 7.32 – 7.42 (m, 4H, Ph), 7.23 – 7.31 (m, 3H, Ph), 7.13 – 7.20 (m, 1H, Ph), 6.93 (d, 1H, $J = 1.4$ Hz, H-2'), 6.84 (dd, 1H, $J = 8.2, 1.4$ Hz, H-6'), 6.77 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, H-5'), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz, $\text{ArCH}_2\text{-a}$), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.56 (dd, 1H, $J = 10.1, 6.4$ Hz, H-2), 3.25 – 3.37 (m, 1H, H-4), 3.16 (dd, 1H, $J = 9.8, 3.2$ Hz, H-5a), 3.02 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz, $\text{ArCH}_2\text{-b}$), 2.60 – 2.74 (m, 2H, H-3a, H-5b), 1.87 (ddd, 1H, $J = 12.8, 10.1, 7.7$ Hz, H-3b) ppm.

Einstrahlung auf 3.56 ppm (H-2) verstärkt die Signale bei 3.88 ppm ($\text{ArCH}_2\text{-a}$, 2.1%), 3.02 ppm ($\text{ArCH}_2\text{-b}$, 4.6%), 2.68 ppm (H-3a, 9.0%). Einstrahlung auf 3.32 ppm (H-4) verstärkt die Signale bei 3.88 ppm ($\text{ArCH}_2\text{-a}$, 1.0%), 3.16 ppm (H-5a, 1.0%), 2.68 ppm (H-3a, H-5b, 11.4%).

$^{13}\text{C-NMR}$, DEPT (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 148.8, 147.7, 147.6, 143.0$ (C-3', C-4', 2x Ph C-1), 132.4 (C-1'), 128.5, 128.4, 127.6, 127.2, 127.1, 125.9 (Ar), 120.2 (C-6'), 111.5, 110.8 (C-2', C-5'), 70.4 (C-2), 60.9 (C-5), 57.4 (ArCH_2), 55.9, 55.7 (OCH_3), 45.8 (C-3), 41.5 (C-4) ppm.

IR (Film): $\nu = 2931, 1603, 1514, 1454, 1263, 1234, 1155, 1138, 1030, 756, 701$ cm^{-1} .

ESI-MS: $m/z = 374.4$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100%).

HRMS: Berechnet für [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: $m/z = 374.2121$, gef.: 374.2114.

2-Benzyl-1-(3,4-dimethoxybenzyl)-3,5-diphenylpyrrolidin (17h)

Verbindung **17h** wird nach der allgemeinen Reaktionsvorschrift hergestellt. Verwendete Reagenzien:

2-(3,4-Dimethoxybenzylidenamino)-3-phenyl-propionitril **14e** (328 mg, 1.11 mmol) in THF (4 mL), DBU (183 μl , 1.21 mmol) in THF (1.5 mL), Chalcon (255 mg, 1.22 mmol) in THF (2.5 mL), EtOH (4.2 mL), Essigsäure (0.51 mL) und NaBH_3CN (279 mg, 4.44 mmol), Reaktionszeit 3.5 h). Die Extraktion des Produktes mit 1N Salzsäure ist nicht möglich, daher wird die Reaktionsmischung mit 1N Natronlauge gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. aufkonzentriert. Man erhält ein gelbes Öl (594 mg, Rohprodukt, 14:20:1:5-Mischung all-cis- : 2,3-trans-3,5-cis- : 2,3-cis-3,5-trans- : 2,3-trans-3,5-trans-Diastereomer). Reinigung eines Teils des Rohproduktes (149 mg) durch Flash-Chromatographie (20:1 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtNMe_2) ergibt eine Mischung der vier Diastereomere von **17h** (46.8 mg, 0.10 mmol, 36%, farbloses Öl). Ein Teil des Rohproduktes (76.1 mg) wird durch präparative HPLC (Phenomenex Jupiter C18 250 x 21.2 mm, 5 μ , MeCN : Wasser 82:18, 22 mL/min; Die Substanzmenge wird auf vier chromatographische Trennungen verteilt).

Ausbeute (Mischung): 46.8 mg (0.10 mmol, 36%), farbloses Öl.

$\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{NO}_2$ (463.61 g/mol).

2,3-trans-3,5-cis-17h

Ausbeute: 12.3 mg (0.03 mmol, 19%), farbloses Öl, $t_R = 10.1$ min, $R_f = 0.62$ (1:1 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtNMe₂).

¹H-NMR, COSY, HMQC (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.50 - 7.54$ (m, 2H, Ph), 7.35 – 7.40 (m, 2H, Ph), 7.25 – 7.29 (m, 1H, Ph), 7.12 – 7.21 (m, 5H, Ph), 7.06 – 7.10 (m, 3H, Ph), 7.01 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, H-2'), 6.91 – 6.95 (m, 2H, Ph), 6.89 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, H-6'), 6.79 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, H-5'), 4.13 (pseudo-t, 1H, $J \approx 8$ Hz, H-5), 3.87, 3.81 (2s, 6H, OCH₃), 3.81 (d, 1H, $J = 13.7$ Hz, (MeO)₂PhCH₂-a), 3.55 (d, 1H, $J = 13.7$ Hz, (MeO)₂PhCH₂-b), 3.49 (ddd, 1H, $J = 11.1, 3.6, 2.1$ Hz, H-2), 3.15 (dd, 1H, $J = 12.7, 3.6$ Hz, PhCH₂-a), 3.10 (ddd, 1H, $J = 9.6, 5.7, 2.1$ Hz, H-3), 2.83 (ddd, 1H, $J = 13.4, 9.5, 7.8$ Hz, H-4a), 2.53 (dd, 1H, $J = 12.7, 11.1$ Hz, PhCH₂-b), 1.97 (ddd, 1H, $J = 13.4, 8.6, 5.7$ Hz, H-4b) ppm.

Einstrahlung auf 3.10 ppm (H-3) verstärkt die Signale bei 4.13 ppm (H-5, 0.8%), 3.49 ppm (H-2, 2.0%), 2.83 ppm (H-4a, 3.8%), 2.53 ppm (PhCH₂-b, 2.8%), 1.97 ppm (H-4b, 1.7%). Einstrahlung auf 2.83 ppm (H-4a) verstärkt die Signale bei 4.13 ppm (H-5, 5.6%), 3.10 ppm (H-3, 4.9%), 2.53 ppm (PhCH₂-b, 1.0%), 1.97 ppm (H-4b, 22.9%). Einstrahlung auf 3.15 ppm (PhCH₂-a) verstärkt die Signale bei 3.55 ppm ((MeO)₂PhCH₂-b, 8.5%), 3.49 ppm (H-2, 6.2%), 2.53 (PhCH₂-b, 28.0%).

DEPT, HMQC (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 129.1, 128.4, 128.0, 127.8, 127.4, 127.0, 126.9, 125.3$ (Ar), 119.8 (C-6'), 111.0, 110.4 (C-2', C5'), 67.9 (C-2), 66.2 (C-5), 55.7, 55.4 (OCH₃), 50.2 ((MeO)₂PhCH₂), 45.5 (C-3), 43.5 (C-4), 32.3 (PhCH₂) ppm.

IR (Film): $\nu = 2934, 2253, 1601, 1513, 1454, 1261, 1233, 1138, 1029, 910, 758, 733, 701$ cm⁻¹.

ESI-MS: $m/z = 464.4$ [M+H]⁺ (100%).

HRMS: Berechnet für [M+H]⁺: $m/z = 464.2591$, gef.: 464.2591.

2,3-trans-3,5-trans-17h

Ausbeute: 5.6 mg (0.01 mmol, 5%), farbloses Öl, $t_R = 10.7$ min, $R_f = 0.62$ (1:1 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtNMe₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.10 - 7.39$ (m, 13H, Ph), 6.97 – 7.01 (m, 2H, Ph), 6.75 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, H-5'), 6.70 (dd, 1H, $J = 8.1, 1.7$ Hz, H-6'), 6.64 (d, $J = 1.7$ Hz, H-2'), 4.00 (pseudo-t, 1H, $J \approx 8$ Hz, H-5), 3.77 – 3.89 (AB-System, 2H, (MeO)₂PhCH₂), 3.85, 3.73 (2s, 6H, OCH₃), 3.35 (mc, 1H, H-2), 3.08 (dt, 1H, $J_d = 8.7$ Hz, $J_t = 6.4$ Hz, H-3), 2.93 (dd, 1H, $J = 13.9, 6.2$ Hz, PhCH₂-a), 2.82 (dd, $J = 13.9, 4.6$ Hz, PhCH₂-b), 2.13 (ddd, 1H, $J = 12.8, 7.8, 6.4$ Hz, H-4a), 1.99 (ddd, 1H, $J = 12.8, 8.7, 7.5$ Hz, H-4b) ppm. Die Probe enthält kleine Mengen des 2,3-trans-3,5-cis-Diastereomers.

Einstrahlung auf 3.35 ppm (H-2) verstärkt die Signale bei 4.00 ppm (H-5, 2.7%), 3.87 ppm ((MeO)₂PhCH₂-a, 1.3%), 3.77 ppm ((MeO)₂PhCH₂-b, 2.7%), 2.93 ppm (PhCH₂-a, 2.2%), 2.82 ppm

(PhCH₂-b, 3.0%). Einstrahlung auf 3.08 ppm (H-3) verstärkt die Signale bei 3.35 ppm (H-2, 0.9%), 2.93 ppm (PhCH₂-a, 0.6%), 2.82 ppm (PhCH₂-b, 1.1%), 2.13 ppm (H-4a, 0.9%), 1.99 ppm (H-4b, 5.0%). Einstrahlung auf 4.00 ppm (H-5) verstärkt die Signale bei 3.87 ppm ((MeO)₂PhCH₂-a, 1.3%), 3.77 ppm ((MeO)₂PhCH₂-b, 1.1%), 3.35 ppm (H-2, 2.2%), 2.13 ppm (H-4a, 6.8%).

DEPT (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 130.0, 128.1, 128.1, 127.9, 127.8, 127.4, 126.0, 121.5, 112.9, 110.4 (Ar), 71.1 (C-2), 66.6 (C-5), 55.8, 55.6 (OCH₃), 55.0 ((MeO)₂PhCH₂), 47.6 (C-3), 42.9 (C-4), 39.5 (PhCH₂) ppm. Zwei aromatische Signale fehlen aufgrund des niedrigen Signal-Rausch-Verhältnisses.

IR (Film): ν = 3468, 2922, 1602, 1513, 1453, 1260, 1140, 1029, 756, 699 cm⁻¹.

HRMS: Berechnet für [M+H]⁺: m/z = 464.2591, gef.: 464.2585.

2,3-cis-3,5-cis-17h

Ausbeute: 11.3 mg (0.02 mmol, 13%), farbloses Öl, t_R = 12.0 min, R_f = 0.62 (1:1 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtNMe₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.50 – 7.54 (m, 2H, Ph), 7.35 (t, 2H, J = 7.5 Hz, Ph), 7.16 – 7.30 (m, 6H, Ph), 7.05 – 7.16 (m, 3H, Ph), 6.85 (mc, 2H, Ph), 6.73 (d, 1H, J = 8.1 Hz, H-5'), 6.67 (dd, 1H, J = 8.1, 1.7 Hz, H-6'), 6.59 (d, 1H, J = 1.7 Hz, H-2'), 3.83 – 3.90 (m, 1H, H-5), 3.84, 3.80 (2s, 6H, OCH₃), 3.59 (d, 1H, J = 14.2 Hz, (MeO)₂PhCH₂-a), 3.53 (pseudo-q, 1H, $J \approx$ 7.8 Hz, H-2), 3.46 (d, 1H, J = 14.2 Hz, (MeO)₂PhCH₂-b), 3.33 (dd, J = 10.0, 7.8 Hz, H-3), 2.67 (dd, 1H, J = 13.6, 7.0 Hz, PhCH₂-a), 2.44 (dt, 1H, J_d = 12.4 Hz, J_t = 6.8 Hz, H-4a), 2.33 (dd, 1H, J = 13.6, 7.2 Hz, PhCH₂-b), 2.10 (td, J_d = 12.4 Hz, J_t = 10.0 Hz, H-4b) ppm.

Einstrahlung auf 3.33 ppm (H-3) verstärkt die Signale bei 3.85 ppm (H-5, 4.7%), 3.53 ppm (H-2, 4.1%), 2.44 ppm (H-4a, 3.4%), 2.33 ppm (PhCH₂-b, 0.4%), 2.10 ppm (H-4b, 0.7%). Einstrahlung auf 2.67 ppm (PhCH₂-a) verstärkt die Signale bei 3.59 ppm ((MeO)₂PhCH₂-a, 1.8%), 3.53 ppm (H-2, 2.9%), 3.46 ppm ((MeO)₂PhCH₂-b, 0.9%), 2.33 ppm (PhCH₂-b, 28.3%), 2.10 ppm (H-4b, 2.2%). Einstrahlung auf 2.44 ppm (H-4a) verstärkt die Signale bei 3.85 ppm (H-5, 7.0%), 3.80 ppm (OCH₃, 0.4%), 3.53 ppm (H-2, 0.6%), 3.33 ppm (H-3, 6.7%), 2.10 ppm (H-4b, 28.2%).

¹³C-NMR, DEPT (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 129.1, 128.7, 128.1, 127.7, 127.6, 127.3, 126.7, 125.9, 125.2 (Ar), 121.0 (C-6'), 112.6, 110.3 (C-2', C-5'), 67.8 (C-2), 67.6 (C-5), 55.6, 55.4 (OCH₃, (MeO)₂PhCH₂), 46.1 (C-3), 41.3 (C-4), 38.5 (PhCH₂) ppm.

IR (Film): ν = 2932, 2253, 1602, 1513, 1452, 1260, 1140, 1030, 911, 759, 732, 700 cm⁻¹.

ESI-MS: m/z = 464.4 [M+H]⁺ (100%).

HRMS: Berechnet für [M+H]⁺: m/z = 464.2591, gef.: 464.2610.

Das 2,3-cis-3,5-trans-Diastereomer kann nicht in ausreichender Menge erhalten werden.

1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-5-methyl-2-phenylpyrrolidin (17i)

Verbindung **17i** wird nach der allgemeinen Reaktionsvorschrift hergestellt. Verwendete Reagenzien:

(3,4-Dimethoxybenzylidenamino)-phenylacetonitril **14d** (322 mg, 1.15 mmol) in THF (4 mL), DBU (188 μ L, 1.26 mmol) in THF (0.5 mL), Methylvinylketon (105 μ L, 1.26 mmol) in THF (0.5 mL), EtOH (4.3 mL), Essigsäure (0.39 mL) und NaBH₃CN (289 mg, 4.6 mmol), Reaktionszeit 30 min. Durch extraktive Aufarbeitung (1N Salzsäure) erhält man eine 1:1 Mischung von cis- und trans-**17i**.

Ausbeute (1:1 cis:trans): 301 mg (0.97 mmol, 84%), hellgelbes Öl, R_f = 0.44 (3:1 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtNMe₂).

C₂₀H₂₅NO₂ (311.42 g/mol).

¹H-NMR, COSY, HMQC (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.45 – 7.28 (m, 8H, Ph), 7.25 – 7.19 (m, 2H, Ph), 6.87 – 6.82 (m, 2H, H-2^t, H-6^t), 6.77 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, H-5^t), 6.74 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H-5^c), 6.70 (dd, 1H, *J* = 8.1, 1.6 Hz, H-6^c), 6.67 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz, H-2^c), 3.91 – 3.80 (m, 13H, H-2^t), in diesem Multiplett enthalten: 3.86, 3.86, 3.84, 3.81 (4s, OMe), 3.76 (d, 1H, *J* = 14.4 Hz, PhCH₂-a^c), 3.61 – 3.53 (m, 2H, H-2^c, PhCH₂-a^t), in diesem Multiplett enthalten: 3.58 (d, 1H, *J* = 13.5 Hz, PhCH₂-a^t), 3.47 – 3.34 (m, 3H, H-5^t, PhCH₂-b^c, PhCH₂-b^t), in diesem Multiplett enthalten: 3.44 (d, 1H, *J* = 14.4 Hz, PhCH₂-b^c), 3.37 (d, 1H, *J* = 13.5 Hz, PhCH₂-b^t), 2.78 (mc, 1H, H-5^c), 2.32 (mc, 1H, H-3a^t), 2.17 (mc, 1H, H-4a^t), 2.07 – 1.96 (m, 1H, H-3a^c), 1.96 – 1.86 (m, 1H, H-4a^c), 1.77 – 1.59 (m, 2H, H-3b^t, H-3b^c), 1.56 – 1.41 (m, 2H, H-4b^t, H-4b^c), 1.08 (d, 3H, *J* = 6.1 Hz, CH₃^c), 0.98 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz, CH₃^t) ppm.

¹³C-NMR, HMQC (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 148.7, 148.3, 147.6, 147.6 (C-3', C-4'), 145.3, 145.0 (C-1''), 133.0, 131.4 (C-1'), 128.2, 127.6 (C-2'', 6'', C-3'', 5''), 126.7 (C-4''), 121.2 (C-6^c), 120.1 (C-6^t), 112.8 (C-2^c), 111.6 (C-2^t), 110.7 (C-5^t), 110.4 (C-5^c), 68.8 (C-2^c), 65.0 (C-2^t), 58.8 (C-5^c), 55.8, 55.7 (OCH₃), 54.7 ((MeO)₂PhCH₂^c), 54.0 (C-5^t), 50.8 ((MeO)₂PhCH₂^t), 33.9 (C-3^c), 33.4 (C-3^t), 32.2 (C-4^c), 31.3 (C-4^t), 21.1 (CH₃^c), 14.4 (CH₃^t) ppm.

IR (ATR): ν = 2961, 1514, 1465, 1264, 1233, 1029, 908, 733, 702 cm⁻¹.

ESI-MS: *m/z* = 312.1 [M+H]⁺ (100%), 150.9 [(MeO)₂PhCH₂]⁺ (42%).

HRMS: Berechnet für [M+H]⁺: *m/z* = 312.1964, gef.: 312.1961.

1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-5-ethyl-2-phenylpyrrolidin (17j)

Verbindung **17j** wird nach der allgemeinen Reaktionsvorschrift hergestellt. Verwendete Reagenzien:

(3,4-Dimethoxybenzylidenamino)-phenylacetonitril **14d** (310 mg, 1.10 mmol) in THF (4 mL), DBU (182 μ L, 1.21 mmol) in THF (0.5 mL), Ethylvinylketon (120 μ L, 1.21 mmol) in THF (0.5 mL), EtOH (4.2 mL), Essigsäure (0.38 mL) und NaBH₃CN (290 mg, 4.6 mmol), Reaktionszeit 30 min.

Durch extraktive Aufarbeitung (1N Salzsäure) wird eine Mischung der beiden Diastereomere erhalten (1.4:1 cis:trans).

Ausbeute (1.4:1 cis:trans): 275 mg (0.84 mmol, 76%), hellgelbes Öl, $R_f = 0.47$ (3:1 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtNMe₂).

C₂₁H₂₇NO₂ (325.44 g/mol).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.45 - 7.40$ (m, 2.4H, Ph), 7.35 – 7.27 (m, 7.2H, Ph), 7.24 – 7.18 (m, 2.4H, Ph), 6.83 – 6.78 (m, 2H, H-2^{’t}, H-6^{’t}), 6.76 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, H-5^{’t}), 6.73 (d, 1.4H, $J = 8.0$ Hz, H-5^{’c}), 6.70 – 6.65 (m, 2.8H, H-2^{’c}, H-6^{’c}), 3.88 – 3.84 (m, 11.2H, H-2^t, 2OMe^t, OMe^c), in diesem Multiplett enthalten: 3.86, 3.85 (2s, 6H, 2OMe^t), 3.84 (s, 4.2H, OMe^c), 3.80 (s, 4.2H, OMe^c), 3.75 (d, 1.4H, $J = 14.1$ Hz, PhCH₂-a^c), 3.64 – 3.57 (m, 2.4H, H-2^c, PhCH₂-a^t), in diesem Multiplett enthalten: 3.61 (d, 1H, $J = 13.8$ Hz, PhCH₂-a^t), 3.45 (d, 1.4H, $J = 14.1$ Hz, PhCH₂-b^c), 3.43 (d, 1H, $J = 13.8$ Hz, PhCH₂-b^t), 3.11 (mc, 1H, H-5^t), 2.70 (mc, 1.4H, H-5^c), 2.27 (mc, 1H, H-4a^t), 2.10 (mc, 1H, H-3a^t), 2.05 – 1.97 (m, 1.4H, H-4a^c), 1.93 – 1.83 (m, 1.4H, H-3a^c), 1.78 – 1.51 (m, 7.2H, H-3b^{c,t}, H-4b^{c,t}, CH₂Me-a^{c,t}), 1.35 – 1.16 (m, 2.4H, CH₂Me-b^{c,t}), 0.87 (t, 4.2H, $J = 7.4$ Hz, CH₃^c), 0.82 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz, CH₃^t) ppm.

¹³C-NMR, HMQC (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 148.6, 148.2, 147.6, 147.4$ (C-3’, C-4’), 145.2, 145.0 (C-1’), 133.2, 131.5 (C-1’), 128.2, 127.5 (C-2’’,6’’^c, C-3’’,5’’^c), 128.1, 127.7 (C-2’’,6’’^t, C-3’’,5’’^t), 126.7 (C-4’’^c), 126.6 (C-4’’^t), 121.1 (C-6’^c), 120.0 (C-6’^t), 112.7 (C-2’^c), 111.5 (C-2’^t), 110.7 (C-5’^t), 110.4 (C-5’^c), 68.8 (C-2’^c), 65.5 (C-2’^t), 64.6 (C-5’^c), 61.0 (C-5’^t), 55.8 (OCH₃^t), 55.8 (OCH₃^c), 55.7 (OCH₃^t), 55.6 (OCH₃^c), 55.1 ((MeO)₂PhCH₂^c), 50.5 ((MeO)₂PhCH₂^t), 34.3 (C-4’^c), 33.3 (C-4’^t), 29.0 (C-3’^c), 28.1 (C-3’^t), 27.7 (MeCH₂^c), 21.74 (MeCH₂^t), 10.6 (CH₃^t), 10.2 (CH₃^c) ppm.

IR (ATR): $\nu = 2970, 1514, 1264, 1234, 1140, 1029, 908, 731, 704$ cm⁻¹.

ESI-MS: $m/z = 326.0$ [M+H]⁺ (100%), 150.9 [(MeO)₂PhCH₂]⁺ (20%).

HRMS: Berechnet für [M+H]⁺: $m/z = 326.2120$, gef.: 326.2133.

5.7 Darstellung von polycyclischen Pyrrolidinen aus α -Aminonitrilen

5-Hydroxy-3-methyl-1,2-diphenylpyrrolidin-2-carbonitril · Ethanol (**18**)

Ethanolische KOH-Lösung wird so lange zu einer Lösung aus (Anilino)-phenylacetonitril **9b** (5.0 g, 24.0 mmol) und Crotonaldehyd (2.21 mL, 26.8 mmol) in Ethanol (25 mL) gegeben, bis pH 8 erreicht wird. Die Reaktionsmischung wird über Nacht unter Argon gerührt. Bereits bei Raumtemperatur beginnen Kristalle auszufallen. Die Lösung wird zur Vervollständigung der Kristallisation auf 0 °C gekühlt. Das Produkt wird abfiltriert und mit kaltem Ethanol gewaschen.

Ausbeute: 4.81 g (14.8 mmol, 62%), farblose Kristalle, $R_f = 0.38$ (10:1 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtNMe₂), Schmp. = 72 °C.

C₂₀H₂₄N₂O₂ (324.42 g/mol).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.52 - 7.55$ (m, 2H, H-3'',5''), 7.28 - 7.37 (m, 3H, H-2'',6'', H-4''), 7.08 - 7.13 (m, 2H, H-3',5'), 6.73 - 6.79 (m, 3H, H-2',6', H-4'), 5.53 - 5.55 (m, 1H, H-5), 3.69 (m, 2H, CH₂-OH), 2.94 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz, 5-OH), 2.65 - 2.75 (m, 1H, H-3), 2.13 - 2.17 (m, 2H, H-4a, H-4b), 1.54 (t, 1H, $J = 3.3$ Hz, Et-OH), 1.21 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz, CH₃ (Et)), 1.20 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, 3-CH₃) ppm.

5-Ethoxy-3-methyl-1,2-diphenylpyrrolidin-2-carbonitril (**19**)

Verbindung **18** (8.2 g, 29.5 mmol) wird in EtOH (70 mL) gelöst und mit Dowex 50WX8 Ionentauscher (H⁺-Form) 1 h bei 60 °C gerührt. Der Ionentauscher wird durch Filtration entfernt. Die ausgefallene Substanz wird in CH₂Cl₂ gelöst und zu dem Filtrat zugegeben. Das Filtrat wird i. Vak. aufkonzentriert. Das Produkt kristallisiert bei -18 °C.

Ausbeute: 2.8 g (9.1 mmol, 31%), Ausbeute (Lit.)^[61]: 44%, farblose Kristalle, $R_f = 0.38$ (10:1 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtNMe₂), Schmp. = 144 °C, Schmp. (Lit.)^[61] = 146 °C.

C₂₀H₂₂N₂O (306.40 g/mol).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.55 - 7.63$ (m, 2H, H-2'',6''), 7.28 - 7.42 (m, 3H, H-3'',5'', H-4''), 7.09 - 7.16 (m, 2H, H-3',5'), 6.75 - 6.82 (m, 1H, H-4'), 6.67 - 6.72 (m, 2H, H-2',6'), 5.09 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz, H-5), 3.67 (mc, 2H, CH₂-Et), 2.70 (mc, 1H, H-3), 2.26 (dd, 1H, $J = 13.1, 5.5$ Hz, H-4a), 1.98 (dt, 1H, $J_t = 13.1$ Hz, $J_d = 4.8$ Hz, H-4b), 1.36 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, CH₃-Et), 1.23 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, 3-CH₃) ppm.

^{13}C -NMR, DEPT (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 142.7, 137.7$ (C-1', C-1''), 129.0, 128.7, 128.4, 125.5 (Ph), 119.4 (C-4'), 117.9 (CN), 115.1 (C-2',6'), 91.4 (C-5), 71.4 (C-2), 61.8 ($\text{CH}_2\text{-Et}$), 47.5 (C-3), 37.5 (C-4), 15.6 (CH_3), 13.1 ($\text{CH}_3\text{-Et}$) ppm.

IR (Film): $\nu = 2973, 1598, 1501, 1358, 1212, 1060, 939, 762, 703 \text{ cm}^{-1}$.

ESI-MS: $m/z = 280.2$ [$\text{M} - \text{CN}$] $^+$ (100%), 263.4 (52%), 234.2 [$\text{M} - \text{CN} - \text{EtOH}$] $^+$ (18%).

Kristalldaten für 14

Summenformel	$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$		
Molgewicht	306.40 g mol^{-1}		
Absorption	$\mu = 0.57 \text{ mm}^{-1}$		
Kristallgröße	0.064 x 0.096 x 0.32 mm^3 farblose Nadel		
Raumgruppe	P $\text{ca}2_1$ (orthorhombisch)		
Gitterkonstanten (berechnet aus 25 Reflexen mit $20 < \Theta < 27^\circ$)	a = 7.8372(8) Å b = 12.6374(11) Å c = 17.4153(14) Å		
Temperatur	V = 1724.8(3) Å 3	z = 4	F(000) = 656
Dichte	$d_{\text{rön}} = 1.180 \text{ g cm}^{-3}$		

Datensammlung

Diffraktometer	Turbo Cad4
Strahlung	Cu-K α Graphitmonochromator
Scan - Typ	$\omega/2\theta$
Scan - Breite	$0.9^\circ + 0.15 \cdot \tan(\theta)$
Meßbereich	$1.5^\circ \leq \theta \leq 74^\circ$ $-9 \leq h \leq 9 \quad -15 \leq k \leq 15 \quad -21 \leq l \leq 21$
Reflexzahl: gemessen unabhängige beobachtete	3370 (mit Friedel Paaren) 3144 ($R_s = 0.1009$) 1584 ($ F /\sigma(F) > 4.0$)

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur. Intensitätsabfall um ca. 3% mit kubischen Spline angeglichen.
Lösung	Programm: SIR-92 (Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren) 226 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0476 \cdot P)^2 + 0.00 \cdot P]$ wobei $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 \cdot F_c^2) / 3$

	Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend isotrop verfeinert. Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	wR2 = 0.1652 (R=0.0672 für beobachtete Reflexe, 0.1483 für alle Reflexe)
Fitgüte	S = 0.994
Flack Parameter	x = 1.5(7) (absolute Konfiguration nicht bestimmbar)
maximale Änderung der Parameter	0.000 * e.s.d
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	-0.14, 0.14 eÅ ⁻³

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter (Å²)

$$U_{\text{äq}} = (1/3) * \sum \sum U_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j$$

Atom	X	Y	Z	U _{äq}
N1	0.4170(5)	0.2992(3)	0.6950(2)	0.049(1)
C2	0.4421(7)	0.2883(4)	0.6128(3)	0.049(2)
C3	0.2691(7)	0.2443(4)	0.5854(3)	0.054(2)
C4	0.1449(7)	0.2909(5)	0.6434(3)	0.058(2)
C5	0.2445(7)	0.2844(4)	0.7176(3)	0.052(2)
C6	0.5442(7)	0.3372(4)	0.7456(3)	0.049(2)
C7	0.5147(8)	0.3362(4)	0.8239(3)	0.058(2)
C8	0.6302(9)	0.3787(5)	0.8743(4)	0.065(2)
C9	0.7832(8)	0.4216(5)	0.8479(4)	0.067(2)
C10	0.8136(7)	0.4205(4)	0.7699(3)	0.060(2)
C11	0.6980(7)	0.3791(4)	0.7187(3)	0.051(2)
C12	0.4681(7)	0.3952(4)	0.5766(3)	0.055(2)
N13	0.4816(8)	0.4763(4)	0.5490(3)	0.083(2)
C14	0.5864(7)	0.2132(4)	0.5900(3)	0.051(2)
C15	0.6614(7)	0.2176(5)	0.5189(3)	0.062(2)
C16	0.7814(8)	0.1419(5)	0.4976(4)	0.073(3)
C17	0.8307(9)	0.0644(5)	0.5472(4)	0.073(3)
C18	0.7579(8)	0.0600(5)	0.6195(4)	0.069(2)
C19	0.6342(7)	0.1337(4)	0.6404(3)	0.059(2)
C20	0.2233(7)	0.2631(5)	0.5017(3)	0.073(2)
O21	0.2322(5)	0.1817(3)	0.7527(2)	0.062(1)
C22	0.0734(10)	0.1690(6)	0.7957(4)	0.093(3)
C23	0.081(1)	0.0629(6)	0.8353(5)	0.117(4)

anisotrope Auslenkungsparameter

Atom	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₁₂	U ₁₃	U ₂₃
N1	0.044(3)	0.057(2)	0.046(2)	0.002(2)	-0.001(2)	-0.002(2)
C2	0.057(3)	0.047(3)	0.043(3)	0.006(3)	-0.001(3)	0.001(2)
C3	0.048(3)	0.053(3)	0.060(3)	-0.005(3)	-0.006(3)	0.004(2)
C4	0.045(3)	0.067(3)	0.063(4)	0.004(3)	0.003(3)	0.008(3)
C5	0.044(3)	0.052(3)	0.059(3)	0.006(3)	0.004(3)	0.005(3)
C6	0.053(3)	0.046(3)	0.048(3)	0.005(2)	-0.001(3)	0.003(2)
C7	0.059(4)	0.066(4)	0.048(3)	0.005(3)	0.001(3)	0.001(3)
C8	0.075(5)	0.071(4)	0.049(4)	0.008(4)	-0.006(3)	0.000(3)
C9	0.068(5)	0.068(4)	0.065(4)	-0.004(3)	-0.010(4)	-0.007(3)
C10	0.054(4)	0.059(3)	0.066(4)	-0.004(3)	0.002(3)	-0.002(3)
C11	0.054(4)	0.051(3)	0.049(3)	0.001(2)	-0.004(3)	-0.006(2)
C12	0.057(4)	0.050(3)	0.058(3)	-0.003(3)	0.002(3)	0.002(3)

N13	0.101(4)	0.061(3)	0.086(4)	-0.012(3)	-0.012(3)	0.017(3)
C14	0.055(3)	0.046(3)	0.051(3)	-0.002(3)	0.002(3)	-0.002(2)
C15	0.063(4)	0.068(4)	0.057(4)	-0.002(3)	0.002(3)	0.001(3)
C16	0.066(4)	0.090(5)	0.064(4)	0.000(4)	0.011(4)	-0.010(4)
C17	0.071(5)	0.067(4)	0.081(5)	0.010(4)	0.001(4)	-0.013(4)
C18	0.076(5)	0.055(3)	0.075(4)	0.010(3)	-0.012(4)	-0.007(3)
C19	0.070(4)	0.045(3)	0.061(4)	0.003(3)	0.004(3)	0.002(3)
C20	0.062(4)	0.102(5)	0.056(4)	-0.005(4)	-0.017(3)	0.002(3)
O21	0.061(3)	0.062(2)	0.064(2)	-0.005(2)	0.007(2)	0.008(2)
C22	0.099(6)	0.096(5)	0.083(5)	-0.010(5)	0.008(5)	0.026(4)
C23	0.150(8)	0.096(6)	0.106(6)	-0.027(6)	0.044(6)	0.017(5)

Endkoordinaten der H-Atome und isotrope Auslenkungsparameter (\AA^2)

Atom	X	Y	Z	U_{iso}
H3	0.27116	0.16762	0.59359	0.04(1)
H4A	0.11663	0.36361	0.63085	0.05(1)
H4B	0.04081	0.24962	0.64620	0.05(1)
H5	0.20853	0.33992	0.75336	0.05(1)
H7	0.41466	0.30621	0.84272	0.06(2)
H8	0.60634	0.37895	0.92664	0.11(3)
H9	0.86251	0.45002	0.88187	0.08(2)
H10	0.91522	0.44870	0.75146	0.06(2)
H11	0.72206	0.37896	0.66636	0.04(1)
H15	0.63198	0.27129	0.48491	0.09(2)
H16	0.82865	0.14432	0.44867	0.07(2)
H17	0.91240	0.01495	0.53258	0.12(3)
H18	0.79151	0.00790	0.65412	0.14(3)
H19	0.58330	0.12956	0.68853	0.06(2)
H20A	0.11514	0.23078	0.49070	0.11(1)
H20B	0.30946	0.23250	0.46938	0.11(1)
H20C	0.21638	0.33775	0.49209	0.11(1)
H22A	0.02361	0.17179	0.76114	0.19(3)
H22B	0.06163	0.22517	0.83326	0.19(3)
H23A	0.09283	0.00803	0.79756	0.17(2)
H23B	0.02258	0.05193	0.86382	0.17(2)
H23C	0.17646	0.06131	0.86961	0.17(2)

3-Methyl-1,2-diphenylpyrrolidin-2-carbonitril (20)

Hemiaminal **18** (400 mg, 1.23 mmol) wird in absolutem THF (16 mL) gelöst und Ethanol (4.21 mL) und Essigsäure (0.42 mL), gefolgt von NaBH_3CN (310 mg, 4.93 mmol) zugegeben. Nach 2 h wird die Reaktion durch Zugabe von 1N Natronlauge abgebrochen. Die organische Phase wird mit Ethylacetat aufgenommen und zweimal mit 1N Natronlauge gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel i. Vak. entfernt.

Ausbeute: 304 mg (1.16 mmol, 94%), farblose Kristalle, $R_f = 0.29$ (10:1 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtNMe_2), Schmp. = 120 – 121 °C.

$C_{18}H_{18}N_2$ (262.35 g/mol).

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.43 - 7.49$ (m, 2H, H-3'',5''), 7.30 – 7.40 (m, 3H, H-2'',6'', H-4''), 7.07 – 7.15 (m, 2H, H-3',5'), 6.70 – 6.76 (m, 1H, H-4'), 6.53 – 6.56 (m, 2H, H-2',6'), 3.97 (d-pseudo-t, 1H, $J_t \approx 9$ Hz, $J_d \approx 7.0$ Hz, H-5a), 3.66 (dt, 1H, $J_t = 9.1$ Hz, $J_d = 1.5$ Hz, H-5b), 2.40 (mc, 1H, H-3), 2.23 – 2.33 (m, 1H, H-4a), 1.95 – 2.11 (m, 1H, H-4b), 1.23 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, CH_3) ppm.

^{13}C -NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 144.4, 138.0$ (C-1', C-1''), 129.0, 128.7, (C-2'',6'', C-3'',5''), 128.3 (C-4''), 125.3 (C-3',5'), 118.2 (C-4'), 117.9 (CN), 114.8 (C-2',6'), 71.0 (C-2), 51.1, 50.0 (C-3, C-5), 31.1 (C-4), 13.6 (CH_3) ppm.

IR (Film): $\nu = 2927, 1602, 1503, 1452, 1349, 1326, 1125, 764, 755, 704, 693$ cm^{-1} .

ESI-MS: $m/z = 236.3$ [$M - CN$] $^+$ (100%).

HRMS: Berechnet für [$M - CN$] $^+$: $m/z = 236.1439$, gef.: 236.1430.

3-Methyl-1,2-diphenylpyrrolidin (21)

Verbindung **18** (150 mg, 0.46 mmol) wird in MeOH (1 mL) gelöst. Eine Lösung von $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ (128.5 mg, 0.46 mmol) in MeOH (1.5 mL) und $NaBH_3CN$ (58.1 mg, 0.92 mmol) werden zugegeben. Nach 3 Tagen werden nochmals die gleichen Mengen $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ und $NaBH_3CN$ zugefügt. Es wird weitere 5 Tage gerührt, dann wird gesättigte aq. $NaHCO_3$ -Lösung zugegeben und die Reaktionsmischung mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel entfernt.

Ausbeute (4:7 cis:trans): 103.3 mg (0.44 mmol, 94%), farbloses Öl, $R_f = 0.49$ (10:1 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtNMe₂).

$C_{17}H_{19}N$ (237.34 g/mol).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.26 - 7.38$ (m, 4H, Ph), 7.14 – 7.24 (m, 3H, Ph), 6.66 (mc, 1H, H-4'), 6.50 – 6.56 (m, 2H, H-2',6'), 4.66 (d, 0.36H, $J = 8.1$ Hz, H-2^c), 4.27 (d, 0.64H, $J = 3.9$ Hz, H-2^t), 3.72 – 3.82 (m, 1H, H-5a), 3.57 – 3.67 (m, 0.64H, H-5b^t), 3.46 (ddd, 0.36H, $J = 10.3, 9.1, 6.5$ Hz H-5b^c), 2.63 (mc, 0.36H, H-3^c), 2.06 – 2.34 (m, 1.64H, H-3^t, H-4a), 1.86 (mc, 0.36H, H-4b^c), 1.64 – 1.76 (m, 0.64H, H-4b^t), 1.21 (d, 1.90H, $J = 6.8$ Hz, CH_3^t), 0.75 (d, 1.10H, $J = 6.8$ Hz, CH_3^c) ppm.

Einstrahlung auf 4.66 ppm (H-2^c) verstärkt die Signale bei 2.63 ppm (H-3^c, 4.1%), 0.75 ppm (CH_3^c , 1.2%). Einstrahlung auf 4.27 ppm (H-2^t) verstärkt die Signale bei 2.27 ppm (H-3^t, 2.1%), 1.21 ppm (CH_3^t , 3.4%).

^{13}C -NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 147.3, 144.1$ (C-1'^t, C-1''^t), 146.9, 141.2 (C-1'^c, C-1''^c), 128.8, 128.5 (C-2'',6''^t, C-3'',5''^t), 128.9, 128.1 (C-2'',6''^c, C-3'',5''^c), 127.3 (C-3',5'^c), 126.8 (C-4''^c), 126.7

(C-4''^t), 125.9 (C-3',5'^t), 115.6 (C-4'^t), 115.5 (C-4'^c), 112.5 (C-2',6'^t), 111.9 (C-2',6'^c), 70.5 (C-2^t), 66.6 (C-2^c), 48.2 (C-5^t), 48.1 (C-5^c), 44.0 (C-3^t), 38.4 (C-3^c), 31.0 (C-4^c), 30.8 (C-4^t), 18.8 (CH₃^t), 15.7 (CH₃^c) ppm.

IR (Film): $\nu = 2960, 1598, 1505, 1485, 1364, 746, 701, 692 \text{ cm}^{-1}$.

ESI-MS: $m/z = 238.2$ [M+H]⁺ (100%).

HRMS: Berechnet für [M+H]⁺: $m/z = 238.1596$, gef.: 238.1590.

2,3-cis-2,5-trans-3-Methyl-5-(2-oxo-propyl)-1,2-diphenyl-pyrrolidin-2-carbonitril (22)

5-Ethoxy-3-methyl-1,2-diphenylpyrrolidin-2-carbonitril **19** (102 mg, 0.33 mmol) und Acetondicarbonsäure (57 mg, 0.39 mmol) werden in THF (2 mL) gelöst und unter Rückfluss gesiedet. Nach etwa einer Stunde wird nochmals THF (2 mL) zugegeben und weitere 2 h erhitzt. Die Reaktionslösung wird mit Ethylacetat aufgenommen und mit 1N Natronlauge ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel i. Vak. entfernt. Man erhält ein gelbes, zähes Öl (100 mg). Ein Teil (97 mg) wird mittels Flash-Chromatographie gereinigt (10:1 Cyclohexan : Ethylacetat).

Ausbeute: 34 mg (0.11 mmol, 33 %), farbloser, amorpher Feststoff, $R_f = 0.21$ (5:1 Cyclohexan : Ethylacetat).

C₂₁H₂₂N₂O (318.41 g/mol).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.51 - 7.46$ (m, 2H, Phenyl), $7.44 - 7.33$ (m, 3H, Phenyl), 7.12 (m, 2H, Phenyl), 6.77 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz, Phenyl), 6.50 (m, 2H, Phenyl), 4.55 (m, 1H, H-5), 3.22 (d, 1H, $J = 17.5$ Hz, H-1'a), 2.81 (dd, 1H, $J = 17.6, 10.7$ Hz, H-1'b), 2.46 – 2.36 (m, 1H, H-3), 2.30 – 2.19 (m, 1H, H-4a), 2.27 (s, 3H, CH₃CO), 1.93 (dd, $J = 12.9, 5.5$ Hz, H-4b), 1.22 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, CH₃) ppm.

Einstrahlung auf 1.22 ppm (CH₃) verstärkt die Signale bei 7.46 ppm (Phenyl, 1.5%), 7.41 ppm (Phenyl, 0.5%), 2.39 ppm (H-3, 3.5%), 2.24 ppm (H-4a, 2.0%), 1.93 ppm (H-4b, 1.0%). Einstrahlung auf 1.93 ppm (H-4b) verstärkt die Signale bei 2.81 ppm (H-1'b, 2.9%), 2.39 ppm (H-3, 10.7%), 2.24 ppm (H-4a, 31.9%), 1.22 ppm (CH₃, 0.7%). Einstrahlung auf 1.93 ppm (H-4a) verstärkt die Signale bei 4.53 ppm (H-5, 3.8%), 2.39 ppm (H-3, 4.5%), 1.93 ppm (H-4b, 10.9%), 1.22 ppm (CH₃, 1.8%).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ohne quartäre C): $\delta = 130.0, 129.3, 129.1, 128.6, 124.7, 118.8, 114.6$ (Phenyl), 56.0 (C-5), 48.1 (C-1', C-3), 37.4 (C-4), 30.8 (O-CH₃), 13.2 (CH₃) ppm.

IR (Film): $\nu = 2931, 2253, 1713, 1601, 1502, 1450, 1338, 910, 751, 701 \text{ cm}^{-1}$.

ESI-MS: $m/z = 346.1$ (15%), 319.2 [M+H]⁺ (20%), 292.2 [M – CN] (100%).

HRMS: Berechnet für $[M+Na]^+$: $m/z = 341.1630$, gef.: 341.1640.

3-Methyl-5-(2-oxo-propyl)-1,3-dimethyl-2-naphthyl-pyrrolidin-2-carbonitril (23)

In einem trockenen Kolben wird (Methylamino)-(2-naphthyl)-acetonitril **9f** (266 mg, 1.36 mmol) unter Argon in absolutem THF (8 mL) gelöst, auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und bei dieser Temperatur unter Rühren mit KHMDS (303 mg 1.52 mmol) in absolutem THF (1 mL) und Crotonaldehyd (122 μL , 1.49 mmol) in absolutem THF versetzt. Nach 30 min wird Acetondicarbonsäure (7.1 g, 49 mmol) zugegeben und das Kältebad entfernt. Man lässt weitere 24hrühren, dann wird das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat aufgenommen, mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. vom Lösemittel befreit. Man erhält ein braunes Öl (507 mg). Ein Teil des Rohproduktes (150 mg) wird durch Flash-Chromatographie gereinigt (5:1 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtNMe_2).

Ausbeute: 88 mg (0.29 mmol, 71 %), braunes Öl, $R_f = 0.04$ (10:1 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtNMe_2).

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ (306.40 g/mol).

$^1\text{H-NMR}$, COSY, HMQC (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.05$ (d, 1H, $J = 1.3$ Hz, H-1'), 7.91 – 7.81 (m, 3H, Naph), 7.58 (dd, 1H, $J = 8.6, 1.8$ Hz, H-3'), 7.52 (mc, 2H, Naph), 3.27 (mc, 1H, H-5), 2.90 (dd, 1H, $J = 16.3, 3.6$ Hz, CH_2a), 2.71 (dd, 1H, $J = 16.3, 8.9$ Hz, CH_2b), 2.34 (mc, 1H, H-3), 2.25, 2.24 (2s, 6H, N- CH_3 , COCH_3), 2.09 (mc, 1H, H-4a), 1.90 (ddd, 1H, $J = 13.1, 8.5, 4.1$ Hz, H-4b), 1.03 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HMQC (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 207.4$ (CO), 134.2, 133.4, 132.9 (C-2', C-4a', C-8a'), 128.8, 128.1, 127.5, 126.5 (3C), 123.0 (Naph), 116.3 (CN), 78.2 (C-2), 59.0 (C-5), 48.7 (CH_2), 45.7 (C-3), 36.9 (C-4), 35.1, 31.0 (N CH_3 , COCH_3), 14.2 (CH_3) ppm.

IR (Film): $\nu = 3416, 2965, 2253, 2219, 1712, 1601, 1456, 1356, 1164, 1037, 913, 860, 820, 733\text{ cm}^{-1}$.

ESI-MS: $m/z = 307.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100%), 280.0 $[\text{M} - \text{CN}]^+$ (90%), 249.0 (40%), 166.9 (40%).

1,4-Dimethyl-5-(2-naphthyl)-2-(2-oxopropyl)-pyrrolin (24)

In einem Kolben wird das rohe 3-Methyl-5-(2-oxo-propyl)-1,3-dimethyl-2-naphthyl-pyrrolidin-2-carbonitril **23** (49 mg, 0.16 mmol) in Trifluoressigsäure (4 mL) gelöst und 36 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Dünnschichtchromatogramm zeigt bereits die Entstehung des Enamins. Die Reaktionsmischung wird weitere 3 Tage bei $60\text{ }^\circ\text{C}$ und eine weitere Woche bei Raumtemperatur gerührt. Hierbei ist keine Zersetzung des Zwischenproduktes dünn-schichtchromatographisch

feststellbar. Die Reaktionsmischung wird mit Ethylacetat aufgenommen und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung ausgeschüttelt, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist. Man erhält ein braunes Öl (36 mg), das durch Flash-Chromatographie (5:1 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtNMe₂) gereinigt wird.

Ausbeute: 15 mg (0.05 mmol, 34%), braunes Öl, R_f = 0.35 (1:1 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtNMe₂).

C₁₉H₂₁NO (279.38 g/mol).

¹H-NMR, COSY, HMQC (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.85 – 7.80 (m, 3H, Naph), 7.73 (s (br), 1H, H-1'), 7.50 – 7.44 (m, 2H, Naph), 7.42 (dd, 1H, *J* = 8.5, 1.6 Hz, H-3'), 3.38 (ddt, 1H, *J* = 10.0, 8.4, 4.5 Hz, H-5), 3.03 – 2.95 (m, 2H, CH₂-a, H-4a), 2.74 (dd, 1H, *J* = 16.3, 8.5 Hz, CH₂-b), 2.34, 2.26 (2s, 6H, COCH₃, NCH₃), 2.12 (mc, 1H, H-4b) 1.72 (t, 3H, *J* = 1.2 Hz, CH₃) ppm.

¹³C-NMR, HMQC (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 208.4 (CO), 145.9 (C-2), 133.2, 132.6, 131.7 (C-2', C-4a', C-8a'), 127.8, 127.7, 127.6 (2C), 126.7, 126.0, 125.8 (Naph), 111.0 (C-2), 62.3 (C-5), 49.4 (CH₂), 42.2 (C-4), 40.0, 31.2 (COCH₃, NCH₃), 13.7 (CH₃) ppm.

IR (Film): ν = 2931, 2248, 1713, 1450, 1356, 1163, 862, 824, 750, 732 cm⁻¹.

5.8 Darstellung von (\pm)-Crispin A und Analoga

Darstellung von 6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin (**26**)^[155]

Homoveratrylamin (37 mL, 0.22 mol) wird unter Kühlung mit Ameisensäure (27.7 mL, 0.73 mol) versetzt und anschließend auf 180 – 200 °C erhitzt. Diese Temperatur wird 12 h gehalten, dann wird Phosphorylchlorid in Toluol gelöst zugegeben und eine weitere Stunde erhitzt. Die Reaktionslösung wird mit Petrolether verdünnt. Die überstehende Lösung wird abdekantiert, der zurückbleibende braune Feststoff in Dioxan gelöst und die Lösung auf Eis gegossen. Die wässrige Phase wird mit Diethylether gewaschen, mit Natronlauge alkalisch gemacht und mit Diethylether und CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. vom Lösemittel befreit.

Ausbeute: 38.3 g (0.20 mmol, 92 %), Ausbeute (Lit.)^[155]: 73%, gelbes Öl.

C₁₁H₁₃NO₂ (191.23 g/mol).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.18 (t, 1H, J = 2.1 Hz, H-1), 6.76, 6.62 (2s, 2H, H-5, H-8), 3.87, 3.85 (2s, 6H, OCH₃), 3.72 – 3.64 (m, 2H, H-3a,b), 2.66 – 2.59 (m, 2H, H-4a,b) ppm.

Darstellung von 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril (**27**)

6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril **27** wird in einer Variante der Synthese von Kobor et al.^[99] dargestellt: 6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin **26** (34.6 g, 0.18 mol) wird mit KCN (44.7 g, 0.69 mmol) in Diethylether gerührt. Mit Salzsäure wird der pH-Wert auf 2 – 3 eingestellt. Man rührt 12 h. Es wird mit Ethylacetat extrahiert und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird i. Vak. vom Lösemittel befreit und die erhaltene schwarze Rohsubstanz aus Diethylether mit geringen Anteilen an Ethylacetat umkristallisiert.

Ausbeute: 20.9 g (0.10 mol, 53%), brauner, amorpher Feststoff.

C₁₂H₁₄N₂O₂ (218.25 g/mol).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.66, 6.60 (2s, 2H, H-5, H-8), 4.95 (s, 1H, H-1), 3.86, 3.85 (2s, 6H, OCH₃), 3.24 (dd, 2H, J = 9.6, 3.7 Hz, H-3a,b), 2.86 (mc, 1H, H-4a), 2.67 (td, J_d = 16.2, J_t = 3.6 Hz, H-4b), 2.14 (s (br), 1H, NH) ppm.

Darstellung der Isochinoline: Allgemeine Vorschrift

Die Isochinoline werden analog der Vorschrift zur Darstellung der Pyrrolidine aus α -Aminonitrilen dargestellt. Nach beendeter Reaktion wird Ethanolamin zugegeben und weitere 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Ethylacetat aufgenommen und zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie gereinigt.

(\pm)-Crispin A (28a)

Die Reaktion wird nach der allgemeinen Reaktionsvorschrift durchgeführt. Aufgrund der Verwendung des Hydrochlorids werden 2 Äquivalente Base verwendet und das Protokoll für die Extraktion abgeändert. Verwendete Reagenzien:

1-Cyano-1,2,3,4-tetrahydro-7,8-dimethoxy-isochinolin-hydrochlorid (279 mg, 1.10 mmol) in THF (10 mL), KHMDS (490 mg, 2.46 mmol) in THF (1 mL), Acrolein (81.7 μL , 1.22 mmol) in THF (1 mL), Ethanol (4.2 mL), Essigsäure (0.38 mL), NaCNBH_3 (277 mg, 4.41 mmol). Die organische Phase wird zweimal mit 1N Natronlauge ausgeschüttelt. Um das Produkt zu reinigen, wird die organische Phase dreimal mit 1N Salzsäure extrahiert. Die sauren wässrigen Extrakte werden mit konz. Natronlauge auf pH = 12 eingestellt und die so erhaltene basische Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Trocknen der CH_2Cl_2 Phase über Na_2SO_4 und Entfernung des Lösemittels i. Vak. liefert ein braunes Öl (124 mg). Ein Teil des Rohproduktes (106 mg) wird durch Flash-Chromatographie gereinigt (1:4 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtMe_2N).

Ausbeute: 26 mg (0.11 mmol, 13 %), farbloses Öl, $R_f = 0.08$ (10:1 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtNMe_2) Die NMR-Daten stimmen mit den Daten aus der Literatur^[96] überein.

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (233.31 g/mol).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.60, 6.56$ (2s, 2H, H-7, H-10), 3.84 (s, 6H, 2 OCH_3), 3.42 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz, H-10b), 3.17 (ddd, 1H, $J = 10.9, 6.1, 2.7$ Hz, H-5a), 3.11 – 2.93 (m, 2H, H-3a, H-6a), 2.78 – 2.48 (m, 3H, H-3b, H-5b, H-6b), 2.38 – 2.24 (m, 1H, H-1a), 1.99 – 1.80 (m, 2H, H-2a,b), 1.80 – 1.63 (m, 1H, H-1b) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 147.3, 147.2$ (C-8, C-9), 130.9 (C-10a), 126.2 (C-6a), 111.3, 108.8 (C-7, C-10), 62.9 (C-10b), 56.0 (OCH_3), 55.8 (OCH_3), 53.1 (C-3), 48.3 (C-5), 30.5 (C-1), 28.0 (C-6), 22.2 (C-2) ppm.

***cis*-8,9-Dimethoxy-2-methyl-1,2,3,5,6,10b-hexahydro-pyrrolo[2,1a]-isochinolin (28b)**

Die Reaktion wird nach der allgemeinen Reaktionsvorschrift durchgeführt. Es werden folgende Reagenzien verwendet:

1-Cyano-1,2,3,4-tetrahydro-7,8-dimethoxy-isochinolin **27** (171 mg, 0.78 mmol) in THF (5.6 mL), KHMDS (178 mg, 0.89 mmol) in THF (1.0 mL), Methacrolein (71 μ l, 0.86 mmol) in THF (1.0 mL), Ethanol (2.9 mL), Essigsäure (0.27 mL), NaCNBH₃ (152 mg, 2.42 mmol), Ethanolamin (0.76 mL).

Man erhält ein gelbes Öl (199 mg). Ein Teil des Rohproduktes (184 mg) wird durch Flash-Chromatographie (1:6 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtNMe₂) gereinigt.

Ausbeute (4:1 *cis*:*trans*): 73 mg (0.30 mmol, 41%), gelbes Öl, R_f = 0.21 (5:4:1 Chloroform : Cyclohexan : Diethylamin).

C₁₅H₂₁NO₂ (247.33 g/mol).

¹H-NMR, HMQC (400 MHz, CDCl₃, Mischung): δ = 6.60, 6.54 (2s, 2H, H-7, H-10), 3.84 (s, 6H, 2OMe), 3.65 (dd (br), 0.8H, J = 8.6, 7.4 Hz, H-10b^c), 3.45 (mc, 0.2H, H-10b^t), 3.24 (dd, 0.2H, J = 9.2, 7.7 Hz, H-3a^t), 3.10 – 3.17 (ddt, 0.8H, J = 8.3, 5.8, 2.6 Hz, H-5a^c), 2.94 – 3.06 (m, 1H, H-5a^t, H-6a^c), 2.77 (t, 0.9H, J = 8.5 Hz, H-3a^c), 2.58 – 2.73 (m, 2.9H, H-5b^t, H-6a,b^t, H-3b^c, H-5b^c, H-6b^c), 2.54 (ddd, ³J_{H,H} = 6.7 Hz, ³J_{H,H} = 7.8 Hz, ³J_{H,H} = 11.8 Hz, H-1a^c), 2.27 – 2.44 (m, 1H, H-2^{c,t}), 2.14 (dd, 0.2H, J = 9.3, 7.9 Hz, H-3b^t), 1.95 – 2.04 (m, 0.2H, H-1a^t), 1.87 (ddd, 0.2H, J = 11.7, 7.1, 4.1 Hz, H-1b^t), 1.29 (td, 0.8H, J_d = 11.9, J_t = 9.2 Hz, H-1b^c), 1.08 (d, 0.6H, J = 7.0 Hz, Me^t), 1.06 (d, 2.4H, J = 6.7 Hz, Me^c) ppm.

¹³C-NMR, HMQC (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 147.3, 147.2 (C-8, C-9), 131.6, 126.3 (C-6a, C10a), 111.4, 108.8 (C-7^c, C-10^c), 108.6 (C-7^t, C-10^t), 62.6 (C-10b^c), 62.4 (C-10b^t), 61.9 (C-3^t), 60.3 (C-3^c), 56.0, 55.9 (OMe), 48.6 (C-5^t), 48.2 (C-5^c), 40.8 (C-1^c), 39.2 (C-1^t), 31.4 (C-2^c), 30.2 (C-2^t), 28.1 (C-6^t), 26.9 (C-6^c), 20.5 (CH₃) ppm.

IR (Film): ν = 2952, 1610, 1511, 1464, 1377, 1263, 1232, 1216, 1141, 1014 cm⁻¹.

ESI-MS: m/z = 334.3 (22%), 248.3 [M+H]⁺ (100%).

HRMS: Berechnet für [M+H]⁺: m/z = 248.1615, gef.: 248.1646.

***all-cis*-8,9-Dimethoxy-1-(4-chlorphenyl)-3-*tert*-butyl-1,2,3,5,6,10b-hexahydro-pyrrolo[2,1a]-isochinolin (28c)**

Die Reaktion wird bis zur Zugabe von Ethanolamin nach der allgemeinen Reaktionsvorschrift durchgeführt. Die Zersetzung der Bor-Komplexe erfolgt nach einer geänderten Vorschrift. Es werden folgende Reagenzien verwendet:

1-Cyano-1,2,3,4-tetrahydro-7,8-dimethoxy-isochinolin **27** (242 mg, 1.11 mmol) in THF (11.5 mL), KHMDS (243 mg, 1.22 mmol) in THF (1.0 mL), 4,4-Dimethyl-1-phenylpent-1-en-3-on (271 mg, 1.22 mmol) in THF (1.0 mL), Ethanol (4.2 mL), Essigsäure (0.38 mL), NaCNBH₃ (209 mg, 3.32 mmol). Die Reduktion wird deutlich länger durchgeführt (4 d) als in der allgemeinen Vorschrift angegeben. Anschließend wird gesättigte Zitronensäurelösung (1 mL) zugegeben und eine Stunde gerührt. Die Reaktionslösung wird mit konz. Natronlauge auf pH = 14 gebracht und einmal mit einer Mischung aus 1N Natronlauge und gesättigter NaCl-Lösung ausgeschüttelt. Die wässrigen Phasen werden mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. vom Lösemittel befreit. Man erhält einen amorphen, hellbraunen Feststoff (496 mg). Reinigung eines Teils des Rohproduktes (266 mg) durch Flash-Chromatographie (10:1 Petrolether : Ethylacetat) gelingt nicht. Die restliche Rohsubstanz (204 mg) wird in THF (3 mL) gelöst und mit gesättigter Zitronensäurelösung (1 mL) versetzt. Man lässt 12h bei Raumtemperatur rühren und erhitzt eine Stunde auf 80 °C. Die Reaktionslösung wird mit konz. Natronlauge auf pH = 14 eingestellt und dreimal mit 1N Natronlauge ausgeschüttelt. Die vereinten wässrigen Phasen werden mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Der erhaltene hellgelbe, amorphe Feststoff ist zu etwa 95 % rein und wird keiner weiteren chromatographischen Reinigung unterzogen.

Ausbeute: 160 mg (0.40 mmol, 87%), farbloser, amorpher Feststoff, R_f = 0.18 (10:1 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtNMe₂).

C₂₄H₃₀ClNO₂ (399.95 g/mol).

¹H-NMR, NOESY (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.23 (mc, 2H, H-3',5'), 7.03 (mc, 2H, H-2',6'), 6.52, 6.09 (2s, 2H, H-7, H-10), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.62 – 3.71 (m, 2H, H-5a, H-10b), 3.48 – 3.54 (m, 4H, OCH₃, H-1) in diesem Multiplett enthalten: 3.51 (s, 3H, OCH₃), 3.13 (mc, 1H, H-6a), 2.66 (dd, 1H, *J* = 16.1, 3.5 Hz, H-6b), 2.49 (ddd, 1H, *J* = 13.2, 9.9, 8.4 Hz, H-2a), 2.35 (t, 1H, *J* = 8.4 Hz, H-3), 2.28 – 2.33 (m, 1H, H-5b), 1.60 (ddd, 1H, *J* = 13.2, 8.4, 3.5 Hz, H-2b), 0.99 (s, 9H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 146.6, 146.2 (C-8, C-9), 144.6 (C-1'), 130.9 (C-4'), 130.6 (C-2',6'), 128.7 (C-6a), 127.7 (C-3',5'), 127.3 (C-10a), 110.6, 110.0 (C-7, C-10), 72.7 (C-3), 69.9 (C-10b), 55.6 (OCH₃), 50.3 (C-5), 42.5 (C-1), 38.2 (C-2), 33.4 (qC), 29.8 (C-6), 28.1 (CH₃) ppm.

IR (KBr-Pressling): ν = 2959, 1520, 1490, 1474, 1259, 1218, 1131, 1090, 1016, 825 cm⁻¹.

ESI-MS: *m/z* = 422.2 [M+Na]⁺ (73%), 400.2 [M+H]⁺ (100%).

all-cis-8,9-Dimethoxy-1,3-diphenyl-1,2,3,5,6,10b-hexahydro-pyrrolo[2,1a]-isochinolin (28d)

Die Reaktion wird nach der allgemeinen Reaktionsvorschrift durchgeführt. Es werden folgende Reagenzien verwendet:

1-Cyano-1,2,3,4-tetrahydro-7,8-dimethoxy-isochinolin **27** (139 mg, 0.64 mmol) in THF (4.6 mL), KHMDS (142 mg, 0.71 mmol) in THF (0.8 mL), Chalcon (147 mg, 0.71 mmol) in THF (0.8 mL), Ethanol (2.4 mL), Essigsäure (0.22 mL), NaCNBH₃ (120 mg, 1.91 mmol), Ethanolamin (0.62 mL).

Man erhält einen gelben, amorphen Feststoff (243 mg). Ein Teil des Rohprodukts (224 mg) wird durch Flash-Chromatographie (10:1 Petrolether : Ethylacetat + 1% EtNMe₂) gereinigt.

Ausbeute: 132 mg (0.34 mmol, 58 %), amorpher gelber Feststoff, R_f = 0.18 (10:1 Petrolether : Ethylacetat + 1% EtNMe₂), Schmp. = 112.5 °C.

C₂₆H₂₇NO₂ (385.50 g/mol).

¹H-NMR, COSY, HMQC (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.47 (pseudo-d, 2H, J ≈ 8.2 Hz, H-2',6'), 7.41 (pseudo-d, 2H, J ≈ 7.0 Hz, H-2'',6''), 7.36 (pseudo-t, 2H, J ≈ 7.5 Hz, H-3',5'), 7.24 – 7.29 (m, 1H, H-4'), 7.13 (pseudo-t, 2H, J ≈ 7.5 Hz, H-3'',5''), 7.02 (mc, 1H, H-4''), 6.54, 6.16 (2s, 2H, H-7, H-10), 3.79 (d, 1H, J = 7.6 Hz, H-10b), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.72 (ddd, 1H, J = 9.6, 7.6, 4.2 Hz, H-1), 3.50 (s, 3H, OMe), 3.46 (t, 1H, J = 8.5 Hz, H-3), 3.18 – 3.06 (m, 2H, H-5a, H-6a), 2.97 (ddd, 1H, J = 13.3, 9.6, 8.0 Hz, H-2a), 2.66 (mc, 1H, H-6b), 2.21 – 2.31 (m, 1H, H-5b), 1.85 (ddd, 1H, J = 13.3, 9.1, 4.2 Hz, H-2b) ppm.

¹³C-NMR, HMQC (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 146.5, 146.2, 145.8, 142.7 (q-C), 129.2 (C-2',6'), 128.7 (C-6a oder C-10a), 128.5 (C-3'',5''), 127.9 (C-3',5'), 127.7 (C-2'',6''), 127.5 (C-6a oder C-10a), 127.1 (C-4''), 125.6 (C-4'), 110.9, 110.3 (C-7, C-10), 69.3 (C-3), 69.1 (C-10b), 55.6 (OMe), 47.9 (C-5), 45.5 (C-2), 44.9 (C-1), 29.8 (C-6) ppm.

IR (Film): ν = 2940, 2253, 1603, 1519, 1456, 1276, 1216, 1136, 1028, 761, 730, 701 cm⁻¹.

ESI-MS: m/z = 400.2 (25%), 386.3 [M+H]⁺ (100%), 384.8 [M – 2H]⁺ (45%), 248.2 (28%).

HRMS: Berechnet für [M+H]⁺: m/z = 386.2120, gef.: 386.2130.

all-cis-8,9-Dimethoxy-1-(4-Methoxyphenyl)-3-(4-Fluorphenyl)-1,2,3,5,6,10b-hexahydro-pyrrolo[2,1a]-isochinolin (28e)

Die Reaktion wird nach der allgemeinen Reaktionsvorschrift durchgeführt. Es wird nicht mit Ethanolamin aufgearbeitet.

1-Cyano-1,2,3,4-tetrahydro-7,8-dimethoxy-isochinolin **27** (271 mg, 1.24 mmol) in THF (13 mL), KHMDS (278 mg, 1.39 mmol) in THF (1.2 mL), 4-Methoxy-4'-fluorchalcon (348 mg, 1.36 mmol) in

THF (1.2 mL), Ethanol (4.7 mL), Essigsäure (0.42 mL), NaCNBH₃ (234 mg, 3.72 mmol), gesättigte Zitronensäurelösung (3 mL).

Nach beendeter Reaktion wird gesättigte Zitronensäurelösung zugegeben und 2 h bei Raumtemperatur und 1 h bei 80 °C gerührt. Man lässt abkühlen, dann wird mit Ethylacetat aufgenommen, mit konz. Natronlauge auf pH = 14 eingestellt, die Phasen getrennt und die organische Phase dreimal mit 1N Natronlauge ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Na₂SO₄ erhält man ein braunes Öl (477 mg). Ein Teil des Rohproduktes (222 mg) wird durch Flash-Chromatographie (10:1 Cyclohexan : Ethylacetat) gereinigt.

Ausbeute: 72 mg (0.17 mmol, 29%), gelber, amorpher Feststoff, R_f = 0.08 (10:1 Cyclohexan : Ethylacetat).

C₂₇H₂₈FNO₃ (433.51 g/mol).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.39 (mc, 2H, H-2'',6''), 7.28 (pseudo-d, 2H, J ≈ 8.7 Hz, H-3'',5''), 7.01 (pseudo-t, 2H, J ≈ 8.7 Hz, H-2',6'), 6.65 (pseudo-d, 2H, J ≈ 8.7 Hz, H-3',5'), 6.52, 6.15 (2s, 2H, H-7, H-10), 3.60 – 3.79 (m, 11H, OCH₃, H-1, H-10b) in diesem Multiplett enthalten: 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.51 (s, 3H, OCH₃), 3.40 (t, 1H, J = 8.5, H-3), 2.98 – 3.14 (m, 2H, H-5a, H-6a), 2.92 (ddd, 1H, J = 13.2, 9.3, 8.1 Hz, H-2a), 2.58 – 2.68 (m, 1H, H-6b), 2.17 – 2.28 (m, 1H, H-5b), 1.73 (ddd, 1H, J = 13.2, 9.0, 4.0 Hz, H-2b) ppm.

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 162.0 (¹J_{C,F} = 244.6 Hz C-4''), 157.4 (C-4'), 146.5, 146.2 (C-8, C-9), 138.3 (⁴J_{C,F} = 3.1 Hz C-1''), 137.8 (C-1'), 129.9 (C-2',6'), 129.1 (³J_{C,F} = 7.9 Hz, C-2'',6''), 128.6, 127.3 (C-6a,10a), 115.3 (²J_{C,F} = 21.2 Hz, C-3'',5''), 113.2 (C-3',5'), 110.8, 110.2 (C-7, C-10), 68.9, 68.4 (C-3, C-10b), 55.5 (2 OCH₃), 55.0 (OCH₃), 47.8 (C-5), 45.6 (C-2), 43.8 (C-1), 29.7 (C-6) ppm.

IR (Film): ν = 2936, 1610, 1510, 1465, 1246, 1219, 1176, 1136, 1033, 832 cm⁻¹.

ESI-MS: m/z = 456.2 [M+Na]⁺ (18%), 434.2 [M+H]⁺ (100%).

HRMS: Berechnet für [M+H]⁺: m/z = 434.2131, gef.: 434.2147.

all-cis-8,9-Dimethoxy-1-(2-Chlorphenyl)-3-(4-Fluorphenyl)-1,2,3,5,6,10b-hexahydro-pyrrolo[2,1a]-isochinolin (28f)

Die Reaktion wird nach der allgemeinen Reaktionsvorschrift durchgeführt. Es wird nicht mit Ethanolamin aufgearbeitet.

1-Cyano-1,2,3,4-tetrahydro-7,8-dimethoxy-isochinolin **27** (287 mg, 1.31 mmol) in THF (13.7 mL), KHMDS (290 mg, 1.44 mmol) in THF (1.2 mL), 2-Chlor-4'-fluorchalcon (353 mg, 1.44 mmol) in THF (1.2 mL), Ethanol (5.0 mL), Essigsäure (0.45 mL), NaCNBH₃ (247 mg, 3.93 mmol).

Nach beendeter Reaktion gesättigte Zitronensäurelösung (3 mL) zugegeben 2 h bei Raumtemperatur und eine weitere Stunde bei 80 °C gerührt. Man lässt abkühlen, dann wird mit Ethylacetat aufgenommen, mit konz. Natronlauge auf pH = 14 eingestellt, die Phasen getrennt und die organische Phase dreimal mit 1N Natronlauge ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Na₂SO₄ erhält man ein braunes Öl (566 mg). Ein Teil des Rohproduktes (226 mg) wird durch Flash-Chromatographie gereinigt (10:1 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtNMe₂). Verwendete Reagenzien:

Ausbeute: 93 mg (0.21 mmol, 41 %), gelber, amorpher Feststoff, R_f = 0.18 (10:1 Cyclohexan : Ethylacetat).

C₂₆H₂₅ClFNO₂ (437,93 g/mol).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.74 (dd, 1H, *J* = 7.4, 2.2 Hz, H-3'), 7.40 (mc, 2H, H-2'',6''), 7.18 – 7.26 (m, 1H, Aryl), 7.04 (mc, 2H, Aryl), 6.97 (mc, 2H, H-3'',5''), 6.54, 6.20 (2s, 2H, H-7, H-10), 4.39 (ddd, 1H, *J* = 9.8, 7.5, 4.2 Hz, H-1), 3.84 (d, 1H, *J* = 7.5, H-10b), 3.78, 3.58 (2s, 6H, OCH₃), 3.47 (t, 1H, *J* = 8.5 Hz, H-3), 2.92 – 3.11 (m, 3H, H-2a, H-5a, H-6a), 2.61 – 2.72 (m, 1H, H-6b), 2.20 – 2.32 (m, 1H, H-5b), 1.71 (ddd, 1H, *J* = 13.3, 9.0, 4.2 Hz, H-2b) ppm.

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 162.0 (¹*J*_{C,F} = 244.9 Hz C-4''), 146.6, 146.5 (C-8, C-9), 143.0, 138.0 (⁴*J*_{C,F} = 3.1 Hz C-1''), 133.5, 131.2 (C-1', C-2'), 131.1 (C-6'), 129.1 (³*J*_{C,F} = 7.9 Hz, C-2'',6''), 128.3 (C-3'), 128.2, 127.1 (C-6a, C-10a), 126.9 (C-5'), 126.8 (C-4'), 115.3 (²*J*_{C,F} = 21.2 Hz, C-3'',5''), 110.9, 109.3 (C-7, C-10), 69.1, 68.4 (C-3, C-10b), 55.6 (OCH₃), 55.5 (OCH₃), 47.7 (C-5), 44.7 (C-1), 39.1 (C-2), 29.7 (C-6) ppm.

IR (Film): ν = 2945, 1606, 1509, 1466, 1363, 1219, 1156, 1136, 1036, 838 cm⁻¹.

ESI-MS: *m/z* = 460.2 [M+Na]⁺ (38%), 438.2 [M+H]⁺ (100%).

HRMS: Berechnet für [M+H]⁺: *m/z* = 438.1636, gef.: 438.1636.

***N*-(2-Phenylethyl)-formamid (29)**^[102]

2-Phenylethylamin (10 g, 10.2 mL, 82.5 mmol) wird mit Ethylformiat (18.2 g, 16.7 mL, 245.7 mmol) 17 h unter Rückfluss gesiedet. Nach Abkühlen der Lösung wird das Lösemittel i. Vak. abdestilliert.

Ausbeute: 12.3 g (82.5 mmol, quant.), Ausbeute (Lit.)^[102]: 99%, grünes Öl.

C₉H₁₁NO (149.19 g/mol).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.11 (s (br), 1H, NH), 7.99 (s, 1H, CHO), 7.11 – 7.36 (m, 5H, Phenyl), 3.31 (dd, 2H, *J* = 13.4, 7.2 Hz, CH₂NH), 2.72 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, CH₂) ppm.

3,4-Dihydroisochinolin (30)^[102]

N-(2-phenylethyl)formamid **29** (12.3 g, 82.5 mmol) wird mit Polyphosphorsäure (7.6 g) 12 h bei 160 °C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird auf ein Eis-Wasser-Gemisch gegeben und 2 h stehen gelassen. Die wässrige Mischung wird mit Natronlauge alkalifiziert und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösemittel befreit.

Ausbeute: 5.7 g (43.5 mmol, 53%), Ausbeute (Lit.)^[102]: 92%, gelbes Öl.

C₉H₉N (131.17 g/mol).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.33 (t, 1H, *J* = 2.1 Hz, H-1), 7.21 – 7.38 (m, 3H, Aryl), 7.14 (pseudo-d, 1H, *J* ≈ 7.2 Hz, Aryl), 3.76 (ddd, 2H, *J* = 9.7, 6.2, 2.2 Hz, H-3a,b), 2.74 (pseudo-t, 2H, *J* ≈ 8 Hz, H-4a,b) ppm.

1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-1-carbonitril (31)^[100]

3,4-Dihydroisochinolin **30** (1 g, 7.6 mmol) wird in Methanol gelöst und mit KCN (1.29 g, 19.8 mmol) in Wasser versetzt. Die Mischung wird durch Zugabe von verdünnter Salzsäure auf pH = 2 – 3 gebracht und 12 h gerührt. Der ausgefallene farblose Feststoff wird abfiltriert und das Filtrat dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. vom Lösemittel befreit. Man erhält ein gelbes Öl (297 mg), das durch Flash-Chromatographie (100 % Ethylacetat) gereinigt wird.

Ausbeute: 149 mg (0.94 mmol, 12 %), Ausbeute (Lit.)^[100]: 98%, gelbes Öl.

C₁₀H₁₀N₂ (158.20 g/mol).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.12 – 7.25 (m, 4H, Aryl), 5.05 (s, 1H, H-1), 3.20 – 3.27 (m, 2H, H-3a,b), 2.95 (ddd, 1H, *J* = 16.3, 9.9, 6.3 Hz, H-4a), 2.72 – 2.83 (m, 1H, H-4b) ppm.

1,3-Diphenyl-1,2,3,5,6,10b-hexahydropyrrolo[2,1-*a*]-isochinolin (32)

Die Reaktion wird nach der allgemeinen Reaktionsvorschrift durchgeführt. Es werden folgende Reagenzien verwendet:

1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-1-carbonitril **31** (62 mg, 0.35 mmol) in THF (2.5 mL), KHMDS (78 mg, 0.39 mmol) in THF (0.4 mL), Chalcon (79 mg, 0. mmol) in THF (0.4 mL), Ethanol (1.3 mL), Essigsäure (0.12 mL), NaCNBH₃ (65 mg, 1.64 mmol), Ethanolamin (0.33 mL).

Man erhält ein gelb-orangefarbenes Öl (121 mg). Zur Zersetzung von stabilen Bor-Komplexen wird ein Teil des Rohproduktes (63 mg) in THF (1 mL) gelöst und mit gesättigter Zitronensäurelösung (0.5 mL) versetzt. Man lässt 10 Tage bei Raumtemperatur rühren. Dann wird mit konz. Natronlauge auf pH = 14 eingestellt und zweimal mit 1N Natronlauge ausgeschüttelt. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit Ethylacetat reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösemittel befreit. Die erhaltene Substanz (57 mg) enthält noch Verunreinigungen. Ein Teil (26 mg) wird durch semipräparative HPLC (Luna C18(2), 10μ 250 x 21.20 mm (Firma Phenomenex), 90:10 Acetonitril:Wasser isokratisch, Fluss: 20 mL/min) aufgereinigt.

Ausbeute: 10 mg (0.03 mmol, 37%), farbloses Öl, $t_R = 9.15$ min (Luna 5μ C18(2), 250 x 4.6 mm (Firma Phenomenex), 90:10 Acetonitril:Wasser isokratisch, Fluss: 1mL/min).

C₂₄H₂₃N (325.45 g/mol).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.39 – 7.50 (m, 5H, Aryl), 7.31 – 7.39 (m, 2H, Aryl), 7.13 (mc, 2H, Aryl), 6.93 – 7.08 (m, 3H, Aryl), 6.84 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz, Aryl), 6.71 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, Aryl), 3.87 (d, 1H, $J = 6.7$ Hz, H-10b), 3.73 – 3.83 (m, 1H, H-1), 3.46 (t, 1H, $J = 8.5$ Hz, H-3), 3.07 – 3.28 (m, 2H, H-5a, H-6a), 2.98 (ddd, 1H, $J = 13.2, 9.5, 8.5$ Hz, H-2a), 2.76 (dd, 1H, $J = 15.4, 3.7$ Hz, H-6b), 2.23 – 2.37 (m, 1H, H-5b), 1.84 (ddd, $J = 13.2, 8.5, 3.9$ Hz, 1H, H-2b).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 145.6, 142.6, 136.5, 135.4 (q-C), 129.1 (2C), 128.4 (2C), 128.2 (1C), 127.8 (2C), 127.7 (2C), 127.1 (1C), 126.8 (1C), 125.4 (1C), 125.3 (1C), 125.0 (1C), 69.3, 69.2 (C-3, C-10b), 47.8 (C-5), 45.2 (C-2), 44.5 (C-1), 30.3 (C-6).

ESI-MS: $m/z = 326.2$ [M+H]⁺ (100%).

HRMS: Berechnet für [M+H]⁺: $m/z = 326.1909$, gef.: 326.1908.

5.9 Darstellung der Lamellarin-Analoga

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Pyrrole

Zu einer Lösung des α -Aminonitrils **27** (0.91 mmol) in absolutem THF (8.3 mL) wird unter Rühren und Schutzatmosphäre eine frisch hergestellte Lösung von KHMDS (1.0 mmol, 1.1 Äq.) in absolutem THF (0.8 mL) bei einer Temperatur von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gegeben. Nach 1 bis 3 min wird eine Lösung der α,β -ungesättigten Carbonylverbindung (1.0 mmol, 1.1 Äq.) in absolutem THF (0.8 mL) zugefügt und die Mischung 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Zum Abbruch der Reaktion gibt man eine Mischung aus Ethanol (3.7 mL, 60 Äq.) und Essigsäure (0.31 mL, 6 Äq.) zu. Das Kältebad wird entfernt und die Mischung 30 min unter Rückfluss erhitzt. Es wird mit Ethylacetat aufgenommen und dreimal mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 und Entfernung des Lösemittels erhält man das Rohprodukt, das durch Flash-Chromatographie gereinigt wird.

8,9-Dimethoxy-1,3-diphenyl-5,6-dihydro-pyrrolo[2,1a]-isochinolin (**33a**)

Die Reaktion wird analog der Vorschrift zur Darstellung der Pyrrole durchgeführt. Verwendete Reagenzien:

1-Cyano-1,2,3,4-tetrahydro-7,8-dimethoxy-isochinolin **27** (219 mg, 1.00 mmol) in THF (9.2 mL), KHMDS (215 mg, 1.10 mmol) in THF (0.8 mL), Chalcon (230 mg, 1.10 mmol) in THF (0.8 mL), Ethanol (3.8 mL), Essigsäure (0.34 mL). Die Reaktion liefert einen hellbraunen Feststoff (367 mg). Reinigung eines Teils des Rohproduktes (233 mg) durch Flash-Chromatographie (CH_2Cl_2 , Aluminiumoxid) liefert das reine Pyrrol als amorphen farblosen Feststoff (43 mg, 0.18 mmol, 18 %). Die Reinigung des Rohproduktes wird an Kieselgel wiederholt (64 mg Rohprodukt, 11:1 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtNMe_2).

Ausbeute: 46 mg (0.12 mmol, 69%), farbloser, amorpher Feststoff, $R_f = 0.13$ (10:1 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtNMe_2), Schmp. = $162\text{ }^{\circ}\text{C}$.

$\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (381.47 g/mol). Ber.: C 81.86% H 6.08% N 3.67%

Gef.: C 81.88% H 6.04% N 3.67%.

$^1\text{H-NMR}$, COSY, HMQC, HMBC, NOESY (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.55 - 7.59$ (m, 2H, Phenyl), 7.46 (s, 2H, Phenyl), 7.43 - 7.46 (m, 2H, Phenyl), 7.31 - 7.43 (m, 3H, Phenyl), 7.28 (mc, 1H, Phenyl), 6.92 (s, 1H, H-10), 6.74 (s, 1H, H-7), 6.39 (s, 1H, H-2), 4.13 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz, H-5a, H-5b), 3.89 (s, 3H, OCH_3 (an C-8)), 3.46 (s, 3H, OCH_3 (an C-9)), 2.99 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz, H-6a, H-6b) ppm.

^{13}C -NMR, HMQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 147.3$ (C-9), 147.0 (C-8), 137.4 (C-1' oder C-1''), 133.1 (C-3), 132.6 (C-1' oder C-1''), 129.3 (2C), 128.7 (2C), 128.5 (2C), 128.3 (2C), 126.9 (C-4'), 126.2 (C-4''), 126.0 (C-10b), 124.7 (C-6a), 122.6 (C-10a), 121.4 (C-1), 110.8 (C-7), 110.6 (C-2), 108.0 (C-10), 55.9 (OCH_3 (an C-8)), 55.3 (OCH_3 (an C-9)), 42.6 (C-5), 29.8 (C-6) ppm.

IR (KBr-Pressling): $\nu = 1602, 1508, 1488, 1286, 1233, 1214, 1137, 801, 763, 702 \text{ cm}^{-1}$.

FD-MS: $m/z = 381.0$ $[\text{M}]^+$ (100%).

8,9-Dimethoxy-1-(2-chlorphenyl)-3-(4-fluorphenyl)-5,6-dihydro-pyrrolo[2,1a]-isochinolin (33b)

Die Reaktion wurde analog der Vorschrift zur Darstellung der Pyrrole durchgeführt. Verwendete Reagenzien:

1-Cyano-1,2,3,4-tetrahydro-7,8-dimethoxy-isochinolin **27** (199 mg, 0.91 mmol) in THF (8.3 mL), KHMDS (200 mg, 1.00 mmol) in THF (0.8 mL), 2-Chlor-4'-fluorchalcon (262 mg, 1.00 mmol) in THF (0.8 mL), Ethanol (3.7 mL), Essigsäure (0.31 mL). Die Reaktion liefert einen hellbraunen Feststoff (352 mg). Ein Teil des Rohproduktes (143 mg) wird durch Flash-Chromatographie (5:1 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtNMe₂) gereinigt.

Ausbeute: 60 mg (0.14 mmol, 37 %), farbloser, amorpher Feststoff, $R_f = 0.25$ (10:1 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtNMe₂), Schmp. = 199 °C.

$\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{ClFNO}_2$ (433.90 g/mol)	Ber.:	C 71.97%	H 4.88%	N 3.23%
	Gef.:	C 71.93%	H 4.91%	N 3.32%

^1H -NMR, HMQC, HMBC (400 MHz, CDCl_3) : $\delta = 7.48$ (mc, 2H, o-ClPh), 7.42 (mc, 2H, H-2'',6''), 7.23 – 7.31 (m, 2H, o-ClPh), 7.13 (pseudo-t, 2H, $J \approx 8.7$ Hz, H-3'',5''), 6.71 (s, 1H, H-7), 6.51 (s, 1H, H-10), 6.33 (s, 1H, H-2), 4.12 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz, H-5a, H-5b), 3.87 (s, 3H, OMe(C-9)), 3.38 (s, 3H, OMe(C-8)), 3.00 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz, H-6a, H-6b) ppm.

^{13}C -NMR, HMQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 161.9$ ($^1J_{\text{C,F}} = 247.2$ Hz, C-4''), 147.5 (C-9), 147.0 (C-8), 136.5 (C-2'), 134.3 (C-1'), 132.8 (o-ClPh), 131.6 (C-1), 130.3 ($^3J_{\text{C,F}} = 7.7$ Hz, C-2'',6''), 129.7 (o-ClPh), 128.7 ($^4J_{\text{C,F}} = 3.6$ Hz, C-1''), 128.1 (o-ClPh), 127.0 (C-3), 126.7 (o-ClPh), 124.1 (C-6a), 122.6 (C-10b), 117.8 (C-10a), 115.4 ($^2J_{\text{C,F}} = 21.5$ Hz, C-3'',5''), 111.1 (C-2), 110.8 (C-7), 107.2 (C-10), 55.9 (OMe(C-8)), 55.2 (OMe(C-9)), 42.3 (C-5), 29.6 (C-6) ppm.

IR (KBr-Pressling): $\nu = 2934, 2363, 1508, 1239, 1214, 1141, 1030, 800, 768 \text{ cm}^{-1}$.

FD-MS: $m/z = 432.9$ $[\text{M}]^+$ (100%).

5.10 Darstellung von polycyclischen Pyrrolidinen aus α -(Alkylidenamino)-nitrilen

Darstellung der α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen

2-Benzylidencyclopentan-1-on (35)^[156]

Verbindung **35** wird nach der Vorschrift von Suarez aus Cyclopentenon (10.9 g, 130 mmol), Benzaldehyd (6.62 g, 62 mmol) und NaOH (7.17g, 179 mmol) in Wasser (864 mL) hergestellt. Der erhaltene Feststoff wird durch Flash-Chromatographie gereinigt (Petrolether : *tert*-Butyl-ethylether 14:1; Das Produkt zersetzt sich beim Umkristallisieren).

Ausbeute: 7.2 g (42 mmol, 67 %), Ausbeute (Lit.)^[156]: 70%, gelber, kristalliner Feststoff, $R_f = 0.25$ (10:1 Cyclohexan : Ethylacetat), Schmp. = 66 °C, Schmp. (Lit.)^[156] = 69 – 70 °C.

$C_{12}H_{12}O$ (172.22 g/mol).

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.64 - 7.30$ (m, 5H, Phenyl), 4.77 (s (br), 1H, H-1'), 2.98 (dt, 2H, $J = 7.2, 2.7$ Hz, H-5a,b), 2.41 (t, 2H, $J = 7.9$ Hz, H-3a,b), 2.03 (m, 2H, H-4a,b) ppm.

2-(4-Chlorbenzyliden)-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-naphthalin-1-on (37)^[157]

Zu einer Lösung von 6-Methoxytetralon (5 g, 28.4 mmol) und 4-Chlorbenzaldehyd (4 g, 28.4 mmol) in Ethanol (40 mL) wird KOH (0.15 g in 1 mL Wasser) gegeben. Man lässt bis zum vollständigen Umsatz rühren (DC-Kontrolle) und neutralisiert mit Essigsäure. Zum Ausfällen der Substanz wird Wasser zur Reaktionslösung gegeben. Das ausgefallen Produkt wird abgesaugt und mit Methanol gewaschen.

Ausbeute: (3.9 g, 13.1 mmol, 46%), Ausbeute (Lit.)^[157]: keine Angabe, farblose Kristalle, Schmp. = 123 °C, Schmp. (Lit.)^[157] = 137 °C.

$C_{18}H_{15}ClO_2$ (298.76 g/mol).

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.10$ (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, H-8), 7.75 (s, 1H, H-1''), 7.36 (mc, 4H, H-2',6', H-3',5'), 6.87 (dd, 1H, $J = 8.7, 2.3$ Hz, H-7), 6.70 (d, $J = 2.3$ Hz, H-5), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.06 (t, 2H, $J = 5.9$ Hz, H-3a,b), 2.95 – 2.87 (m, 2H, H-4a,b) ppm.

Darstellung von polycyclischen Pyrrolidinen aus Aminonitrilen

1-Methyl-2-(2-naphthylmethyl)-octahydroisindol (36)

Die Darstellung wird analog der allgemeinen Vorschrift zur Darstellung von Pyrrolidinen aus α -(Alkylidenamino)-nitrilen durchgeführt. Verwendete Reagenzien:

(2-Naphthylmethylenamino)-acetonitril **14b** (293 mg, 1.51 mmol) in absolutem THF (5.5 mL), DBU (248 μ L, 1.66 mmol) in THF (1.5 mL), 1-Acetyl-1-cyclohexen **34** (213 μ L, 1.66 mmol), Ethanol (5.7 mL), Essigsäure (0.52 mL) und NaBH₃CN (388 mg, 6.17 mmol). Das Produkt lässt sich vollständig mit 1N Salzsäure extrahieren. Nach Alkalifizierung und Extraktion mit CH₂Cl₂ erhält man ein hellgelbes Öl (314 mg). Ein Teil des Rohproduktes (146 mg) wird mittels Flash-Chromatographie gereinigt (1:10 Methyl-Isopropylether : Petrolether + 1% EtNMe₂).

Ausbeute: 98 mg (0.35 mmol, 50%), farbloses Öl, R_f = 0.27 (10:1 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtNMe₂).

C₂₀H₂₅N (279.42 g/mol).

¹H-NMR, COSY, HMQC (400 MHz, CDCl₃): δ =: 7.87 – 7.78 (m, 3H, H-4', H-5', H-8'), 7.76 (s (br), 1H, H-1'), 7.52 (dd, 1H, J = 8.4, 1.5 Hz, H-3'), 7.49 – 7.41 (m, 2H, H-6', H-7'), 4.15 (d, 1H, J = 13.6 Hz, H1''a), 3.52 (d, 1H, J = 13.6 Hz, H-1''b), 2.96 – 2.86 (m, 2H, H-3a, H-1), 2.45 (t, 1H, J = 9.9 Hz, H-3-a), 2.27 (mc, 1H, H-3b), 1.82 (dt, 1H, J = 11.1, 5.4 Hz, H-7-a), 1.71 (mc, 1H, H-6a), 1.65 – 1.57 (m, 1H, H-5a), 1.54 – 1.39 (m, 3H, H-4a/b, H-5b), 1.45 – 1.38 (m, 1H, H-7a), 1.38 – 1.25 (m, 1H, H-7b), 1.20 – 1.10 (m, 4H, H-6b, CH₃), in diesem Multiplett enthalten: 1.12 (d, 1H, J = 6.3 Hz, CH₃) ppm.

¹³C-NMR, HMQC (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 138.3 (C-2'), 133.4, 132.6 (C-4a', C-8a'), 127.7 (C-3', C-5', C-8'), 127.3, 126.7 (C-1', C-4'), 125.8, 125.3 (C-6', C-7'), 63.7 (C-1), 58.5 (C-1''), 55.4 (C-3), 42.6 (C-7a), 35.6 (C-3a), 25.8 (C-4), 24.7 (C-6), 22.9 (C-5), 21.0 (C-7), 14.9 (CH₃) ppm.

IR (Film): ν = 2926, 2851, 1602, 1509, 1449, 1379, 1320, 854, 821, 743 cm⁻¹.

ESI-MS: m/z = 280.2 [M+H]⁺ (100%).

HRMS: Berechnet für [M+H]⁺: m/z = 280.2065, gef.: 280.2057.

4-(4-Chlorphenyl)-6-methoxy-2-(naphthalin-2-yl)-1-oxo-3,4-dihydro-1H-spiro-[naphthalin-2,3-pyrrolidin]-5-carbonitril (38)

Verbindung **38** wird nach der allgemeinen Vorschrift zur Darstellung von Pyrrolidinen aus α -(Alkylidenamino)-nitrilen hergestellt. Verwendete Reagenzien:

(2-Naphthylmethylidenamino)-acetonitril **14b** (221 mg, 1.14 mmol) in absolutem THF (4.0 mL), DBU (187 μ L, 1.25 mmol) in THF (0.5 mL), 2-(4-chlor-benzyliden)-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-naphthalin-1-on **37** (374 mg, 1.25 mmol), Ethanol (4.3 mL), Essigsäure (0.39 mL) und NaBH₃CN (286 mg, 4.55 mmol). Die Reaktionslösung wird nicht sauer extrahiert. Es wird stattdessen mit 1N Natronlauge ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel i. Vak. entfernt. Man erhält einen braunen, amorphen Feststoff (607 mg). Ein Teil des Rohprodukts (587 mg) wird mittels Flash-Chromatographie gereinigt (4:1 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtNMe₂).

Ausbeute: 273 mg (0.56 mmol, 49%), amorpher, gelber Feststoff, R_f = 0.25 (5:1 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtNMe₂).

C₃₁H₂₅ClN₂O₂ (493.00 g/mol).

¹H-NMR, COSY, HMQC (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.80 – 7.75 (m, 1H, Naph), 7.67 – 7.56 (m, 3H, Naph, H-2'',6''), 7.44 – 7.33 (m, 5H, Naph), 7.25 (d, 1H, J = 8.8 Hz, H-8), 7.13 (d (br), 1H, J = 8.5 Hz, H-3'',5''), 6.76 (d, 1H, J = 2.3 Hz, H-5), 6.60 (dd, 1H, J = 8.8, 2.3 Hz, H-7), 4.96 (d, 2H, J = 10.8 Hz, H-5') in diesem Signal enthalten: 4.94 (s, 1H, H-2'), 4.67 (d, 1H, J = 10.8 Hz, H-4'), 4.45 (s (br), 1H, NH), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.50 (ddd, 1H, J = 17.4, 13.2, 4.5 Hz, H-4a), 2.94 (dd, 1H, J = 17.4, 2.3 Hz, H-4b), 2.21 (d (br), 1H, J = 13 Hz, H-3a), 1.47 (dt, 1H, J = 13.2, 4.5 Hz, H-3b) ppm.

¹³C-NMR, HMQC (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 193.6 (C=O), 162.9 (C-6), 145.0, 139.1, 133.6, 132.2, 132.1, 132.0 (C-4a, C-8a, C-1'',C-4'', C-1''', C-4a''', C-8a'''), 131.0 (C-2'',6''), 129.1 (C-8), 128.2 (C-3'',5''), 127.4 (1C), 127.2 (1C), 126.4 (1C), 126.2 (1C), 125.8 (1C), 125.7 (1C), 125.5 (1C), 121.2 (CN), 113.2 (C-7), 112.0 (C-5), 65.9 (C-2'), 60.4 (C-5'), 55.3 (OCH₃), 51.9 (C-4'), 49.3 (C-5'), 28.2 (C-3), 24.5 (C-4) ppm.

IR (KBr-Pressling): ν = 2932, 2365, 1668, 1600, 1494, 1340, 1257, 1232, 1093, 1031, 824 cm⁻¹.

FD-MS: m/z = 492.2 [M]⁺ (100%), 465.2 [M – CN]⁺ (37%).

1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-5-ethyl-2-phenylpyrrolidin (17j) (Alternative Vorschrift)

(3,4-Dimethoxybenzylidenamino)-phenylacetonitril **14d** (68 mg, 0.24 mmol) wird in einer Mischung aus THF (2 mL) und Methanol (1 mL) gelöst. Bei Raumtemperatur wird DBU (38.8 μ l, 0.26 mmol) in THF (0.5 mL) und Ethylvinylketon (25.9 μ L, 0.26 mmol) in THF (0.5 mL) zugegeben. Nach 30 h werden Essigsäure (0.08 mL) und NaBH₃CN (60 mg, 0.96 mmol) zugegeben.

Extraktive Aufarbeitung (1N HCl) liefert eine 2.5:1 Mischung aus cis- und trans-**17j**.

Ausbeute: 34 mg (0.10 mmol, 45%), hellgelbes Öl.

C₂₁H₂₇NO₂ (325.44 g/mol).

Analytische Daten siehe **17j** (siehe Kapitel 5.6)

5.11 Darstellung von Cyanopyrrolinen

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Cyanopyrrolinen

In einem Kolben wird Chalcon (1 Äq.) und fein gepulvertes Aminoacetonitrilhydrochlorid (1.5 Äq.) in Pyridin (0.22 mL/mmol) suspendiert. Die Reaktion wird unter Rückfluss erhitzt, bis vollständiger Umsatz erreicht wird. Falls nach 12 h noch Chalcon dünnschichtchromatographisch nachgewiesen werden kann, wird nochmals Aminoacetonitrilhydrochlorid (0.5 Äq.) zugegeben. Dies wird so lange wiederholt, bis das Chalcon vollständig umgesetzt ist. Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung wird filtriert und der Rückstand mit Ethylacetat und gesättigter NaHCO₃-Lösung aufgenommen und dreimal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung ausgeschüttelt. Die wässrigen Phasen werden mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organische Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösemittel wird i. Vak. entfernt und die Produkte werden durch Flash-Chromatographie gereinigt.

3,5-Diphenyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-carbonitril (39a)

Die Reaktion wird nach einer abgewandelten Vorschrift zur Darstellung der Cyanopyrroline durchgeführt. Aminoacetonitrilhydrochlorid (3.97 g, 42.9 mmol) und Chalcon (8.11 g, 38.9 mmol) werden in einem Gemisch aus Pyridin (78 mL) und Wasser (7.8 mL) fast vollständig gelöst. Das Azeotrop aus Pyridin und Wasser wird während der Reaktion abdestilliert. Da die Reaktion nach 7 h nicht vollständig ist, wird Aminoacetonitrilhydrochlorid (2.45 g, 26.5 mmol) und Pyridin (30 mL) zugegeben und unter Rückfluss erhitzt. Nach 12 h wird nochmals Aminoacetonitrilhydrochlorid (825 mg, 8.9 mmol) zugefügt. Die Aufarbeitung erfolgt analog der allgemeinen Vorschrift. Man erhält ein schwarzes Öl (10.63 g). Ein Teil des Rohproduktes (8.14 g) wird durch Flash-Chromatographie gereinigt (10:1 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtNMe₂, Aluminiumoxid).

Ausbeute (trans): 3.55 g (14.4 mmol, 48%), Ausbeute (cis): 0.69 g (2.8 mmol, 9%).

C ₁₇ H ₁₄ N ₂ (246.31 g/mol)	Ber.:	C 82.90%	H 5.73%	N 11.37%
	Gef.:	C 82.22%	H 5.71%	N 10.90%.

trans-39a

Rotbraunes Öl, R_f = 0.15 (10:1 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtNMe₂).

¹H-NMR, COSY, HMBC (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.89 – 7.93 (m, 2H, Phenyl), 7.54 (mc, 1H, Phenyl), 7.50 – 7.45 (m, 2H, Phenyl), 7.40 – 7.35 (m, 2H, Phenyl), 7.34 – 7.26 (m, 3H, Phenyl), 4.94 (td, 1H, J_d = 7.2 Hz, J_t = 1.9 Hz, H-2), 3.94 (td, 1H, J_d = 9.5 Hz, J_t = 7.2 Hz, H-3), 3.69 (ddd, 1H, J = 17.3, 9.5, 1.9 Hz, H-4a), 3.27 (ddd, 1H, J = 17.3, 7.6, 1.9 Hz, H-4b) ppm.

Einstrahlung auf 4.94 ppm (H-2) verstärkt die Signale 7.27 ppm (Phenyl, 1.2 %), 3.94 ppm (H-3, 0.7 %) und 3.27 (H-4b, 0.3%).

^{13}C -NMR, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 176.7$ (C=N), 140.1, 132.6 (C-1', C-1''), 131.9 (1C), 129.2 (2C), 128.7 (2C), 128.1 (2C), 127.8 (1C), 126.7 (2C, Phenyl), 119.2 (CN), 68.9 (C-2), 48.8 (C-3), 43.7 (C-4) ppm.

IR (Film): $\nu = 3062, 3030, 2244, 1611, 1576, 1496, 1449, 1346, 1028, 761, 693 \text{ cm}^{-1}$.

FD-MS: $m/z = 246.1$ [M] $^+$ (100%).

cis-39a

Rotbrauner, amorpher Feststoff, Schmp.: 102 – 105 °C, $R_f = 0.05$ (10:1 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtNMe₂).

^1H -NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.96 - 7.91$ (m, 2H, Phenyl), 7.54 (mc, 1H, Phenyl), 7.51 – 7.46 (m, 2H, Phenyl), 7.40 – 7.24 (m, 5H, Phenyl), 5.33 (dt, 1H, $J_d = 8.5 \text{ Hz}$, $J_t = 1.2 \text{ Hz}$, H-2), 3.96 (dt, 1H, $J_t = 8.5 \text{ Hz}$, $J_d = 6.4 \text{ Hz}$, H-3), 3.52 (ddd, 1H, $J = 17.3, 8.5, 1.5 \text{ Hz}$, H-4a), 3.43 (ddd, 1H, $J = 17.3, 6.4, 1.5 \text{ Hz}$, H-4b) ppm.

Einstrahlung auf 5.33 ppm (H-2) verstärkt die Signale 7.24 ppm (Phenyl, 0.7 %) und 3.96 ppm (H-3, 3.2 %).

^{13}C -NMR, DEPT (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.7$ (C=N), 138.6, 132.7 (C-1', C-1''), 131.9 (1C), 128.9 (2C), 128.8 (2C), 128.1 (2C), 128.0 (1C), 127.5 (2C, Phenyl), 117.0 (CN), 67.3 (C-2), 46.1 (C-3), 42.4 (C-4) ppm.

IR (Film): $\nu = 3062, 2246, 1665, 1607, 1576, 1496, 1449, 1346, 762, 694 \text{ cm}^{-1}$.

FD-MS: $m/z = 246.1$ [M] $^+$ (100%).

5-Methyl-3-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-carbonitril (39b)

Die Reaktion wird nach der allgemeinen Vorschrift zur Darstellung der Cyanopyrrolone durchgeführt.

Verwendete Reagenzien:

Aminoacetonitrilhydrochlorid (494 mg, 5.34 mmol), Benzylidenacetophenon (854 mg, 5.84 mmol), Pyridin (24 mL), Reaktionszeit: 4 h. Man erhält ein schwarzes Öl (977 mg). Ein Teil des Rohproduktes (706 mg) wird durch Flash-Chromatographie gereinigt (10:1 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtNMe₂, Aluminiumoxid).

Ausbeute (trans): (208 mg, 1.13 mmol, 29%), Ausbeute (cis): (68 mg, 0.37 mmol, 10%), Ausbeute (7:2 cis:trans): (30 mg, 0.16 mmol, 4%), Gesamtausbeute: 43%.

C₁₂H₁₂N₂ (184.24 g/mol).

trans-39b

Rötlicher, amorpher Feststoff, R_f = 0.50 (5:4:1 Chloroform : Cyclohexan : Diethylamin).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.41 – 7.27 (m, 3H, Phenyl), 7.24 – 7.16 (m, 2H, Phenyl), 4.69 (mc, 1H, H-2), 3.80 (td, 1H, *J* = 9.3, 7.4 Hz, H-3), 3.22 (mc, 1H, H-4a), 2.82 (dd, 1H, *J* = 17.7, 7.4 Hz, H-4b), 2.18 (d, 3H, *J* = 1.3 Hz, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 179.8 (C=N), 140.2 (C-1'), 129.2, 127.7, 126.6 (Phenyl), 119.3 (CN), 68.8 (C-2), 49.1, 47.5 (C-3, C-4), 19.8 (CH₃) ppm.

IR (Film): ν = 2921, 2243, 1714, 1642, 1495, 1456, 1430, 1381, 1318, 1021, 759, 701 cm⁻¹

ESI-MS: *m/z* = 282.3 (10%), 185.1 [M+H]⁺ (100%), 90.2 (22%).

cis-39b

Rotes Öl, R_f = 0.39 (5:4:1 Chloroform : Cyclohexan : Diethylamin).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.40 – 7.26 (m, 3H, Phenyl), 7.22 – 7.16 (m, 2H, Phenyl), 5.07 (ddd, 1H, *J* = 8.4, 2.8, 1.2 Hz, H-2), 3.79 (dd, 1H, *J* = 15.8, 8.4 Hz, H-3), 2.99 (m, 2H, H-4a, H-4b), 2.20 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 180.8 (C=N), 138.3 (C-1'), 129.1, 127.9, 127.4 (Phenyl), 116.9 (CN), 67.0 (C-2), 46.4, 45.9 (C-3, C-4), 20.0 (CH₃) ppm.

IR (Film): ν = 2924, 2244, 1708, 1641, 1495, 1455, 1429, 1381, 912, 760, 733, 700 cm⁻¹.

ESI-MS: *m/z* = 282.3 (12%), 185.1 [M+H]⁺ (100%), 90.2 (12%).

5-(4-Fluorphenyl)-3-(4-Methoxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-carbonitril (39c)

Die Reaktion wird nach der allgemeinen Vorschrift zur Darstellung der Cyanopyrrolone durchgeführt.

Verwendete Reagenzien:

Aminoacetonitrilhydrochlorid (108 mg, 1.17 mmol), 4-Methoxy-4'-Fluorchalcon (197 mg, 0.77 mmol), Pyridin (3.2 mL). Da die Reaktion nach 19 h nicht vollständig ist, wird Aminoacetonitrilhydrochlorid (36 mg, 0.39 mmol) zugegeben und weiter unter Rückfluss erhitzt. Nach 21 h Reaktionszeit wird der Ansatz analog der allgemeinen Vorschrift aufgearbeitet. Man erhält ein schwarzes Öl (237 mg). Reinigung des Produktes erfolgt durch Flash-Chromatographie (10:1 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtNMe₂).

Ausbeute (trans): 95 mg (0.32 mmol, 42 %), Ausbeute (cis): 26 mg (0.09 mmol, 11%).

$C_{18}H_{15}FN_2O$ (294.32 g/mol).

trans-39c

Gelbes Öl, $R_f = 0.20$ (10:1 Cyclohexan : Ethylacetat).

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.87 - 7.94$ (mc, 2H, Phenyl), 7.11 – 7.21 (m, 4H, Phenyl), 6.87 – 6.92 (mc, 2H, Phenyl), 4.86 (td, 1H, $J_d = 7.4$ Hz, $J_t = 1.9$ Hz, H-2), 3.90 (td, 1H, $J_d = 9.4$, $J_t = 7.4$ Hz, H-3), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.63 (ddd, 1H, $J = 17.3, 9.4, 1.9$ Hz, H-4a), 3.19 (ddd, 1H, $J = 17.3, 7.4, 1.9$ Hz, H-4b) ppm.

^{13}C -NMR (75.6 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 175.4$ (C-5), 166.5 ($^1J_{C,F} = 253.7$ Hz, C-4''), 159.1 (C-4'), 131.8 (C-1'), 130.4 ($^3J_{C,F} = 8.8$ Hz, C-2'', 6''), 129.1 ($^4J_{C,F} = 3.2$ Hz, C-1''), 127.7 (C-2', 6'), 119.2 (CN), 115.8 ($^2J_{C,F} = 21.9$ Hz, C-3'', 5''), 114.5 (C-3', 5'), 69.0 (C-2), 55.3 (OCH_3), 48.3 (C-3), 43.7 (C-4) ppm.

IR (Film): $\nu = 3005, 2936, 2838, 2245, 1603, 1513, 1253, 1034, 838$ cm^{-1} .

ESI-MS: $m/z = 336.1$ $[M+H+MeCN]^+$ (7%), 268.0 $[M - CN]^+$ (32%), 295.1 $[M+H]^+$ (100%).

HRMS: Berechnet für $[M+H]^+$: $m/z = 295.1247$, gef.: 295.1240.

cis-39c

Gelbes Öl, $R_f = 0.06$ (10:1 Cyclohexan : Ethylacetat).

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.02$ (mc, 2H, Phenyl), 7.36 (mc, 2H, Phenyl), 7.18 (mc, 2H, Phenyl), 6.91 (mc, 2H, Phenyl), 5.60 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, H-2), 3.98 (dt, 1H, $J_d = 8.3$ Hz, $J_t = 6.3$, H-3), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 3.32 – 3.58 (m, 2H, H-4a,b) ppm.

^{13}C -NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 176.6$ (C-5), 164.3 ($^1J_{C,F} = 249.7$ Hz, C-4''), 158.6 (C-4'), 131.7 (C-1'), 130.8 ($^3J_{C,F} = 9.0$ Hz, C-2'', 6''), 129.6 ($^4J_{C,F} = 3.0$ Hz, C-1''), 128.8 (C-2', 6'), 118.2 (CN), 116.0 ($^2J_{C,F} = 21.9$ Hz, C-3'', 5''), 114.0 (C-3', 5'), 66.9 (C-2), 55.1 (OCH_3), 44.5 (C-3), 41.9 (C-4) ppm.

ESI-MS: $m/z = 317.1$ $[M+K]^+$ (20%), 295.1 $[M+H]^+$ (20%), 273.2 (100%).

HRMS: Berechnet für $[M+H]^+$: $m/z = 295.1247$, gef.: 295.1238.

5-Phenyl-3-(4-Cyanophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-carbonitril (39d)

Die Reaktion wird nach der allgemeinen Vorschrift zur Darstellung der Cyanopyrroline durchgeführt.

Verwendete Reagenzien:

Aminoacetonitrilhydrochlorid (166 mg, 1.82 mmol), 4-Cyano-chalcon (205 mg, 0.88 mmol), Pyridin (3.2 mL). Nach 17 h Reaktionszeit wird der Ansatz analog der allgemeinen Vorschrift aufgearbeitet.

Man erhält ein schwarzes Öl (245 mg). Reinigung des Produktes erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (10:1 Cyclohexan : Ethylacetat).

Ausbeute (trans): 95mg (0.35 mmol, 40 %), Ausbeute (cis): 32 mg (0.118 mmol, 13%).

$C_{18}H_{13}N_3$ (271.32 g/mol).

trans-**39d**

Fluoreszent gelbes Öl, $R_f = 0.24$ (10:1 Cyclohexan : Ethylacetat).

1H -NMR (300 MHz, DMSO): $\delta = 7.84 - 7.86$ (m, 2H, Phenyl), $7.65 - 7.70$ (m, 2H, Phenyl), $7.44 - 7.59$ (m, 3H, Phenyl), $7.37 - 7.42$ (m, 2H, Phenyl), 4.92 (td, 1H, $J_d = 7.0$ Hz, $J_t = 1.7$, H-2), 4.00 (td, 1H, $J_d = 9.5$ Hz, $J_t = 7.0$, H-3), 3.74 (ddd, 1H, $J = 17.4, 9.5, 1.7$ Hz, H-4a), 3.25 (ddd, 1H, $J = 17.4, 7.4, 1.7$ Hz, H-4b) ppm.

^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMSO): $\delta = 176.4$ (C-5), 145.3 (C-1'), 133.0 (C-3',5'), 132.2 (C-4'', C-1''), 128.8 (2-C), 128.2 (2-C), 127.6 (2-C), 118.2 (CN), 111.9 (C-4'), 68.5 (C-2), 48.7 (C-3), 43.5 (C-4) ppm.

IR (Film): $\nu = 3068, 2926, 2360, 2341, 2254, 2232, 1612, 1345, 1074, 909$ cm^{-1} .

ESI-MS: $m/z = 543.3$ $[2M+H]^+$ (7%), 313.1 $[M+H+MeCN]^+$ (11%), 272.1 $[M+H]^+$ (62%), 245.1 $[M - CN]^+$ (100%).

HRMS: Berechnet für $[M+H]^+$: $m/z = 272.1188$, gef.: 272.1180 .

cis-**39d**

Gelbes Öl, $R_f = 0.09$ (10:1 Cyclohexan : Ethylacetat).

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.89 - 7.95$ (m, 2H, Phenyl), $7.61 - 7.68$ (m, 2H, Phenyl), $7.45 - 7.60$ (m, 3H, Phenyl), $7.32 - 7.39$ (m, 2H, Phenyl), 5.36 (td, 1H, $J_d = 8.5$ Hz, $J_t = 1.5$, H-2), 4.02 (dt, 1H, $J = 5.7, 8.5$ Hz, H-3), 3.57 (ddd, 1H, $J = 17.4, 8.5, 1.5$ Hz, H-4a), 3.40 (ddd, 1H, $J = 17.4, 5.7, 1.5$ Hz, H-4b) ppm.

^{13}C -NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 177.3$ (C-5), 144.2 (C-1'), 132.7 (C-3',5'), 132.2 (C-4'', 1''), $128.8, 128.4, 128.2$ (Ph), $118.4, 116.6$ (CN), 112.0 (C-4'), 67.0 (C-2), 46.0 (C-3), 42.5 (C-4) ppm.

IR (Film): $\nu = 3156, 2927, 2360, 2341, 2254, 2232, 1611, 1345, 1062, 908$ cm^{-1} .

ESI-MS: $m/z = 272.1$ $[M+H]^+$ (24%), 245.1 $[M - CN]^+$ (100%).

HRMS: Berechnet für $[M+H]^+$: $m/z = 272.1188$, gef.: 272.1186 .

5-(4-Fluorphenyl)-3-(2-Chlorphenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-carbonitril (39e)

Die Reaktion wird nach der allgemeinen Vorschrift zur Darstellung der Cyanopyrroline durchgeführt.
Verwendete Reagenzien:

Aminoacetonitrilhydrochlorid (113 mg, 1.23 mmol), 2-Chlor-4'-Fluorchalcon (195 mg, 0.80 mmol), Pyridin (3.2 mL). Da die Reaktion nach 19 h nicht vollständig ist, wird Aminoacetonitrilhydrochlorid (40 mg, 0.43 mmol) zugegeben und weiter unter Rückfluss erhitzt. Nach weiteren 21 h Reaktionszeit wird der Ansatz analog der allgemeinen Vorschrift aufgearbeitet. Man erhält ein schwarzes Öl (231 mg). Reinigung des Produktes erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (10:1 Cyclohexan : Ethylacetat). Es gelingt nicht cis- und trans-Isomer säulenchromatographisch von einander zu trennen.

Ausbeute (trans:cis 3:1): 156 g (0.52 mmol, 66%), gelbes Öl, $R_f = 0.69$ (1:1 Cyclohexan : Ethylacetat).

$C_{17}H_{12}ClFN_2$ (298.74 g/mol).

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.85 - 7.95$ (m, 3H, Phenyl), 7.39 – 7.57 (m, 1.5H, Phenyl), 7.08 – 7.32 (m, 6H, Phenyl), 5.48 (td, 0.3H, $J = 8.7, 1.4$ Hz, H-2^c), 5.10 (td, 1H, $J = 1.6, 6.0$ Hz, H-2^t), 4.48 (q, 0.3H, $J = 8.2$ Hz, H-3^c), 4.38 (td, $J_d = 9.7$ Hz, $J_t = 6.1$ Hz, H-3^t), 3.67 (ddd, 1H, $J = 17.6, 9.7, 1.8$ Hz, H-4a^t), 3.44 (dd, 0.6H, $J = 8.1, 1.2$ Hz, H-4a,b^c), 3.27 (ddd, 1H, $J = 17.6, 6.2, 1.5$ Hz, H-4b^t) ppm.

^{13}C -NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 176.2$ (C-5^c), 175.5 (C-5^t), 163.3 ($^1J_{C,F} = 252.7$ Hz, C-4^{''}), 137.5 (C-1^t), 135.4 (C-1^c), 134.2 (C-2^c), 133.6 (C-2^t), 130.6, 130.4, 129.1 (C-3^t, C-4^t, C-5^t, C-6^t), 130.5, 130.3, 130.0, 129.3 (C-3^c, C-4^c, C-5^c, C-6^c), 128.9 ($^4J_{C,F} = 3.2$ Hz, C-1^{''}), 127.7 ($^3J_{C,F} = 7.6$ Hz, C-2^{''}, 6^{''}), 118.8 (CN), 116.1 ($^2J_{C,F} = 21.9$ Hz, C-3^{''}, 5^{''}), 67.1 (C-2^t), 65.7 (C-2^c), 45.5 (C-3^c), 42.8 (C-4^t), 42.6 (C-3^c), 40.7 (C-4^c) ppm.

IR (Film): $\nu = 3070, 2926, 2360, 2246, 1603, 1511, 1234, 1158, 1040, 840$ cm^{-1} .

ESI-MS: $m/z = 299.0$ $[M+H]^+$ (100%), 272.0 $[M - CN]^+$ (76%).

5.12 Darstellung von Pyrrolen aus Cyanopyrrolinen

2,4-Diphenylpyrrol (42)

In einem Kolben wird Chalcon (105 mg, 0.50 mmol), gelöst in Pyridin (1 mL), vorgelegt und mit fein gepulvertem Aminoacetonitrilhydrochlorid (69 mg, 0.74 mmol) versetzt. Die Suspension wird auf etwa 115 °C erhitzt und bis zum vollständigen Umsatz des Chalcons (DC Kontrolle) unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung wird NaH (25 mg, 1.04 mmol) zugegeben und erneut auf 115 °C erhitzt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktionslösung mit Ethylacetat und gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird viermal mit Ethylacetat extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. vom Lösemittel befreit. Man erhält ein braunes Öl (80 mg), das durch Flash-Chromatographie gereinigt wird (10:1 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtNMe₂).

Ausbeute: 23 mg (0.10 mmol, 21 %), farbloser, amorpher Feststoff. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Werten aus der Literatur überein.^[158]

C₁₆H₁₃N (219.28 g/mol).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.44 (s (br), 1H, NH), 7.59 (mc, 2H, Phenyl), 7.52 (mc, 2H, Phenyl), 7.39 (mc, 4H, Phenyl), 7.30 – 7.18 (m, 2H, Phenyl) 7.12 (dd, 1H, *J* = 2.4, 1.7 Hz), 6.85 (dd, 1H, *J* = 2.4, 1.7 Hz, H-3, H-5) ppm.

5.13 Darstellung von Pyrrolizidinen

1,4-Addition an Cyanopyrroline

2,3-*cis*-2-(3-Oxopentyl)-3,5-diphenyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-2-carbonitril (43)

In einem trockenen Kolben wird *trans*-3,5-Diphenyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-2-carbonitril **trans-39a** (25 mg, 0.10 mmol) in absolutem THF (0.4 mL) gelöst. Bei Raumtemperatur wird DBU (17 µL, 0.11 mmol), dann Ethylvinylketon (11 µL, 0.11 mmol) in Substanz zugegeben. Man lässt über Nacht rühren, dann wird mit Diethylether (1 mL) aufgenommen. Die Reaktionsmischung wird mit 1N Natronlauge versetzt und mit Ethylacetat aufgenommen. Die Phasen werden getrennt und zweimal mit 1N Natronlauge ausgeschüttelt. Trocknen der organischen Phase über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösemittels i. Vak. liefert das reine Produkt als ein einzelnes Diastereomer.

Ausbeute: 25 mg (0.08 mmol, 77%), farbloses Öl.

C₂₂H₂₂N₂O (330.42 g/mol).

$^1\text{H-NMR}$, COSY, HMQC (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.92 - 7.87$ (m, 2H, Phenyl), 7.56 – 7.50 (m, 1H, Phenyl), 7.50 – 7.43 (m, 2H, Phenyl), 7.43 – 7.30 (m, 5H, Phenyl), 3.61 – 3.43 (m, 3H, H-3, H-4a, H-4b), 3.10 (ddd, 1H, $J = 17.8, 10.3, 5.3$ Hz, H-2'a), 2.85 (ddd, 1H, $J = 17.8, 10.3, 5.0$ Hz, H-2'b), 2.52 (mc, 2H, H-4'a, H-4'b), 2.34 (ddd, 1H, $J = 14.0, 10.3, 5.0$ Hz, H-1'a), 2.16 (ddd, 1H, $J = 14.0, 10.3, 5.3$ Hz, H-1'b), 1.09 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz, CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$, HMQC (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 210.0$ (CO), 176.3 (C=N), 137.4, 132.8 (C-1'', C-1'''), 131.8, 128.8, 128.6, 128.1, 128.0 (Phenyl), 118.5 (CN), 78.8 (C-2), 53.5 (C-3), 42.1 (C-4), 38.2 (C-2'), 36.1 (C-4'), 33.6 (C-1'), 7.7 (CH_3) ppm.

5-Ethyl-hexahydro-1,3-diphenyl-1H-pyrrolizin (44)

Verbindung **trans-39a** (200 mg, 0.81 mmol) wird in absolutem THF (4.3 mL) gelöst. Anschließend wird DBU (0.18 mL, 1.22 mmol, 1.5 Äq.) und Ethylvinylketon (0.09 mL, 0.89 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben und der Ansatz über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird eine Mischung aus Ethanol (3.06 mL, 48.6 mmol, 60 Äq.) und Essigsäure (0.28 mL, 4.9 mmol, 6 Äq.) zugefügt. Nach Zugabe von festem NaBH_3CN (152 mg, 2.4 mmol, 3 Äq.) wird der Ansatz eine weitere Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Ethylacetat aufgenommen und dreimal mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung extrahiert. Die wässrigen Phasen werden mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organische Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösemittel wird i. Vak. entfernt. Reinigung des Produktes erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (1:1 Cyclohexan : Ethylacetat). Das Rohprodukt bzw. das gereinigte Produkt enthält noch Spuren weiterer Diastereomere (Verunreinigung < 10%).

Ausbeute: 85 mg (0.29 mmol, 36%) gelbes Öl, $R_f = 0.56$ (1:1 Cyclohexan : Ethylacetat).

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}$ (291.43 g/mol).

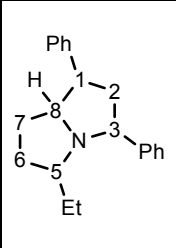
$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY, HMQC (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.15 - 7.34$ (m, 10H, Phenyl), 3.93 (dd, 1H, $J = 10.8, 5.4$ Hz, H-3), 3.75 – 3.83 (mc, 1H, H-8), 2.97 (ddd, 1H, $J = 12.5, 9.1, 5.9$ Hz, H-1), 2.73 – 2.83 (mc, 1H, H-5), 2.50 – 2.60 (m, 1H, H-2a), 2.17 (dt, 1H, $J = 12.4, 10.8$ Hz, H-2b), 1.97 – 2.11 (m, 2H, H-6a, H-7a), 1.53 – 1.73 (m, 2H, H-6b, H-7b), 1.23 – 1.36 (m, 1H, CH_{2a}), 0.97 – 1.12 (m, 1H, CH_{2b}), 0.68 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HMQC (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 145.8$ (C-1'), 142.2 (C-1''), 128.4, 128.0, 127.3, 127.0 (C-2', 6', C-2'', 6'', C-3', 5', C-3'', 5''), 126.5, 126.3 (C-4', C-4''), 73.2 (C-8), 71.3 (C-3), 69.2 (C-5), 52.6 (C-1), 47.2 (C-2), 31.5, 30.6 (C-6, C-7), 28.3 (CH_2), 10.8 (CH_3) ppm.

IR (Film): $\nu = 3054, 2961, 2306, 1685, 1422, 1265$ cm^{-1} .

ESI-MS: $m/z = 292.1 [M+H]^+$ (100%).

HRMS: Berechnet für $[M+H]^+$: $m/z = 292.2065$, gef.: 292.2052.

	NOESY-Experiment	Simulation CS Chem3D [®] [75]	Simulation CS Chem3D [®] [75]	Simulation CS Chem3D [®] [75]	Simulation CS Chem3D [®] [75]
H-1-H-7b	2.14	2.58	3.41		
H-1-H-3	2.20	2.87	3.57	3.41	4.17
H-1-H-2a	2.21	2.51	2.34		
H-3-H-5	2.11	3.2	2.49		
H-2a-H-3	2.12	2.32	2.36		
H-8-H-2b	2.28				
	NOESY-Experiment	Simulation CS Chem3D [®] [75]	Simulation CS Chem3D [®] [75]	Simulation CS Chem3D [®] [75]	Simulation CS Chem3D [®] [75]
H-1-H-7b	2.14	3.5			
H-1-H-3	2.20	3.24	3.65	3.88	3.87
H-1-H-2a	2.21	2.34			
H-3-H-5	2.11	3.49	3.34		
H-2a-H-3	2.12	2.39			

5.14 Darstellung von Pyrrolidinen aus Cyanopyrrolinen

3,5-Diphenylpyrrolidin-2-carbonitril (45)

Trans-3,5-Diphenyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-2-carbonitril **trans-39a** (199 mg, 0.81 mmol) wird in absolutem THF (8.1 mL) gelöst. Anschließend wird eine Mischung aus Ethanol (2.8 mL, 49 mmol, 60 Äq.) und Essigsäure (0.28 mL, 4.9 mmol, 6 Äq.) zugegeben. Nach Zugabe von festem NaBH₃CN (152 mg, 2.4 mmol, 3 Äq.) wird der Ansatz 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Ethylacetat aufgenommen und dreimal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung ausgeschüttelt. Die wässrigen Phasen werden mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organische Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösemittel wird i. Vak. entfernt. Reinigung des Produktes erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (10:1 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtNMe₂).

Ausbeute (2,3-*trans*-2,5-*trans*:2,3-*trans*-2,5-*cis* 10:1): 136 mg (0.55 mmol, 68 %), farbloses Öl.

C₁₇H₁₆N₂ (248.32 g/mol).

¹H-NMR, COSY, NOESY, HSQC, HMBC (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.45 – 7.47, 7.26 – 7.40 (2m, 10H, Phenyl), 4.59 (dd, 1.1H, *J* = 10.2, 6.0 Hz, H-5), 4.21 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz, H-2^b), 4.12 (d, 0.1H, *J* = 7.5 Hz, H-2^c), 3.74 (ddd, 1.1H, *J* = 9.3, 8.1, 5.2 Hz, H-3), 2.74 (ddd, 1H, *J* = 12.9, 8.1, 6.0 Hz, H-4a^t), 2.44 – 2.52 (m, 0.1H, H-4a^c), 2.30 – 2.42 (m, 1.1H, NH, H-4b^c), 1.94 (ddd, 1H, *J* = 12.9, 10.2, 9.3 Hz, H-4b^t) ppm.

¹³C-NMR NOESY, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 141.8. (C-1''^t), 141.7 (C-1''^c), 141.5 (C-1^t), 141.4 (C-1^c), 129.0, 128.6 (C-3',5^c,C-3'',5''^c), 128.9, 128.6 (C-3',5^t,C-3'',5''^t), 127.7, 127.4 (C-4^t, C-4''^t), 127.6, 127.4 (C-4^c, C-4''^c), 127.1 (C-2''^c,C-6''^c), 127.0 (C-2''^t,6''^t), 126.6 (C-2',6^c), 126.4 (C-2',6^t), 121.4 (CN), 62.5 (C-5^t), 61.5 (C-5^c), 55.5 (C-2^c), 54.8 (C-2^t), 50.3 (C-3^t), 49.3 (C-3^c), 43.1 (C-4^t), 41.9 (C-4^c) ppm.

IR (Film): ν = 3031, 2965, 2871, 2417, 2251, 1603, 1494, 1455, 1128 cm⁻¹.

FD-MS: *m/z* = 248.0 [M]⁺ (100%).

5.15 Derivatisierung der Nitrilfunktion

5-(3,5-Diphenyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-2-yl)-1*H*-tetrazol (46)

In einem Kolben mit Rückflusskühler werden *trans*-3,5-Diphenyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-2-carbonitril **trans-39a** (200 mg, 0.81 mmol), NaN₃ (105 mg, 1.62 mmol) und ZnBr₂ (90 mg, 0.41 mmol) in einer Mischung aus 2-Propanol (1.2 mL) und Wasser (2.5 mL) suspendiert und 19 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird 3N Salzsäure (0.4 mL) und Ethylacetat (2.5 mL) zugegeben und über Nacht gerührt. Am nächsten Tag wird nochmals 3N Salzsäure (1.0 mL) und Ethylacetat (4.0 mL) zugegeben um den entstandenen roten Feststoff aufzulösen. Es bilden sich zwei Phasen. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organische Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel wird i. Vak. entfernt. Man erhält einen braunen Feststoff (261 mg). Der Versuch, das Rohprodukt umzukristallisieren, schlägt fehl (Umkristallisation aus Ethylacetat mit etwas CH₂Cl₂). Daher wird das Lösemittel entfernt und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (10:1 Cyclohexan : Ethylacetat + 1% EtNMe₂) gereinigt.

Ausbeute: 168 mg (0.58 mmol, 72%), braunes Öl, R_f = 0.12 (5:4:1 Chloroform : Cyclohexan : Diethylamin).

C₁₇H₁₅N₅ (289.33 g/mol).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.74 (d, 2H, *J* = 7.3 Hz, Phenyl), 7.51 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz, Phenyl), 7.41 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, Phenyl), 7.37 – 7.26 (m, 5H, Phenyl), 5.68 (td, 1H, *J_d* = 6.1 Hz, *J_t* = 1.7 Hz, H-2), 4.21 (td, 1H, *J_d* = 9.5 Hz, *J_t* = 6.1 Hz, H-3), 3.67 (ddd, 1H, *J* = 18.0, 9.5, 1.7 Hz, H-4a), 3.35 (ddd, 1H, *J* = 18.0, 6.6, 1.3 Hz, H-4b) ppm.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 178.3 (C=N), 156.4 (q-C Tetrazol), 141.5 (C-1'), 132.3 (1C, Phenyl), 132.0 (C-1''), 129.1 (2C, Phenyl), 128.8 (2C, Phenyl), 128.2 (2C, Phenyl), 127.4 (1C, Phenyl), 127.0 (2C, Phenyl), 73.7 (C-2), 47.3, 44.9 (C-3, C-4) ppm.

IR (Film): ν = 3031, 1614, 1576, 1496, 1449, 1341, 1266, 1055, 760, 694 cm⁻¹.

FD-MS: *m/z* = 289.1 [M]⁺ (100%).

HRMS: Berechnet für [M+Na]⁺: *m/z* = 312.1225, gef.: 312.1218.

5.16 1,2-Addition an Imine

*N*¹-Phenyl-*N*²-methyl-1-(4-chlorphenyl)-2-(2-naphthyl)ethan-1,2-diamin (50)

(Methylamino)-(2-naphthyl)-acetonitril **9f** (330 mg, 1.68 mmol) wird in einem ausgeheizten Kolben unter Argon in absolutem THF (1.5 mL) gelöst und die Reaktionsmischung wird auf $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Dann wird KHMDS (369 mg, 1.85 mmol) in absolutem THF (2 mL) zugegeben. Nach ca. 3 min wird das (4-Chlorphenyl)-methylenanilin (362 mg, 1.68 mmol) in absolutem THF (1 mL) zugegeben. Man lässt innerhalb von ca. 100 min auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufwärmen und gibt dann NaCNBH_3 (422 mg, 6.72 mmol) fest zu. Nach ca. 4 min wird eine Mischung aus Ethanol (6.4 mL) und Essigsäure (0.6 mL) zugegeben. Man entfernt das Kältebad und rührt 15 h bei Raumtemperatur. Der Kolbeninhalt wird in 40 mL Ethylacetat aufgenommen, mehrmals gegen 1N Natronlauge ausgeschüttelt, mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt. Man erhält ein orangefarbenes Öl (681 mg). Ein Teil des Rohproduktes (186 mg) wird mittels präparativer Schichtchromatographie (Ethylacetat : Toluol 2:1) gereinigt.

Ausbeute (anti:syn 2.4 :1): 107 mg (0.28 mmol, 60%), rotes Öl, R_f (anti) = 0.30 (2:1 Ethylacetat : Toluol), R_f (syn) = 0.45 (2:1 Ethylacetat : Toluol).

$\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClN}_2$ (386.92 g/mol).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.00 – 6.84 (m, 32H), 6.67 – 6.66 (m, 2H, Anilin-4-H), 6.50 – 6.38 (m, 4H, Anilin-2,6-H), 4.86 (s (br), 1H, $\text{N}^1\text{-H}$), 4.62 (d, 1H, 1-H anti, J = 5.1 Hz), 4.44 (d, 1H, 1-H syn, J = 7.0 Hz), 4.08 (d, 1H, 2-H anti, J = 5.1 Hz), 3.84 (d, 1H, 2-H syn, J = 7.0 Hz), 2.31 (s, 3H, CH_3 anti), 2.27 (s, 3H, CH_3 syn) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, DEPT (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 147.4 (Anilin-C1 syn), 146.9 (Anilin-C1 anti), 140.0, 138.3, 137.4, 136.5, 133.2, 133.1, 133.1, 133.0, 132.6, 129.4-124.4 (teils überlagerte Signale), 117.6 (2C, Anilin-C4), 113.8 (2C, Anilin-C2,6 syn), 113.7 (2C, Anilin-C2,6 anti), 70.9 (C2 syn), 69.7 (C2 anti), 63.2 (C1 syn), 61.9 (C1 anti), 34.5 (CH_3 syn), 34.4 (CH_3 anti) ppm.

IR (Film): ν = 3409 (NH), 3051, 3024, 2936, 2853, 2798, 1602, 1503, 1487, 1429, 1319, 1091, 1014, 751, 692 cm^{-1} .

FD-MS: m/z (%) = 170.4 (55) [$\text{CH}_3\text{-NH=CHNaph}$]⁺, 171.4 (4), 216.4 (33) [Cl-PhCH=NHPh]⁺, 217.4 (2), 218.4 (8), 386.9 (100) [M+H]⁺, 387.9 (32), 388.9 (32), 389.9 (6).

HRMS: Berechnet für [M+H]⁺: m/z = 387.1628, gef.: 387.1642.

6 Literaturverzeichnis

- [1] M. S. Butler, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 2141-2153.
- [2] N. K. Lin, G. M. Carrera, D. J. Anderson, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3542-3553.
- [3] R. L. Elliott, K. B. Ryther, D. J. Anderson, J. L. Raszkievicz, J. E. Campbell, J. P. Sullivan, D. S. Garvey, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 991-996.
- [4] C. Sonesson, H. Wikstrom, M. W. Smith, K. Svensson, A. Carlsson, N. Waters, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 241-246.
- [5] K. H. Ahn, S. J. Lee, C. H. Lee, C. Y. Hong, T. K. Park, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1379-1384.
- [6] M. Gerasimov, D. Marona-Lewicka, D. M. Kurrasch-Orbaugh, A. M. Qandil, D. E. Nichols, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4257-4263.
- [7] R. L. Elliott, K. B. Ryther, D. J. Anderson, M. PiattoniKaplan, T. A. Kuntzweiler, D. DonnellyRoberts, S. P. Arneric, M. W. Holladay, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2703-2708.
- [8] K. H. Kim, N. H. Lin, D. J. Anderson, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 2211-2217.
- [9] A. P. Guzikowski, A. P. Tamiz, M. Acosta-Burrueal, S. Hong-Bae, S. X. Cai, J. E. Hawkinson, J. F. W. Keana, S. R. Kesten, C. T. Shipp, M. Tran, E. R. Whittemore, R. M. Woodward, J. L. Wright, Z. L. Zhou, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 984-994.
- [10] F. Z. Basha, J. F. Debernardis, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 2201-2204.
- [11] I. J. Enyedy, W. A. Zaman, S. Sakamuri, A. P. Kozikowski, K. M. Johnson, S. M. Wang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1113-1118.
- [12] E. A. A. Wallen, J. A. M. Christiaans, S. M. Saario, M. M. Forsberg, J. I. Venalainen, H. M. Paso, P. T. Mannisto, J. Gynther, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2199-2206.
- [13] P. L. Feldman, M. F. Brackeen, D. J. Cowan, B. E. Marron, F. J. Schoenen, J. A. Stafford, E. M. Suh, P. L. Domanico, D. Rose, M. A. Leesnitzer, E. S. Brawley, A. B. Strickland, M. W. Verghese, K. M. Connolly, R. Batemanfite, L. S. Noel, L. Sekut, S. A. Stimpson, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1505-1510.
- [14] M. P. Seiler, J. Nozulak, Patent 2001-EP861 2001055132, **2001**.
- [15] D. Leysen, J. H. Wieringa, C. L. E. Broekkamp, Patent 98-EP1282 9943647, **1999**.
- [16] J. F. Cavalla, R. Jones, M. Welford, J. Wax, C. V. Vinder, *J. Med. Chem.* **1964**, *7*, 412-415.
- [17] N. Kolocouris, A. Kolocouris, G. B. Foscolos, G. Fytas, J. Neyts, E. Padalko, J. Balzarini, R. Snoeck, G. Andrei, E. De Clercq, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3307-3318.
- [18] Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621.
- [19] U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 492-493, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496-497.
- [20] S. Bahmanyar, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12911-12912.
- [21] S. Bahmanyar, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11273-11283.
- [22] A. Cordova, W. Notz, F. Barbas Carlos, 3rd, *Chem. Commun.* **2002**, 3024-3025.
- [23] A. Cordova, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 102-112.
- [24] M. M. B. Marques, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 356-360, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 348-352.
- [25] K. Juhl, K. A. Jorgensen, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1536-1539, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1498-1501.
- [26] A. Cordova, W. Notz, G. Zhong, J. M. Betancort, C. F. Barbas, III, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1842-1843.
- [27] A. J. A. Cobb, D. M. Shaw, D. A. Longbottom, J. B. Gold, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 84-96.

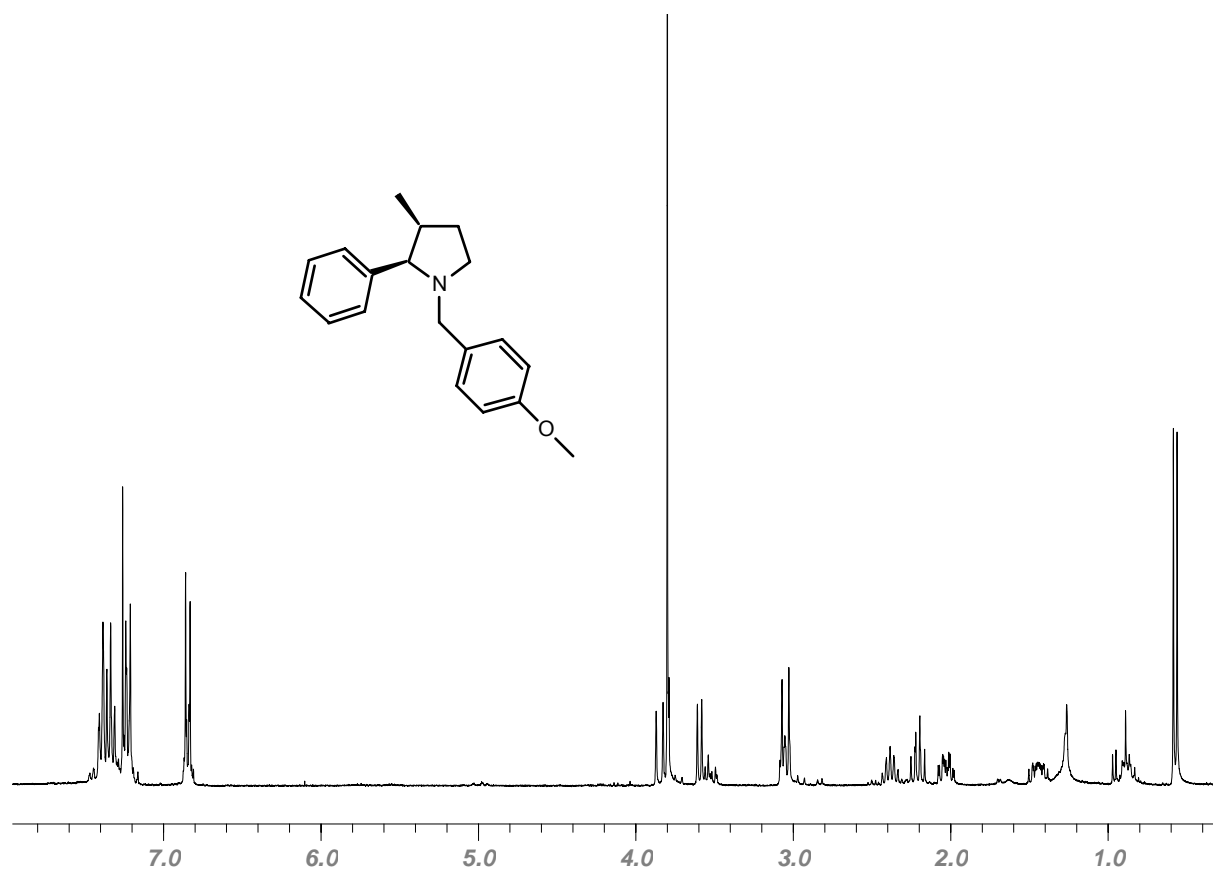
- [28] P. Melchiorre, K. A. Jorgensen, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4151-4157.
- [29] J. Franzen, M. Marigo, D. Fielenbach, T. C. Wabnitz, A. Kjrsgaard, K. A. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18296-18304.
- [30] J. J. Perie, J. P. Laval, J. Roussel, A. Lattes, *Tetrahedron* **1972**, *28*, 675-699.
- [31] K. C. Hultsch, F. Hampel, T. Wagner, *Organometallics* **2004**, *23*, 2601-2612.
- [32] S. Deloisy, H. Tietgen, H. Kunz, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2000**, *65*, 816-828.
- [33] C. Boga, F. Manescalchi, D. Savoia, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4709-4722.
- [34] A. W. Hofmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 558-560.
- [35] K. Löffler, C. Freytag, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, *42*, 3427-3431.
- [36] M. E. Wolff, *Chem. Rev.* **1961**, *63*, 55-64.
- [37] R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 742-754, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 633-645.
- [38] R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 604-637, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 565-598.
- [39] S. Karlsson, F. Han, H. E. Hogberg, P. Caldirola, *Tetrahedron Asymm.* **1999**, *10*, 2605-2616.
- [40] S. Karlsson, H.-E. Högberg, *Org. Prep. Proced. Int.* **2001**, *33*, 103-172.
- [41] A. Dehnel, G. Lavielle, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1315-1318.
- [42] O. Tsuge, S. Kanemasa, A. Hatada, K. Matsuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 2537-2545.
- [43] O. Tsuge, S. Kanemasa, T. Yamada, K. Matsuda, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2523-2530.
- [44] W. H. Pearson, P. Stoy, *Synlett* **2003**, 903-921.
- [45] O. Tsuge, S. Kanemasa, K. Yorozu, K. Ueno, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 3359-3366.
- [46] T. Kauffmann, *Angew. Chem.* **1974**, *86*, 715-727, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, *13*, 627-639.
- [47] T. Kauffmann, H. Berg, E. Koepplmann, *Angew. Chem.* **1970**, *82*, 138, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1970**, *9*, 380-381.
- [48] L. E. Overman, M. Kakimoto, M. E. Okazaki, G. P. Meier, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6622-6629.
- [49] M. Arend, B. Westermann, N. Risch, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1096-1122, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1044-1070.
- [50] M. B. Sassaman, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10835-10840.
- [51] C. R. Hauser, H. M. Taylor, T. G. Ledford, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1786-1789.
- [52] D. Seebach, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 690-700, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 639-649.
- [53] J. D. Albright, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3207-3233.
- [54] E. Leete, M. R. Chedekel, G. B. Bodem, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 4465-4466.
- [55] E. Leete, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3438-3441.
- [56] D. Enders, P. Gerdes, H. Kipphardt, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 226-228, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 179-181.
- [57] D. Enders, D. Mannes, G. Raabe, *Synlett* **1992**, 837-839.
- [58] W. von Miller, J. Plöchl, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 2718-2720.
- [59] R. W. L. Clark, A. J. Lapworth, *J. Chem. Soc.* **1907**, *91*, 694.
- [60] S. Bodforss, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1931**, *64*, 1111-1115.
- [61] A. Treibs, R. Derra, *Liebigs Ann. Chem.* **1954**, *589*, 176-187.
- [62] R. S. Levy, *Bull. Chem. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 693-695.
- [63] D. Enders, J. Kirchhoff, P. Gerdes, D. Mannes, G. Raabe, J. Runsink, G. Boche, M. Marsch, H. Ahlbrecht, H. Sommer, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 63-72.
- [64] C. Reichardt, *Solvents and solvent effects in organic chemistry*, 3rd, updated and enlarged ed., Wiley, Weinheim, **2003**.
- [65] M. Joucla, J. Mortier, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1566-1567.
- [66] M. Joucla, J. Mortier, J. Hamelin, L. Toupet, *Bull. Chem. Soc. Chim. Fr.* **1988**, 143-150.
- [67] B. C. Ranu, S. S. Dey, A. Hajra, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2529-2532.
- [68] G. Barnikow, A. Hagen, V. Hagen, E. Goeres, D. Richter, K. Fichtner, *Pharmazie* **1983**, *38*, 449-452.
- [69] N. A. Hassan, E. Bayer, J. C. Jochims, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3747-3757.

- [70] F. Ishikawa, M. Kitagawa, Y. Satoh, J. Saegusa, S. Tanaka, S. Shibamura, T. Chiba, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 2838-2848.
- [71] R. Crossley, A. C. W. Curran, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, 2327-2330.
- [72] P. Sauerberg, P. H. Olesen, S. Nielsen, S. Treppendahl, M. J. Sheardown, T. Honore, C. H. Mitch, J. S. Ward, A. J. Pike, a. Bymaster et, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2274-2283.
- [73] P.-H. Lagriffoul, Z. Tadros, J. Taillades, A. Commeyras, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1992**, 1279-1285.
- [74] T. W. M. Spence, G. Tennant, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1* **1972**, 97-102.
- [75] CambridgeSoft, 7.0.0 ed., **2001**.
- [76] T. Rodima, I. Kaljurand, A. Pihl, V. Maemets, I. Leito, I. A. Koppel, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1873-1881.
- [77] O. Tsuge, K. Ueno, S. Kanemasa, K. Yorozu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 3347-3358.
- [78] O. Tsuge, K. Ueno, S. Kanemasa, K. Yorozu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 1809-1824.
- [79] M. C. RouxSchmitt, D. Croisat, J. SeydenPenne, L. Wartski, M. Cossentini, *Pol. J. Chem.* **1996**, *70*, 325-333.
- [80] J. O. Opio, S. Labidalle, H. Galons, M. Miocque, *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 1743-1754.
- [81] A. Tatsukawa, K. Kawatake, S. Kanemasa, J. M. Rudzinski, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1994**, 2525-2530.
- [82] L. R. Domingo, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3922-3929.
- [83] M. J. O'Donnell, *Aldrichimica Acta* **2001**, *34*, 3-15.
- [84] CambridgeSoft, 7.0.3 ed., **2002**.
- [85] I. L. Hanganu, W. Kilb, H. J. Luhmann, *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* **2001**, *11*, 400-410.
- [86] I. L. Hanganu, W. Kilb, H. J. Luhmann, *J. Neurosci.* **2002**, *22*, 7165-7176.
- [87] M. Numberger, A. Draguhn, *Patch-Clamp-Technik*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **1996**.
- [88] R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1917**, *111*, 762-768.
- [89] A. Padwa, Y.-Y. Chen, W. Dent, H. Nimmegern, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4006-4014.
- [90] C. Agami, F. Couty, G. Evano, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2085-2088.
- [91] C. Rochin, O. Babot, J. Dunogues, F. Duboudin, *Synthesis* **1986**, 228-229.
- [92] J. Bonjoch, J. Quirante, M. Rodriguez, J. Bosch, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2087-2092.
- [93] Q. Zhang, G. Tu, Y. Zhao, T. Cheng, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6795-6798.
- [94] Schell, Fred M., A. M. Smith, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1883-1884.
- [95] K. Orito, T. Matsuzaki, H. Suginome, R. Rodrigo, *Heterocycles* **1988**, *27*, 2403-2412.
- [96] H.-J. Knölker, S. Agarwal, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1173-1175.
- [97] H.-J. Knölker, S. Agarwal, *Synlett* **2004**, 1767-1768.
- [98] S. Agarwal, H.-J. Knölker, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3060-3062.
- [99] J. Kobor, K. Koczka, *Szegedi Tanarkepzo Foiskola Tudomanyos Kozlemenyei* **1969**, 179-183.
- [100] D. Beaumont, R. D. Waigh, M. Sunbhanich, M. W. Nott, *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 507-515.
- [101] V. Schanen, M. P. Cherrier, S. J. deMelo, J. C. Quirion, H. P. Husson, *Synthesis* **1996**, 833-837.
- [102] M. C. Elliott, E. Williams, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3038-3047.
- [103] S. Saito, T. Tanaka, K. Kotera, H. Nakai, N. Sugimoto, Z. Horii, M. Ikeda, Y. Tamura, *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, *13*, 786-796.
- [104] S.-H. Chung, J. Yook, B. J. Min, J. Y. Lee, Y. S. Lee, C. Jin, *Arch. Pharmacol Res.* **2000**, *23*, 353-359.
- [105] B. E. Maryanoff, D. F. McComsey, J. F. Gardocki, R. P. Shank, M. J. Costanzo, S. O. Nortey, C. R. Schneider, P. E. Setler, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1433-1454.
- [106] R. J. Andersen, D. J. Faulkner, C. H. He, G. D. Van Duyne, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5492-5495.

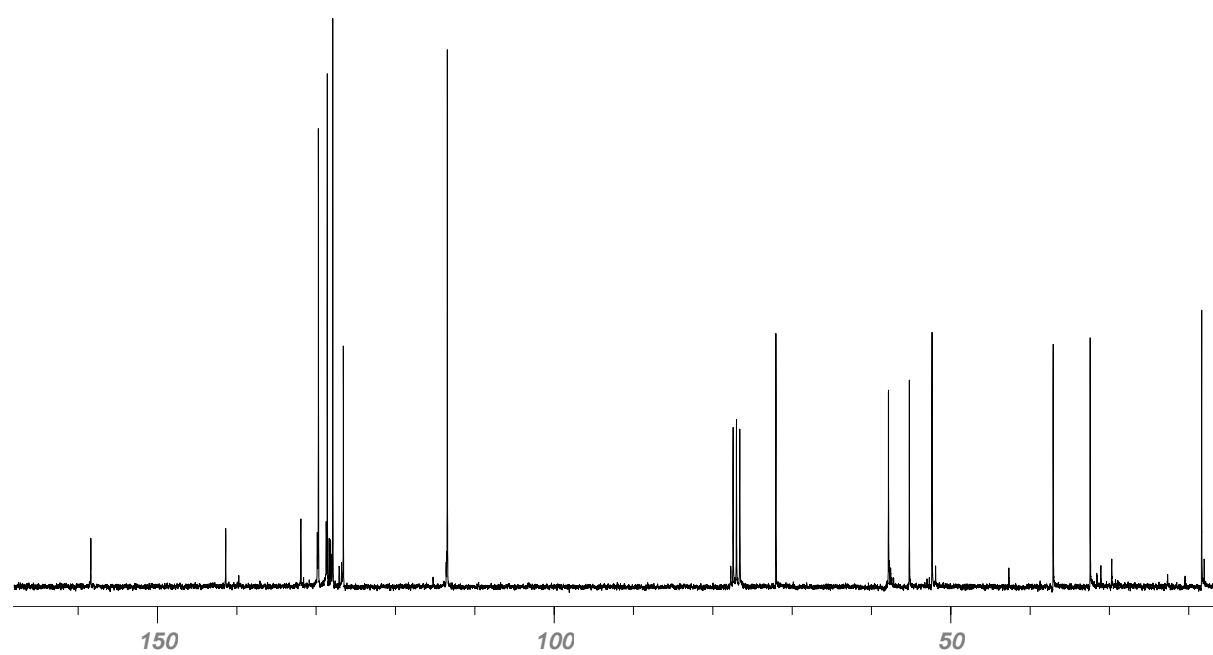
- [107] P. Ploypradith, C. Mahidol, P. Sahakitpichan, S. Wongbundit, S. Ruchirawat, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 884-886, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 866-868.
- [108] P. Krishnaiah, V. L. N. Reddy, G. Venkataramana, K. Ravinder, M. Srinivasulu, T. V. Raju, K. Ravikumar, D. Chandrasekar, S. Ramakrishna, Y. Venkateswarlu, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1168-1171.
- [109] C. Bailly, *Curr. Med. Chem. - Anti-cancer agents* **2004**, *4*, 363-378.
- [110] M. V. Reddy, M. R. Rao, D. Rhodes, M. S. Hansen, K. Rubins, F. D. Bushman, Y. Venkateswarlu, D. J. Faulkner, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1901-1907.
- [111] S. Urban, S. J. H. Hickford, J. W. Blunt, M. H. G. Munro, *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 765-807.
- [112] J. E. Baldwin, J. Cutting, W. Dupont, L. Kruse, L. Silberman, R. C. Thomas, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 736-738.
- [113] R. Grigg, J. Kemp, J. Malone, A. Tangthongkum, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 648-650.
- [114] M. E. Alva Astudillo, N. C. J. Chokotho, T. C. Jarvis, C. D. Johnson, C. C. Lewis, P. D. McDonnell, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5919-5928.
- [115] C. O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *116*, 6408-6443, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250-6284.
- [116] J. A. H. Lainton, J. W. Huffman, B. R. Martin, D. R. Compton, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1401-1404.
- [117] K. Tatsuta, Patent JP7206815, **1995**.
- [118] T. Kimura, Y. Noguchi, A. Nakao, K. Suzuki, S. Ushiyama, A. Kawara, M. Miyamoto, Patent 97-302245 799823, **1997**.
- [119] I. K. Khanna, R. M. Weier, Y. Yu, P. W. Collins, J. M. Miyashiro, C. M. Koboldt, A. W. Veenhuizen, J. L. Currie, K. Seibert, P. C. Isakson, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1619-1633.
- [120] J. Van Ryn, G. Trummelitz, M. Pairet, *Curr. Med. Chem.* **2000**, *7*, 1145-1161.
- [121] T. Eicher, A. Speicher, S. Hauptmann, in *The chemistry of heterocycles structure, reactions, syntheses, and applications*, 2., completely rev. and enl. ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, pp. 86-98.
- [122] D. H. R. Barton, J. Kervagoret, S. Z. Zard, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7587-7598.
- [123] A. M. Van Leusen, H. Siderius, B. E. Hoogenboom, D. Van Leusen, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 5337-5340.
- [124] P. M. Dewick, in *Medicinal natural products : a biosynthetic approach*, 2nd ed., Wiley, Chichester, **2001**, pp. 305-307.
- [125] J. W. Daly, G. B. Brown, M. Mensah-Dwumah, *Toxicon* **1978**, *16*, 163-188.
- [126] J. W. Daly, C. W. Myers, N. Whittaker, *Toxicon* **1987**, *25*, 1023-1095.
- [127] T. F. Spande, H. M. Garraffo, M. W. Edwards, H. J. C. Yeh, L. Pannell, J. W. Daly, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3475-3478.
- [128] T. Lakhlifi, A. Sedqui, T. Fathi, B. Laude, J.-F. Robert, *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 1417-1423.
- [129] R. Grigg, M. I. Lansdell, M. Thornton-Pett, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2025-2044.
- [130] H. Kunz, W. Pfengle, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1041-1042, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 1067-1068.
- [131] S. Kirschbaum, H. Waldmann, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4936-4946.
- [132] A. Strecker, *Ann. Chem. Pharm.* **1850**, *75*, 27-45.
- [133] A. Pinner, F. Klein, *Chem. Ber.* **1877**, *10*, 1889.
- [134] P. Bruylants, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1924**, *33*, 467-478.
- [135] Y. Kukushkin Vadim, J. L. Pombeiro Armando, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1771-1802.
- [136] Z. P. Demko, K. B. Sharpless, *Organic Letters* **2002**, *4*, 2525-2527.
- [137] C. Kison, Diplomarbeit, Johannes-Gutenberg-Universität (Mainz), **2005**.
- [138] C. Kison, N. Meyer, T. Opatz, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5807-5809, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5662-5664.
- [139] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

- [140] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512-7515.
- [141] D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals. 3rd Ed.*, Pergamon, New York, **1988**.
- [142] Substanz wurde von T. Opatz hergestellt.
- [143] Substanz wurde von T. Opatz hergestellt.
- [144] P. Kurtz, H. Disselnkoetter, *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, *764*, 69-93.
- [145] Substanz wurde von T. Opatz hergestellt.
- [146] Substanz wurde von T. Opatz hergestellt.
- [147] Substanz wurde von T. Opatz hergestellt.
- [148] B. M. Trost, C. Marrs, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6636-6645.
- [149] M. J. O'Donnell, R. L. Polt, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2663-2666.
- [150] Substanz wurde von T. Opatz hergestellt.
- [151] Substanz wurde von T. Opatz hergestellt.
- [152] P.-H. Lagriffoul, Z. Tadros, J. Taillades, A. Commeyras, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1992**, 1279-1285.
- [153] H. G. O. Becker, W. Berger, G. Domschke, *Organikum: organisch-chemisches Grundpraktikum*, 20. ed., Wiley-VCH, **1996**.
- [154] A. Perosa, M. Selva, P. Tundo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1999**, 2485-2492.
- [155] E. Langhals, H. Langhals, C. Ruechardt, *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 1436-1454.
- [156] R. Hernandez, D. Melian, T. Prange, E. Suarez, *Heterocycles* **1995**, *41*, 439-454.
- [157] Z. Aizenshtat, M. Hausmann, Y. Pickholtz, D. Tal, J. Blum, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2386-2394.
- [158] A. R. Katritzky, O. Rubio, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 448-454.

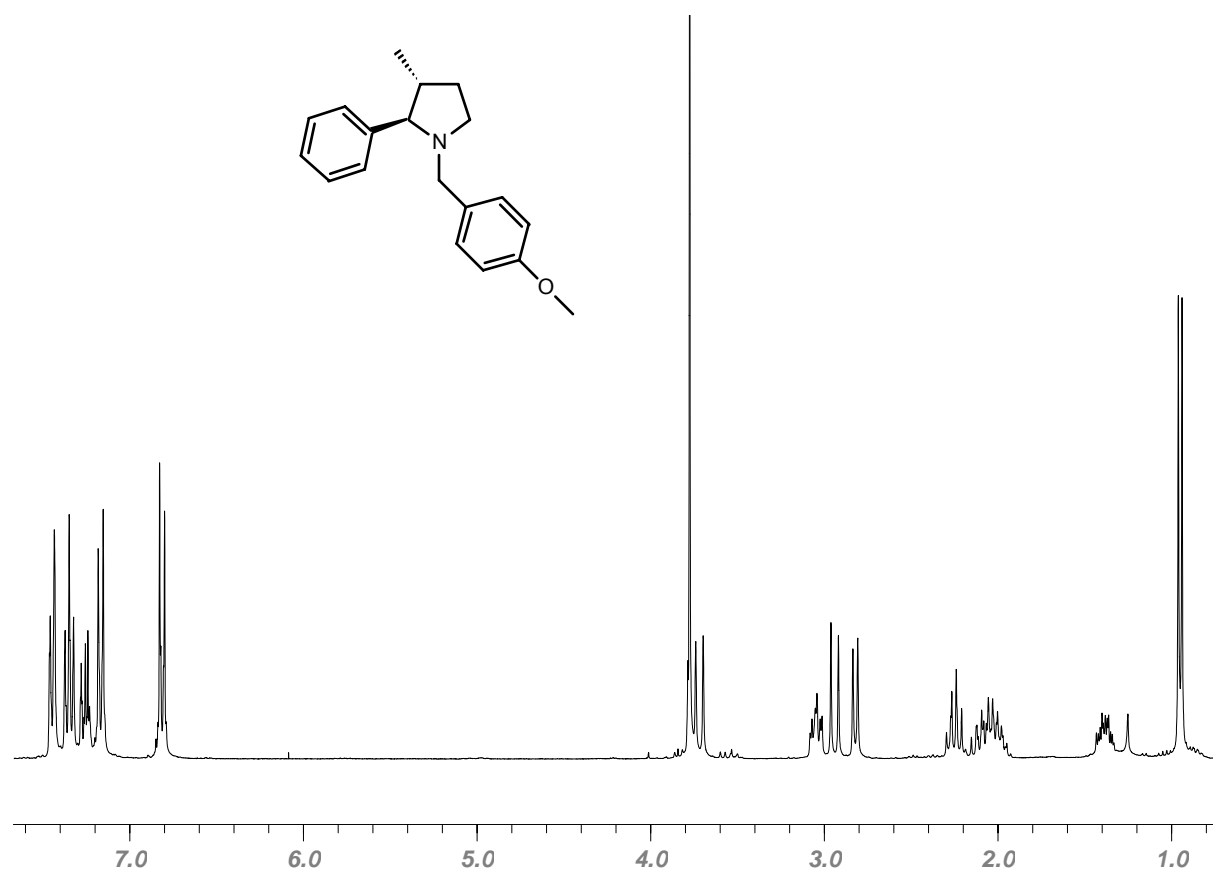
7 Spektrenanhang



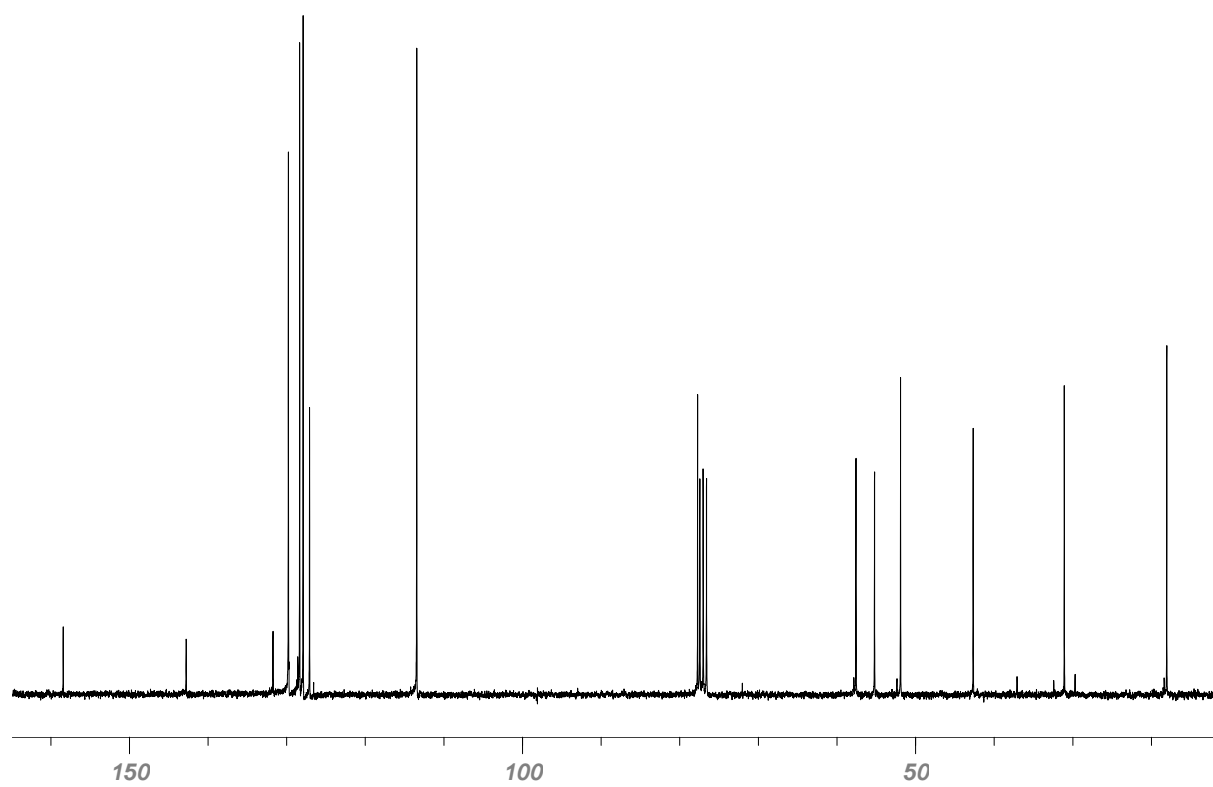
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von *cis*-**12a** (300 MHz, CDCl_3)



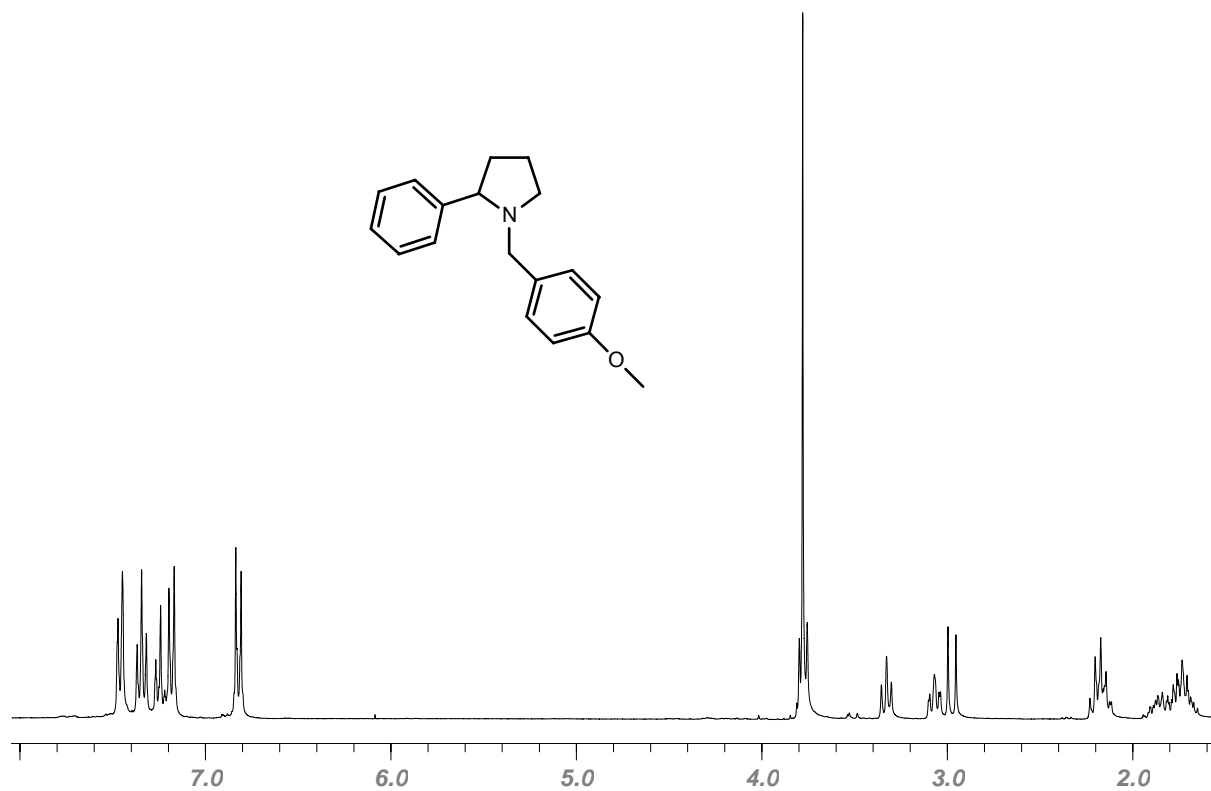
$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von *cis*-**12a** (75.5 MHz, CDCl_3)



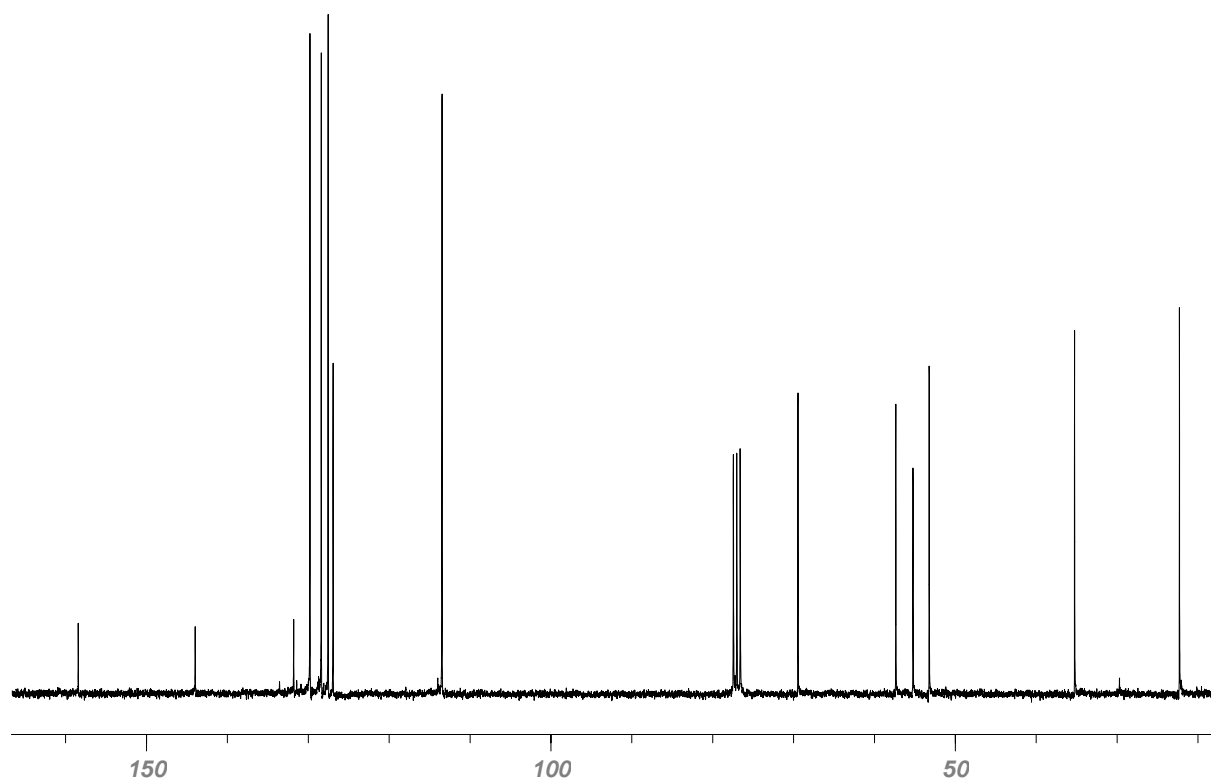
¹H-NMR-Spektrum von trans-**12a** (300 MHz, CDCl₃)



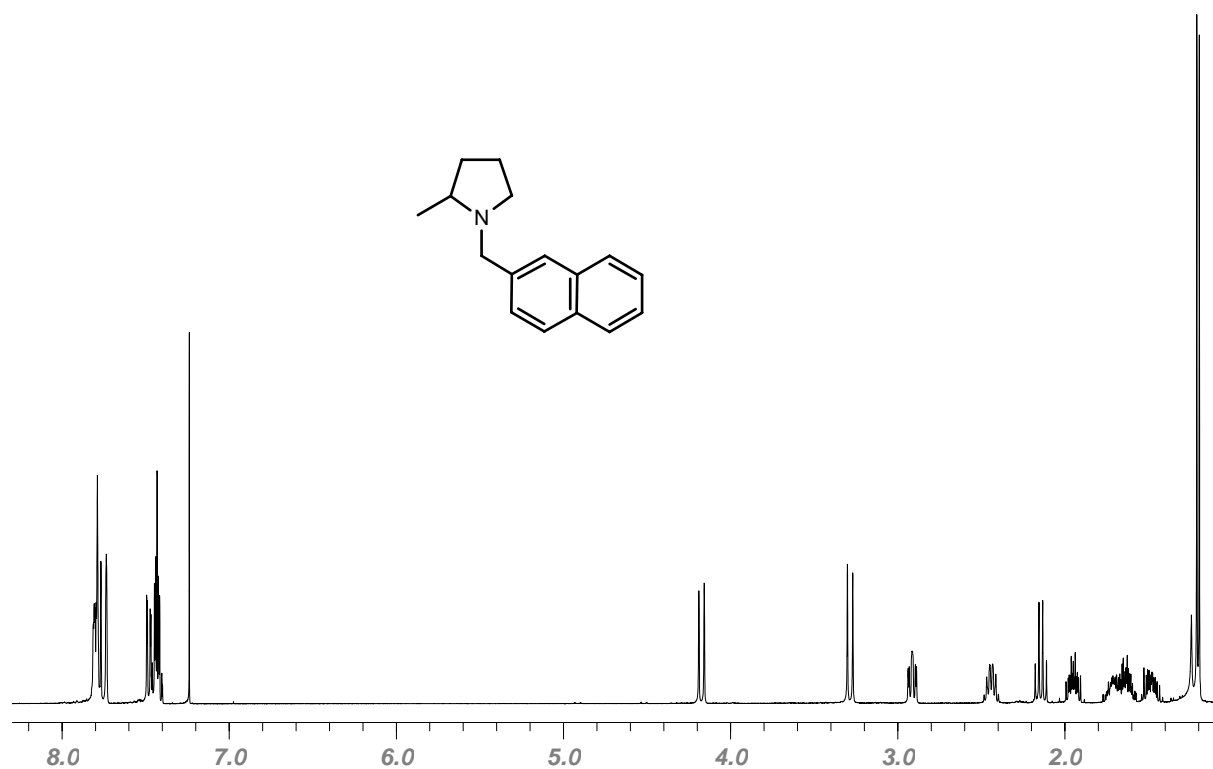
¹³C-NMR-Spektrum von trans-**12a** (75.5 MHz, CDCl₃)



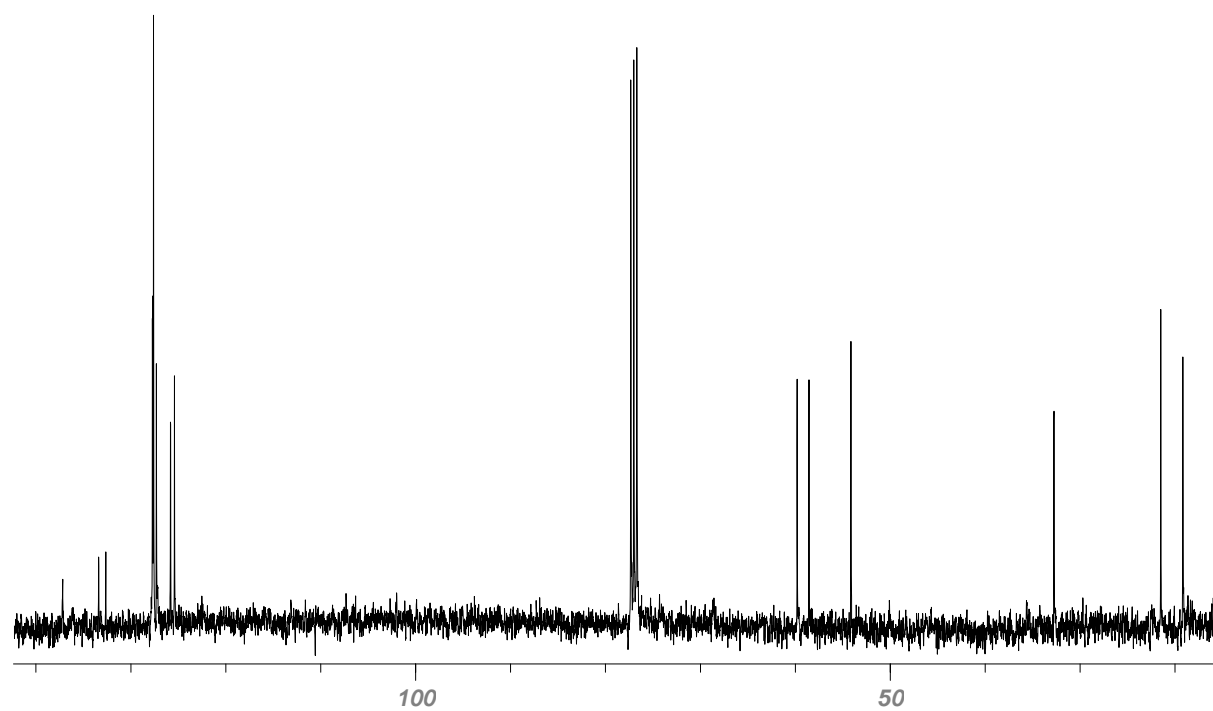
¹H-NMR-Spektrum von **12b** (300 MHz, CDCl₃)



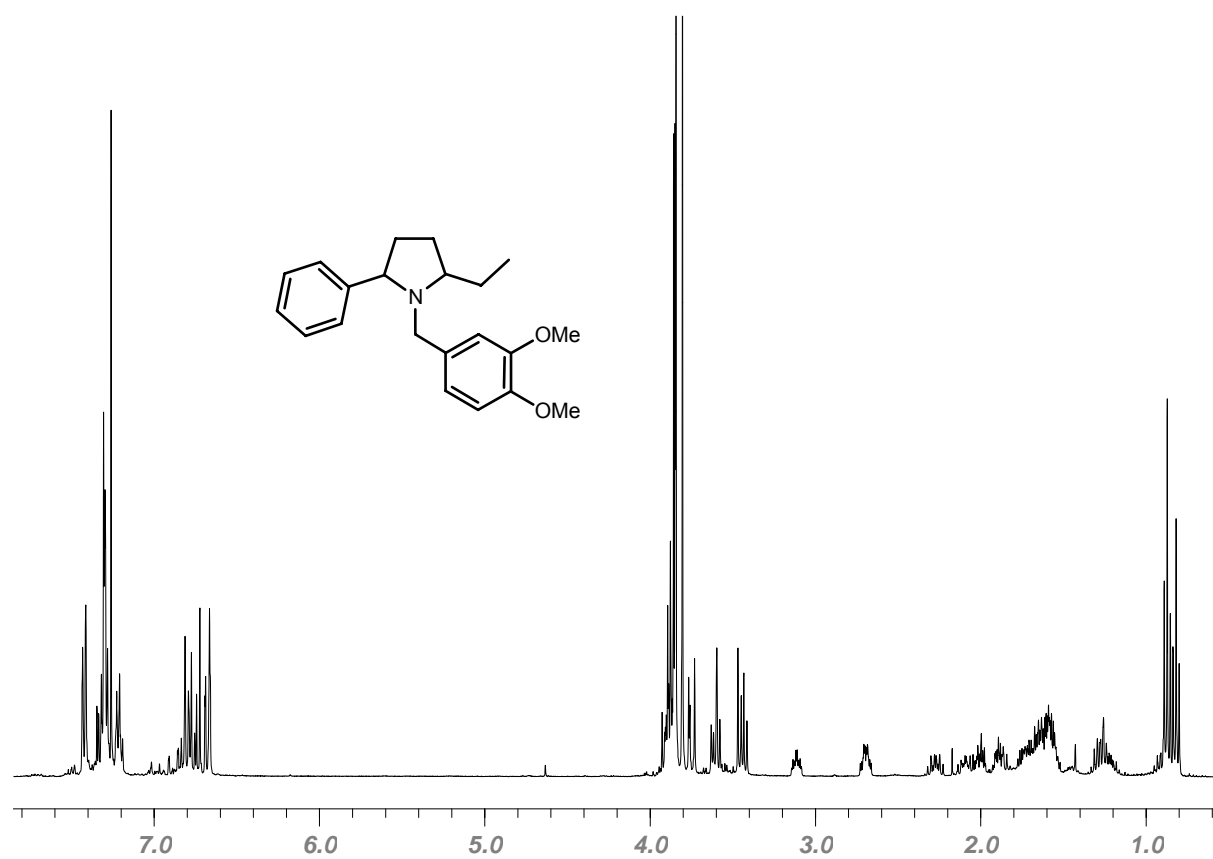
¹³C-NMR-Spektrum von **12b** (75.5 MHz, CDCl₃)



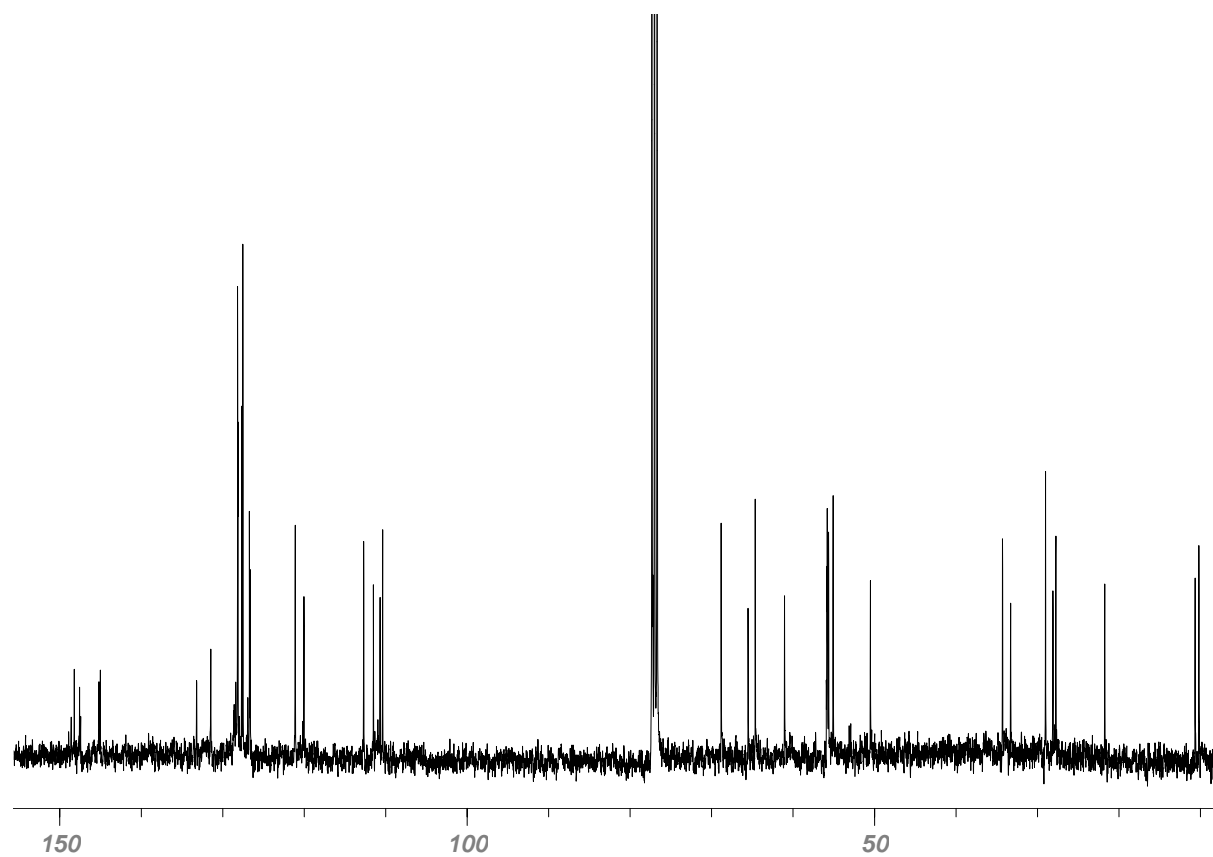
¹H-NMR-Spektrum von **17c** (400 MHz, CDCl₃)



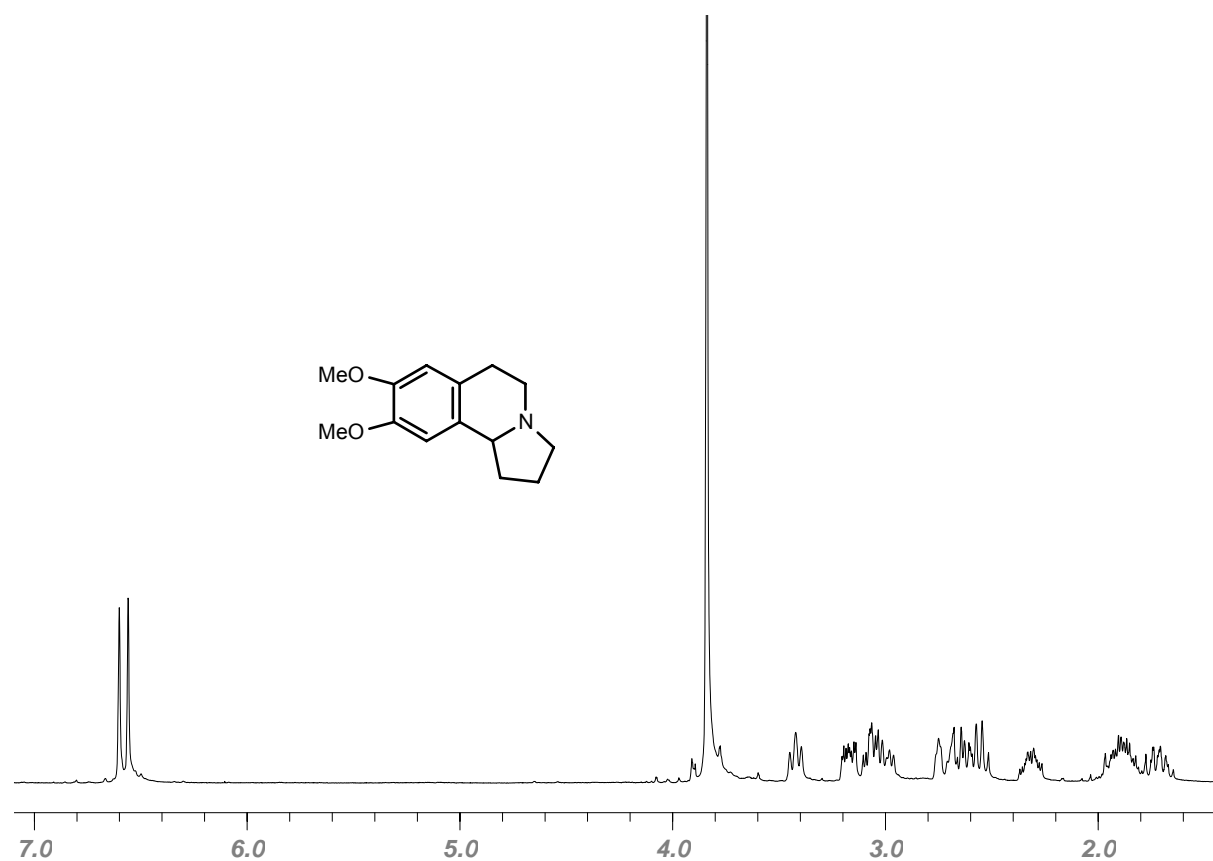
¹³C-NMR-Spektrum von **17c** (100.6 MHz, CDCl₃)



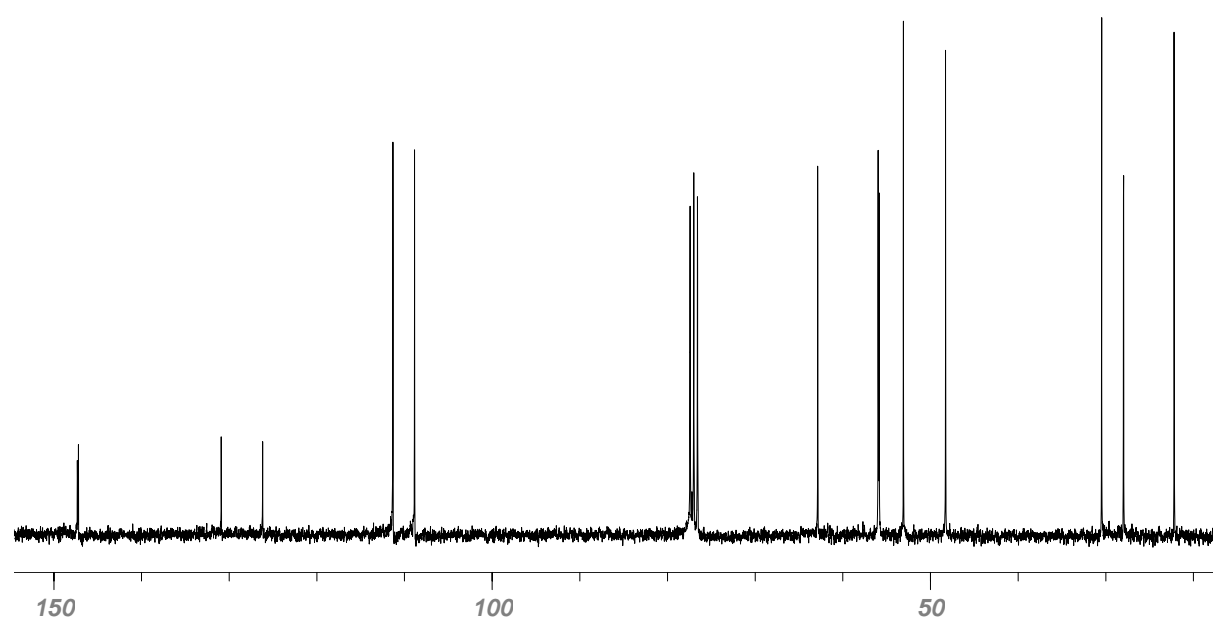
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **17j** (Diastereomergemisch cis:trans 1.4:1, 400 MHz, CDCl_3)



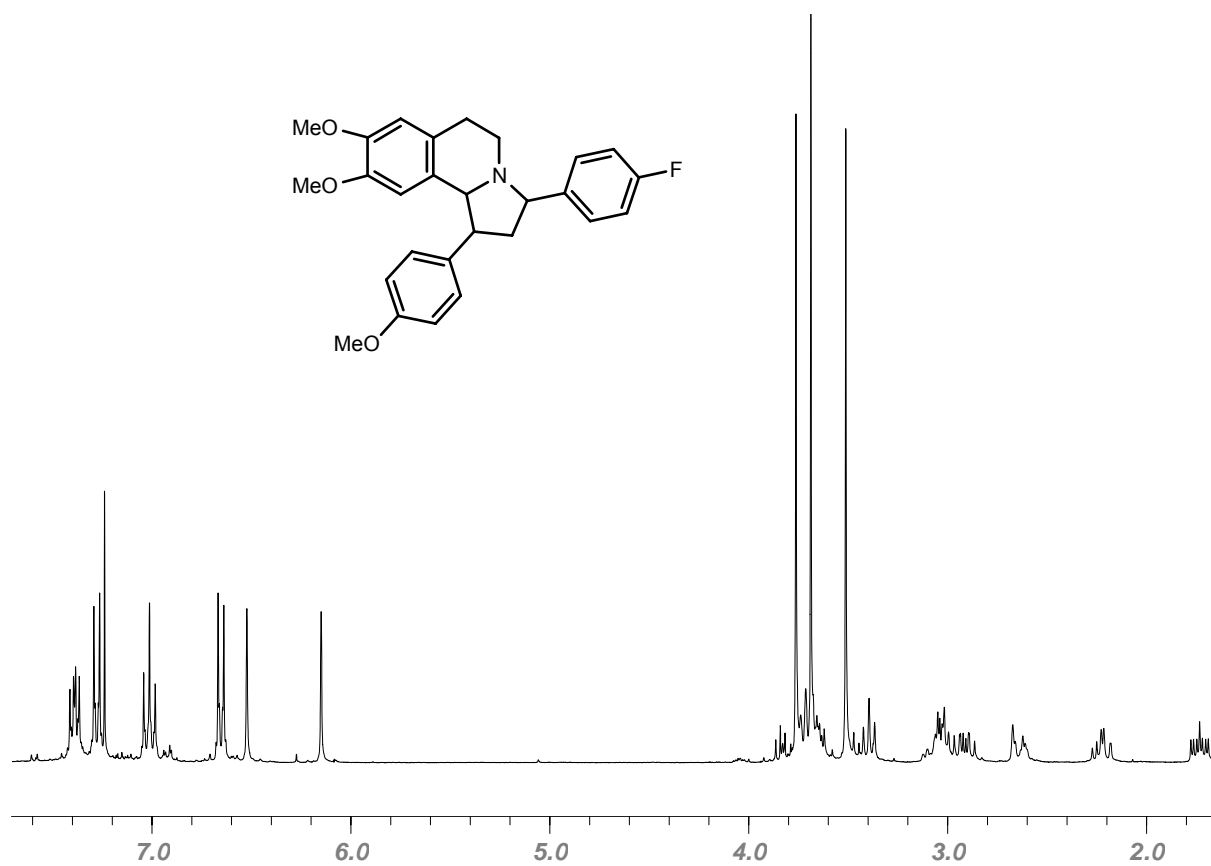
$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **17j** (Diastereomergemisch cis:trans 1.4:1, 100.6 MHz, CDCl_3)



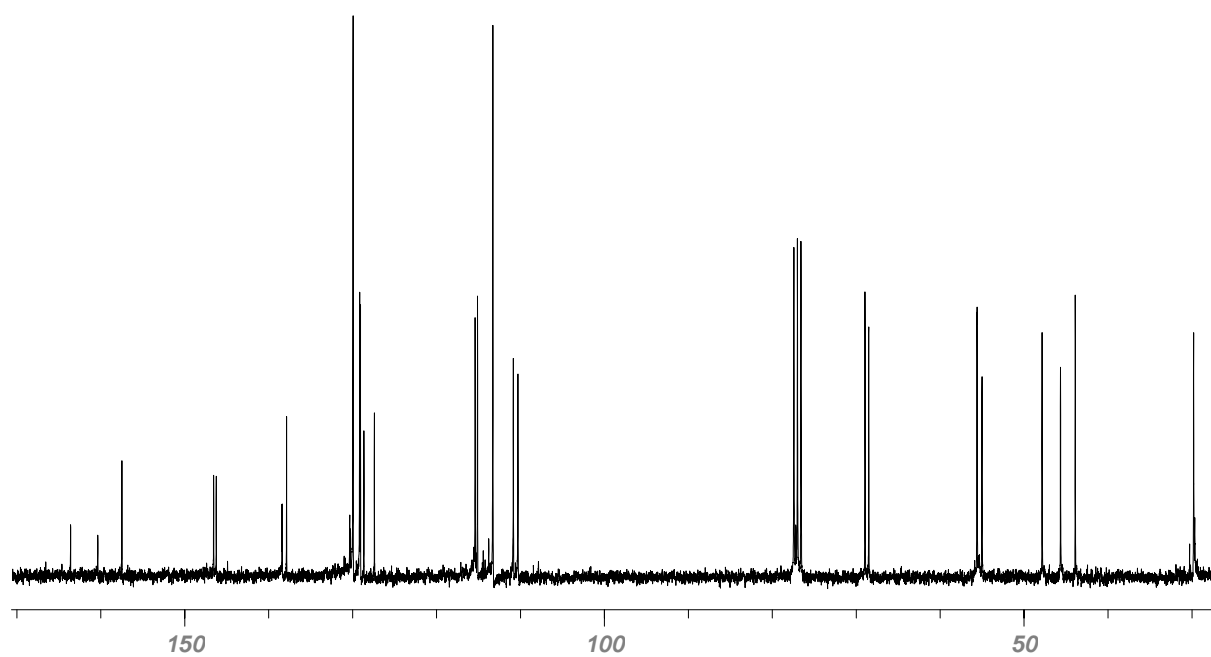
¹H-NMR-Spektrum von (±)-Crispin A **28a** (300 MHz, CDCl₃)



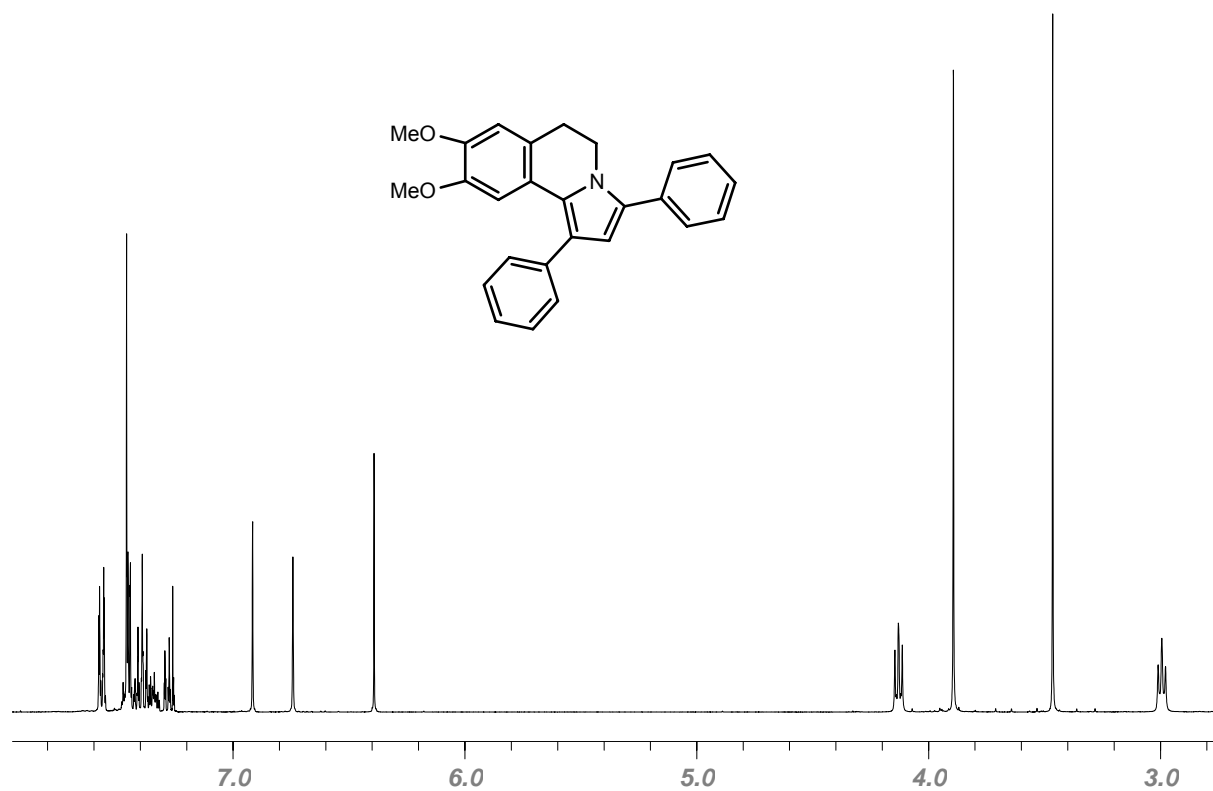
¹³C-NMR-Spektrum von (±)-Crispin A **28a** (75.5 MHz, CDCl₃)



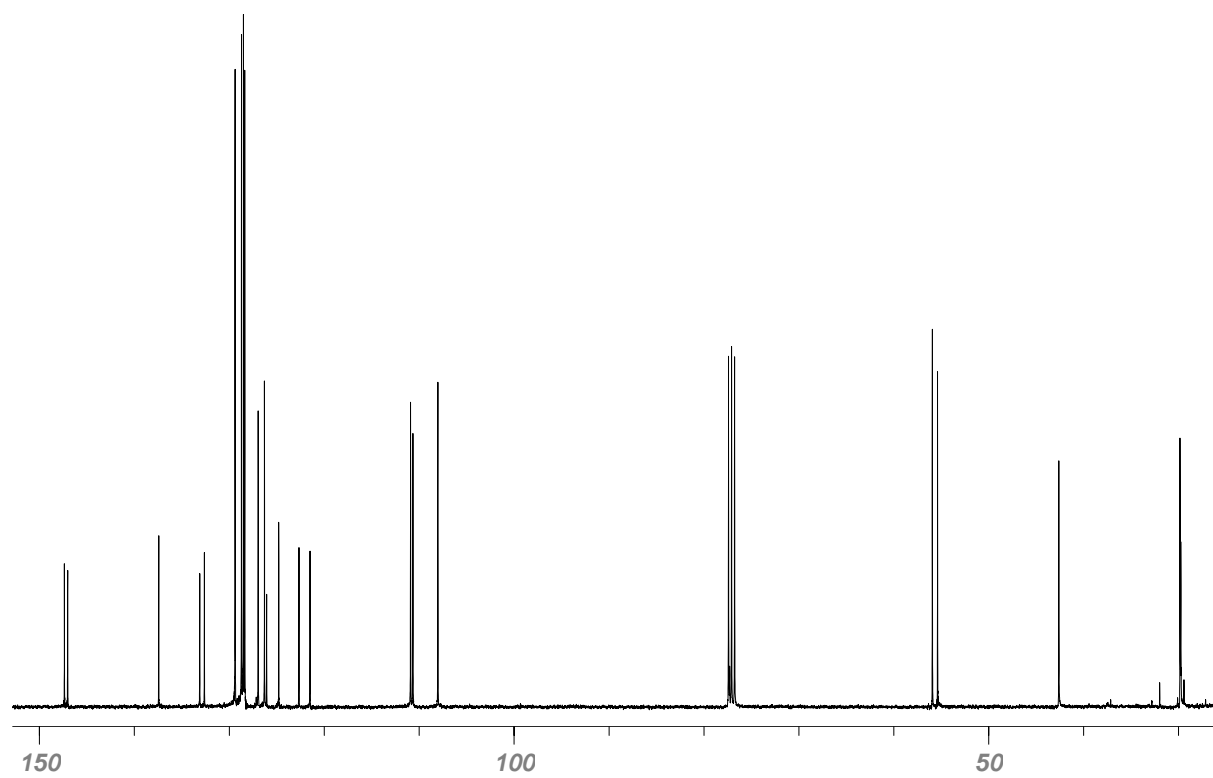
¹H-NMR-Spektrum von **28e** (300 MHz, CDCl₃)



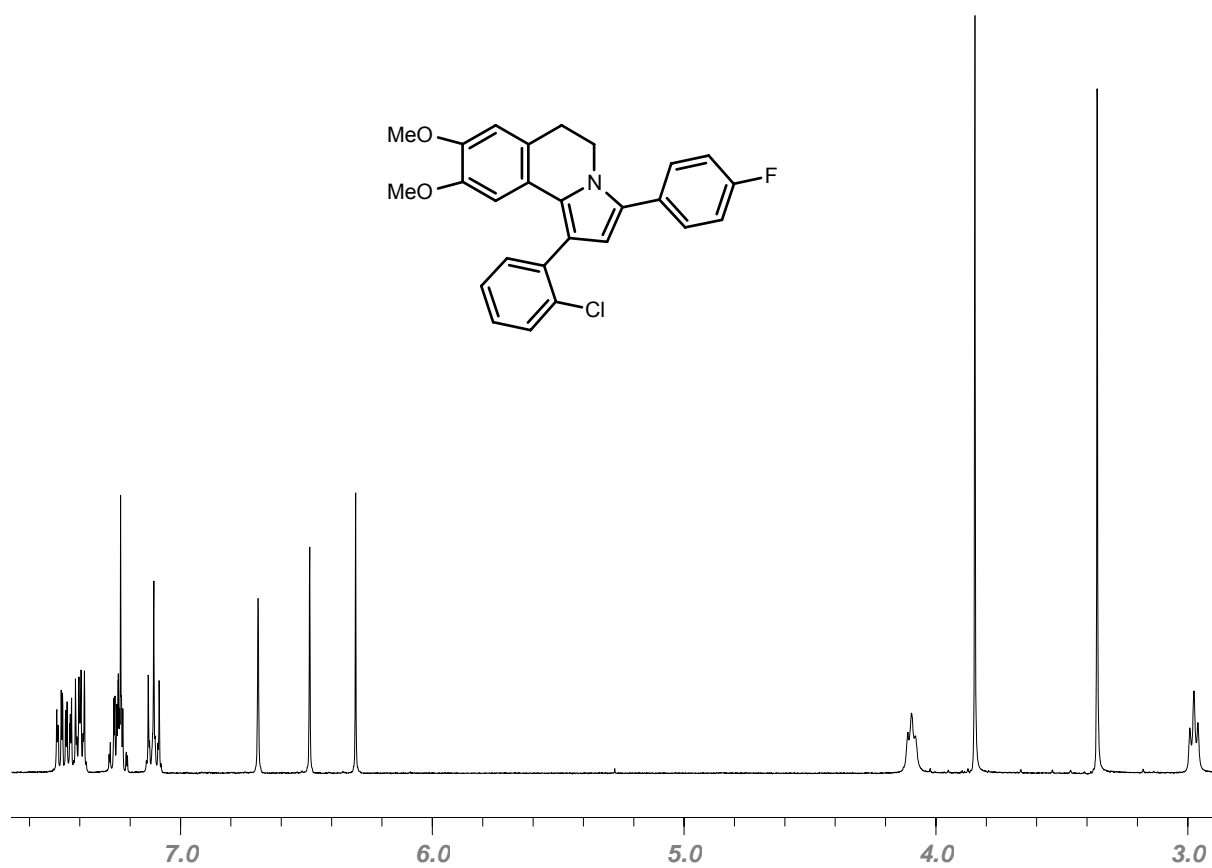
¹³C-NMR-Spektrum von **28e** (75.5 MHz, CDCl₃)



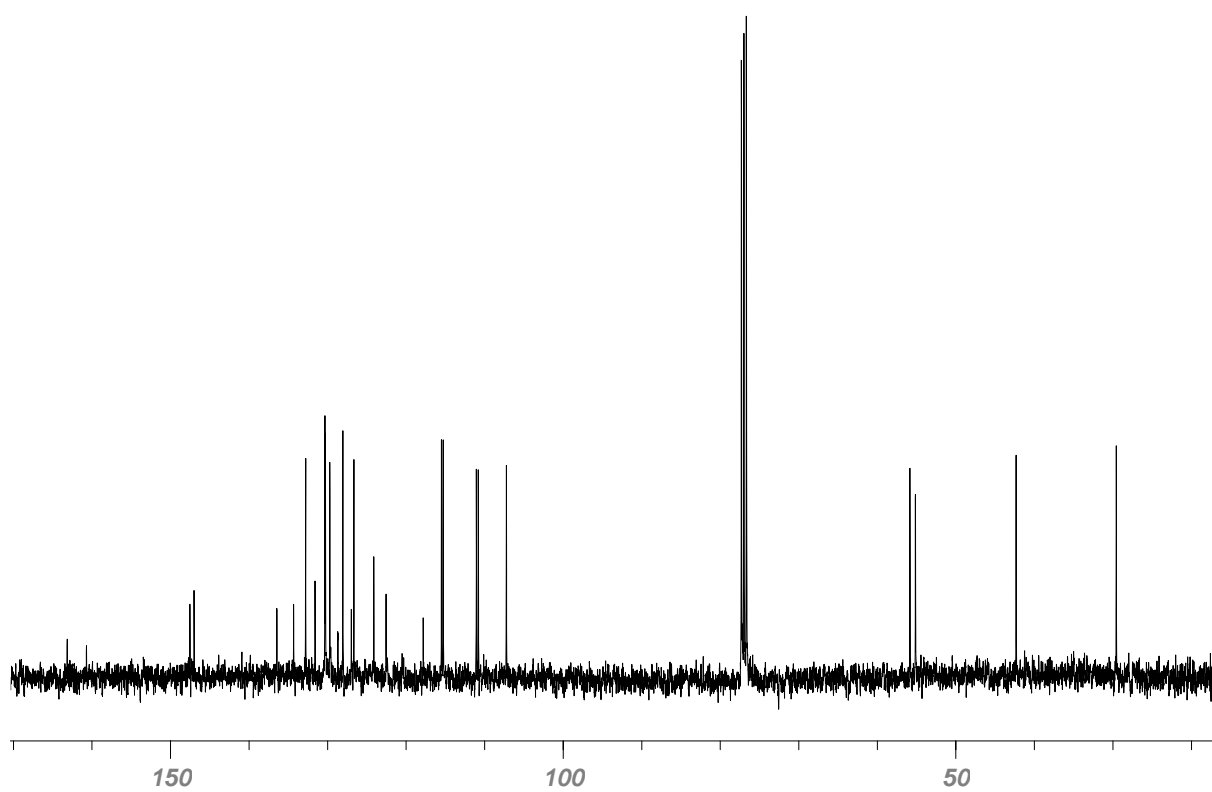
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **33a** (400 MHz, CDCl_3)



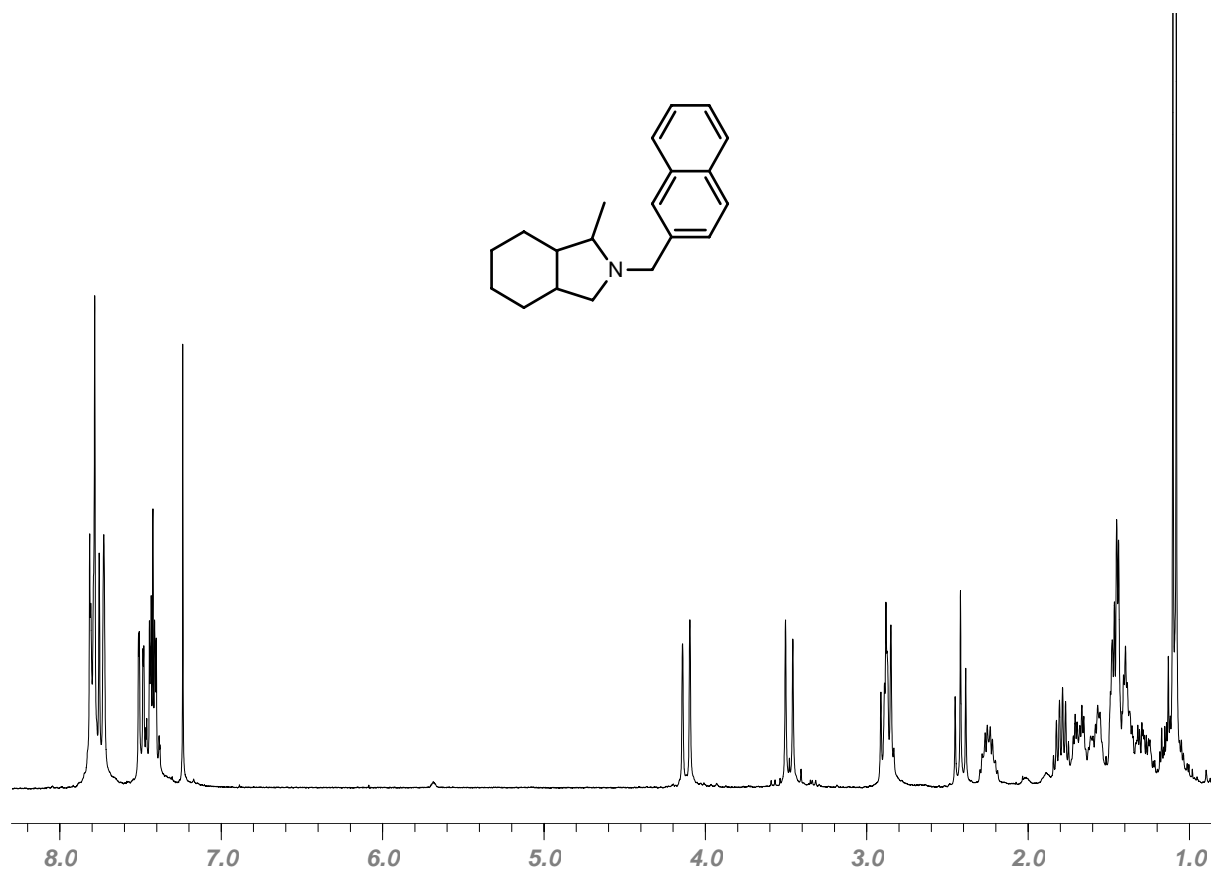
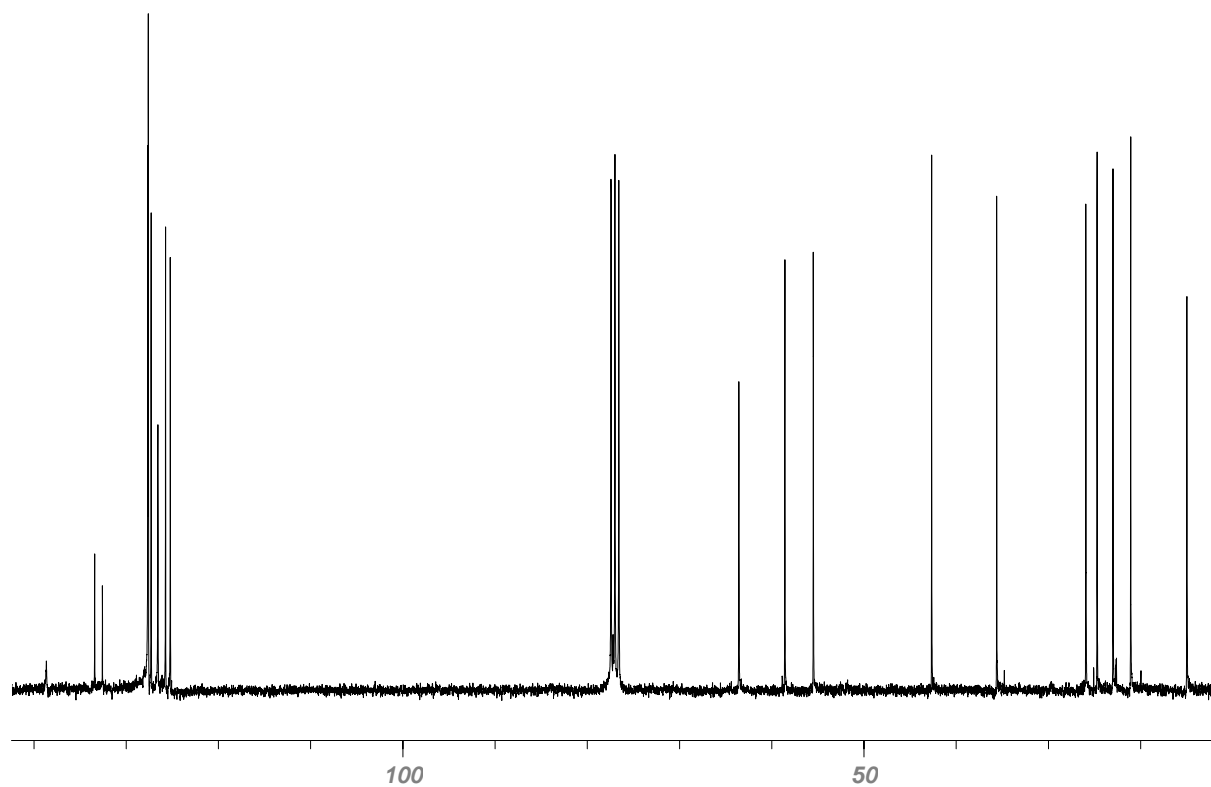
$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **33a** (100.6 MHz, CDCl_3)

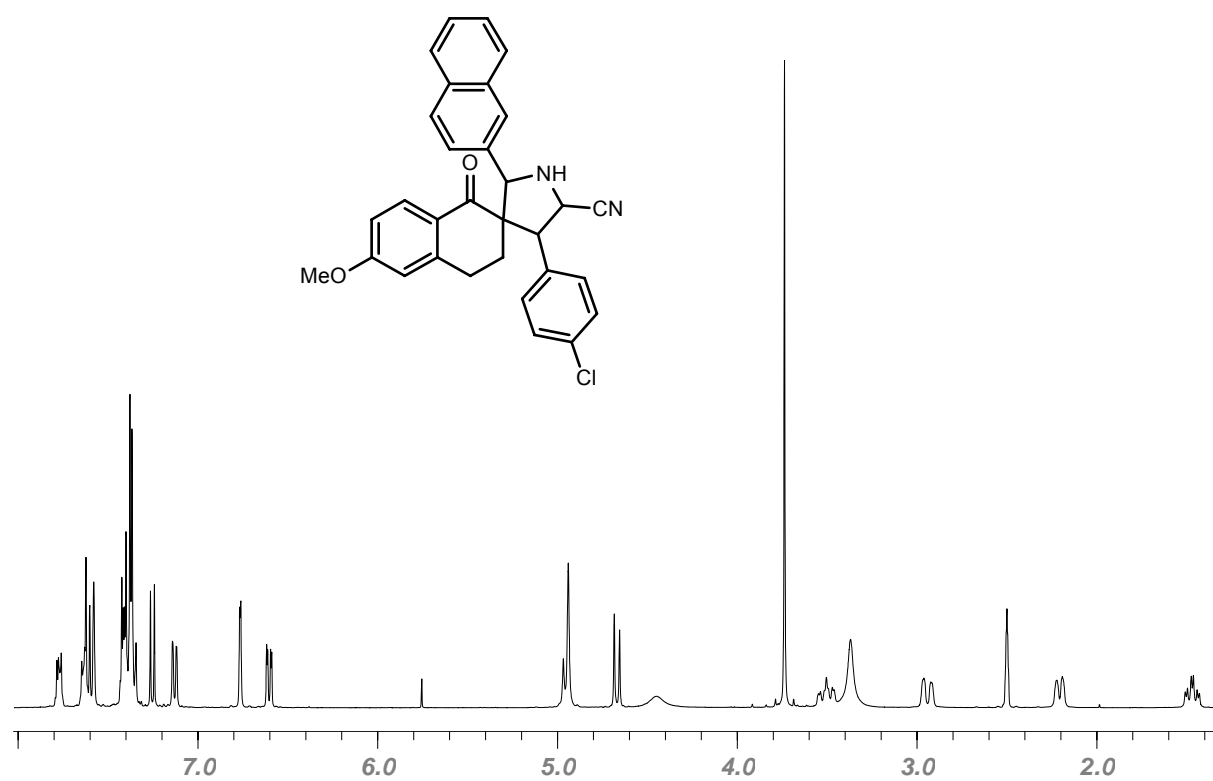


$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **33b** (400 MHz, CDCl_3)

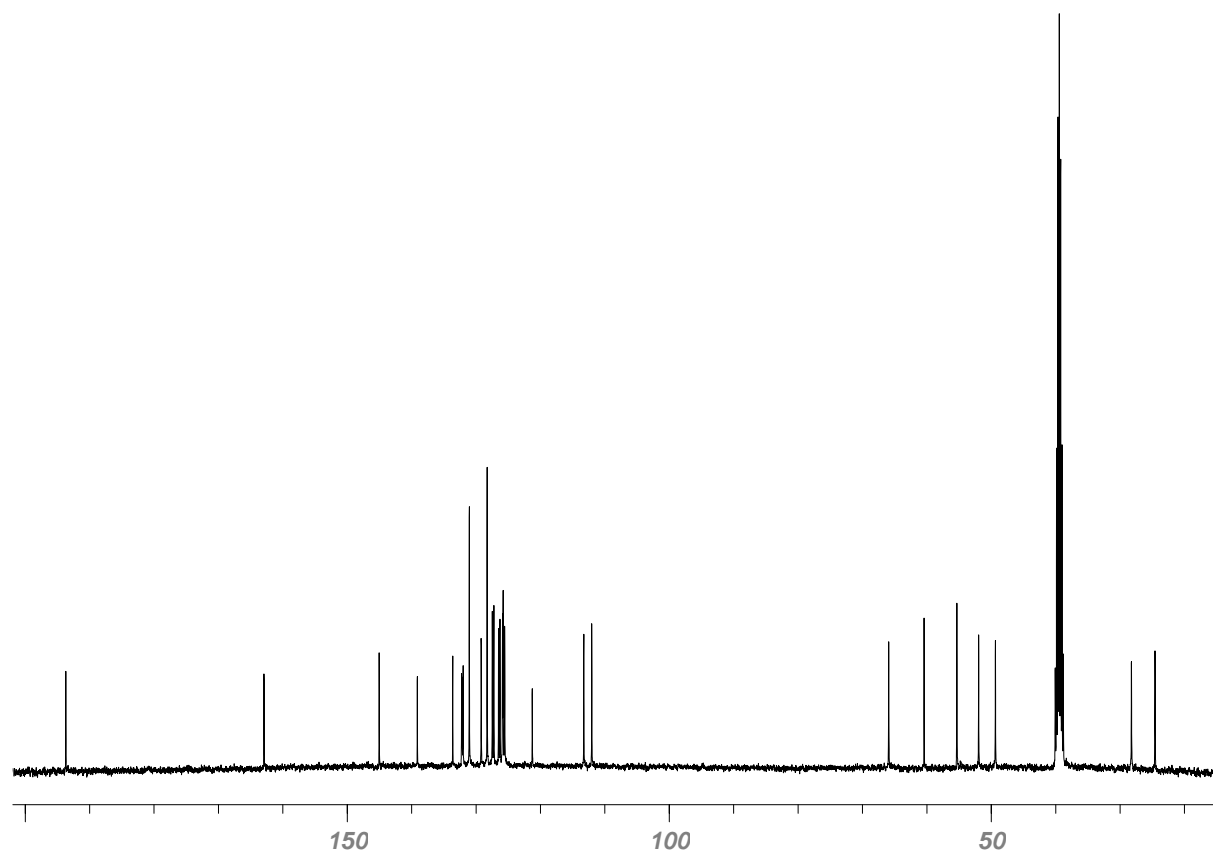


$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **33b** (100.6 MHz, CDCl_3)

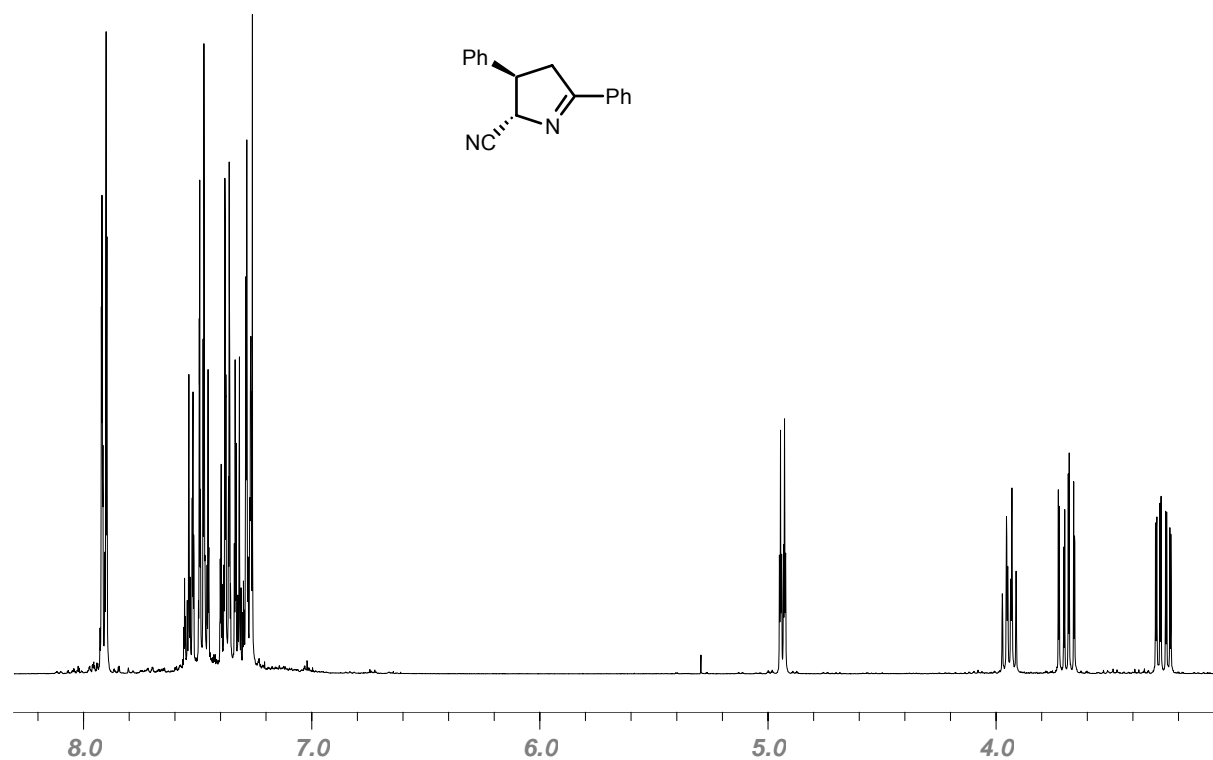
 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **36** (300 MHz, CDCl_3) $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **36** (75.5 MHz, CDCl_3)



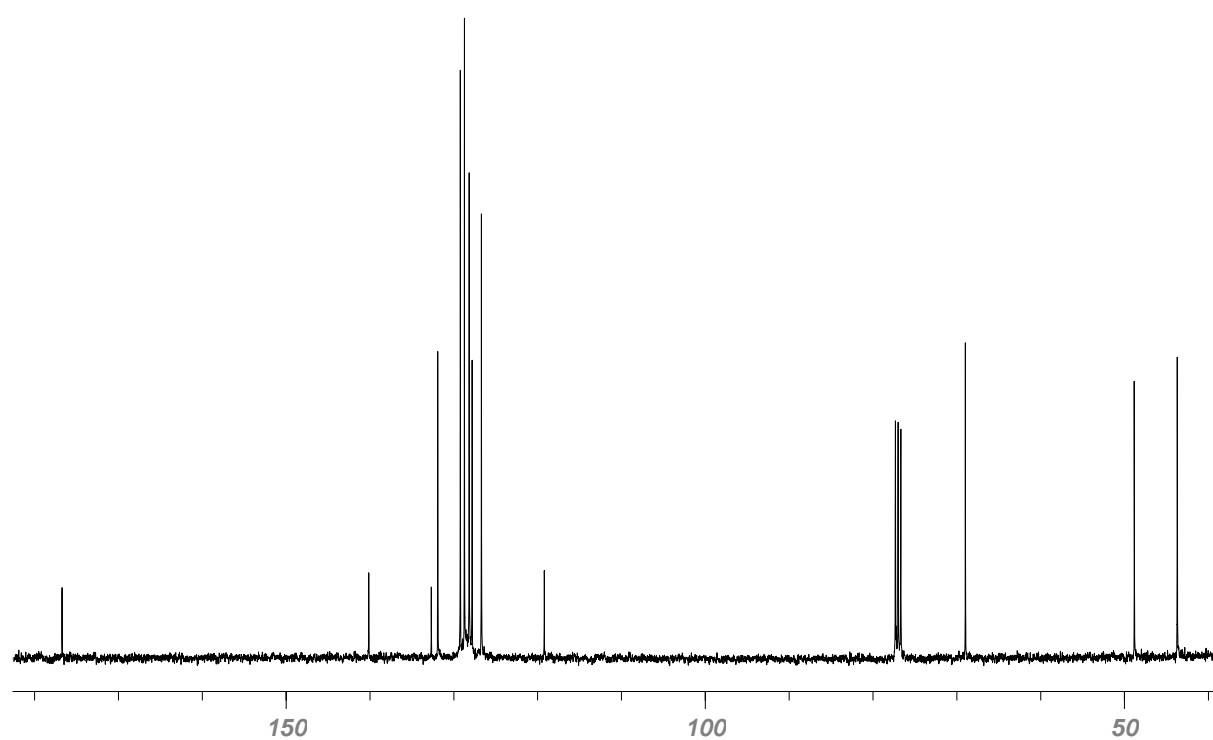
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **38** (400 MHz, DMSO)



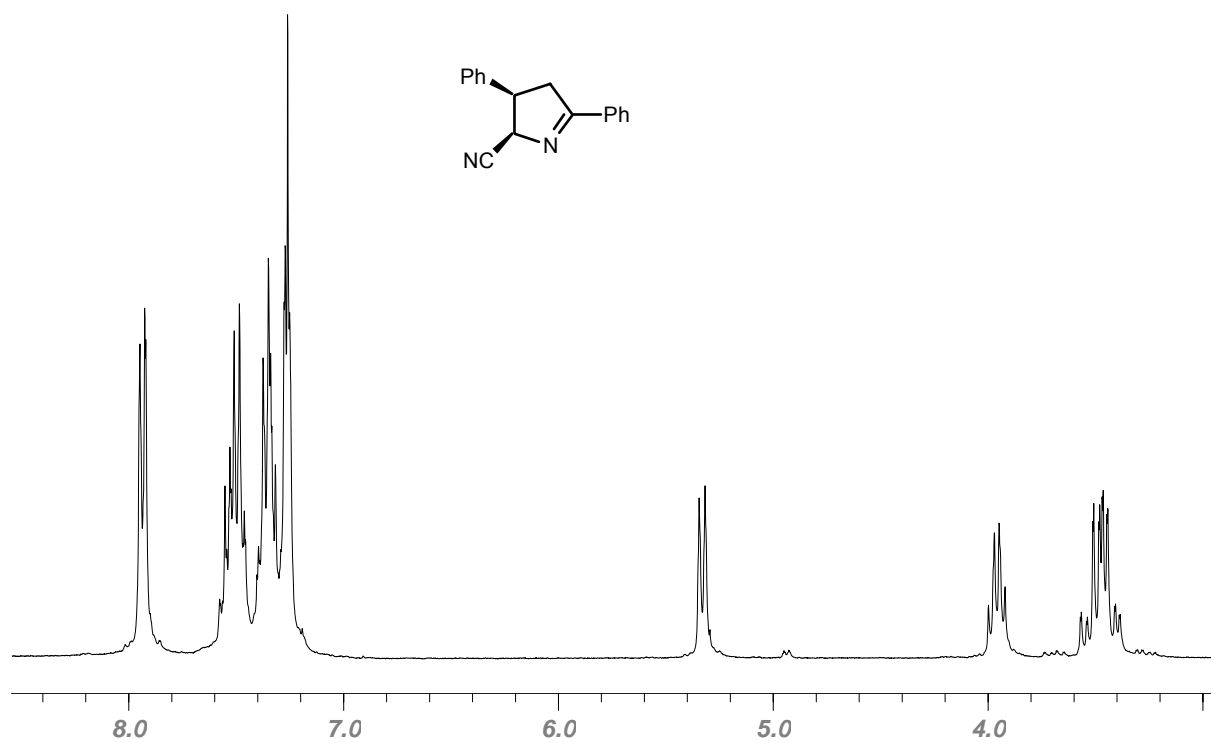
$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **38** (100.6 MHz, DMSO)



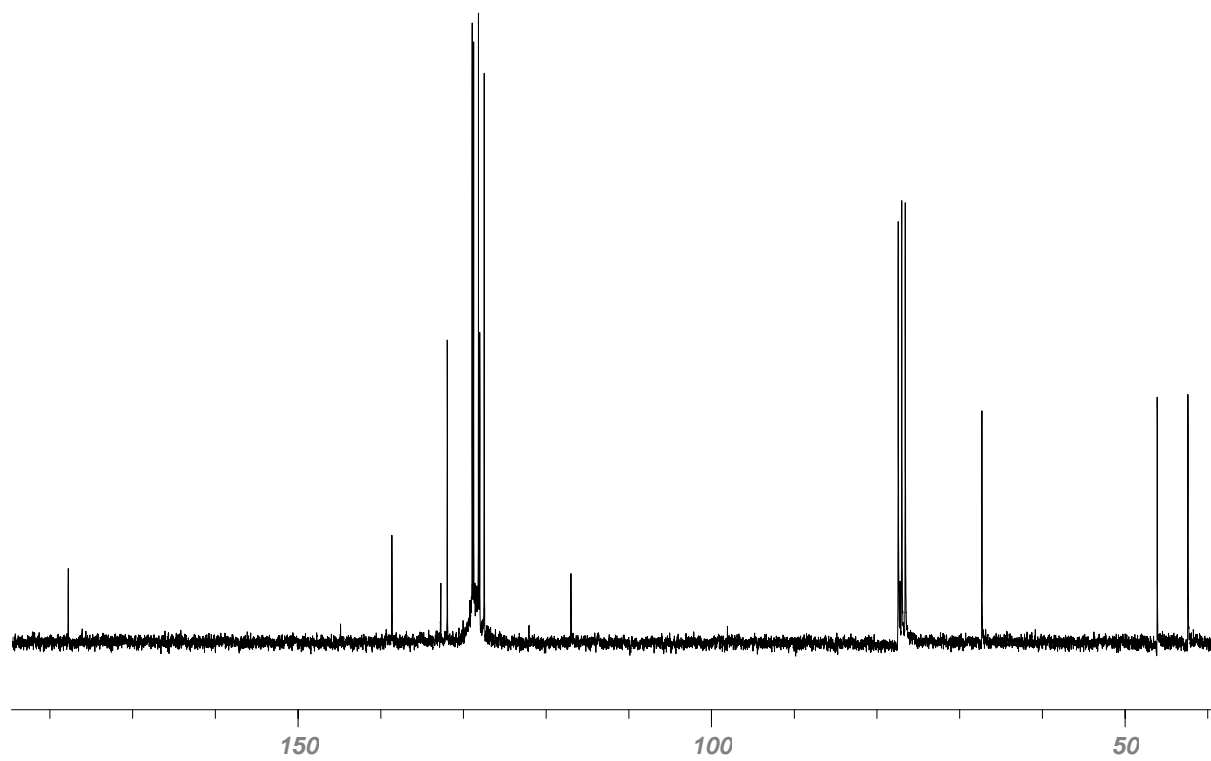
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von *trans*-**39a** (400 MHz, CDCl_3)



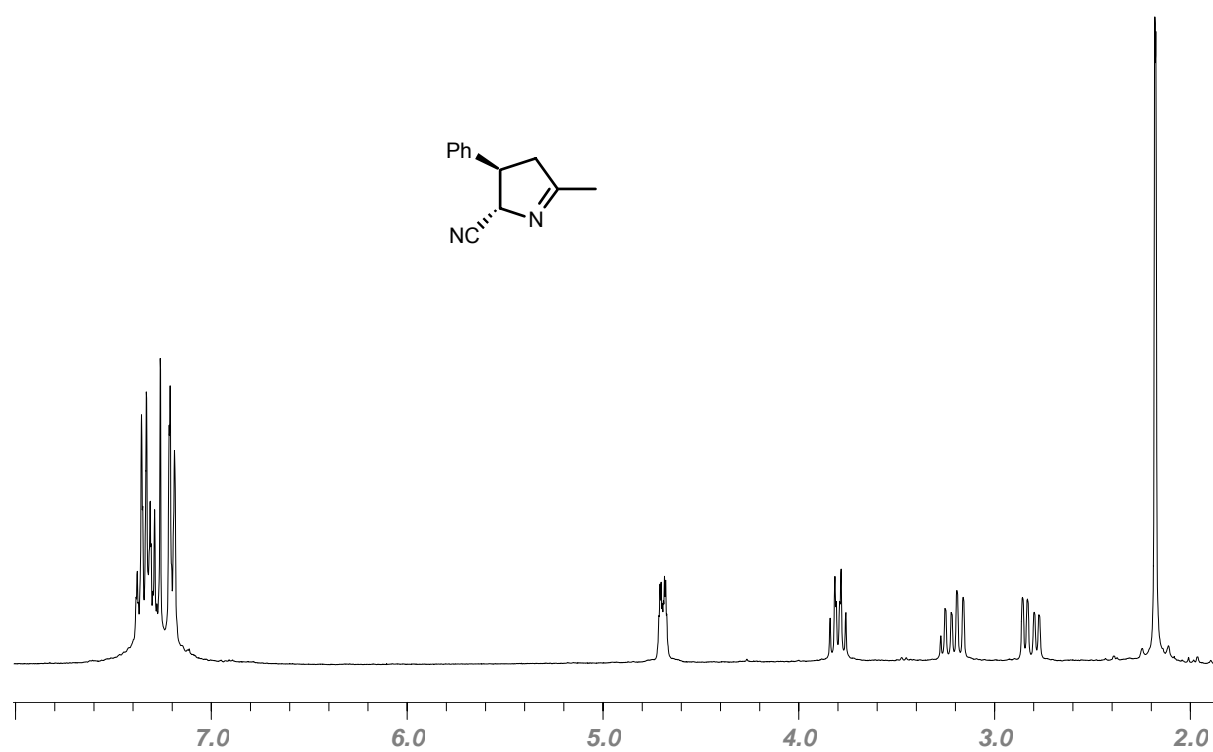
$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von *trans*-**39a** (100.6 MHz, CDCl_3)



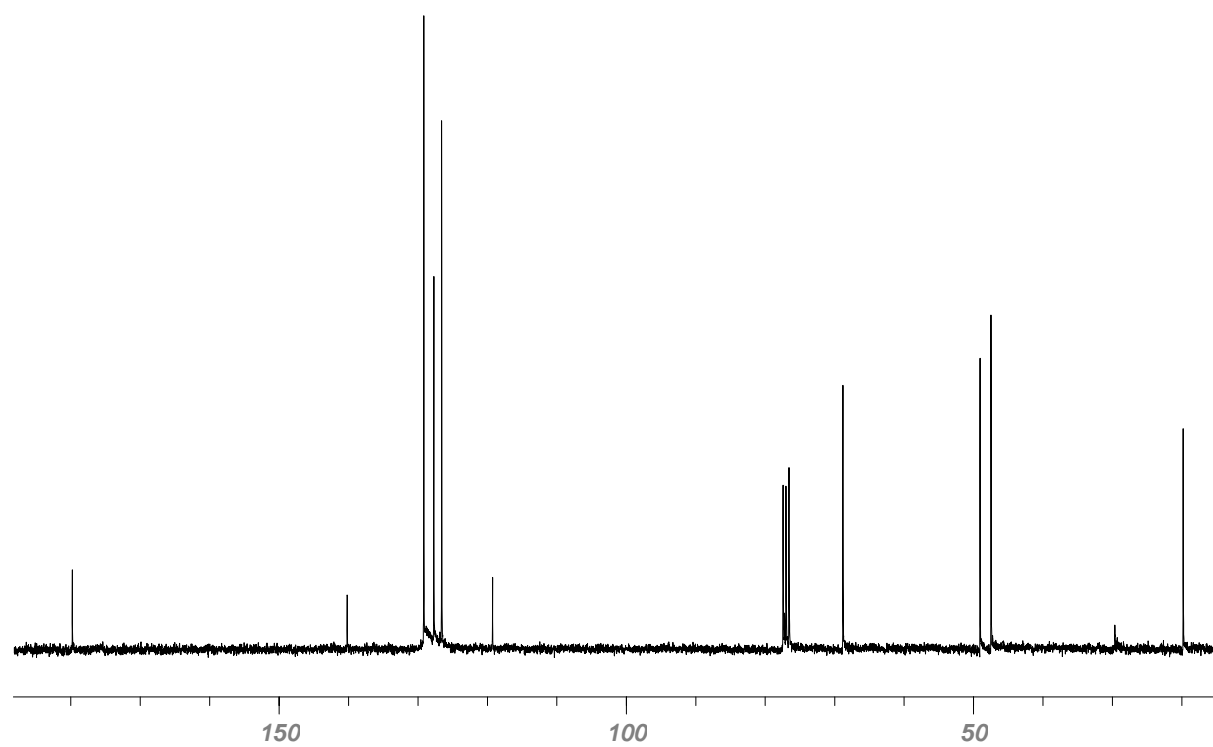
¹H-NMR-Spektrum von cis-39a (300 MHz, CDCl₃)



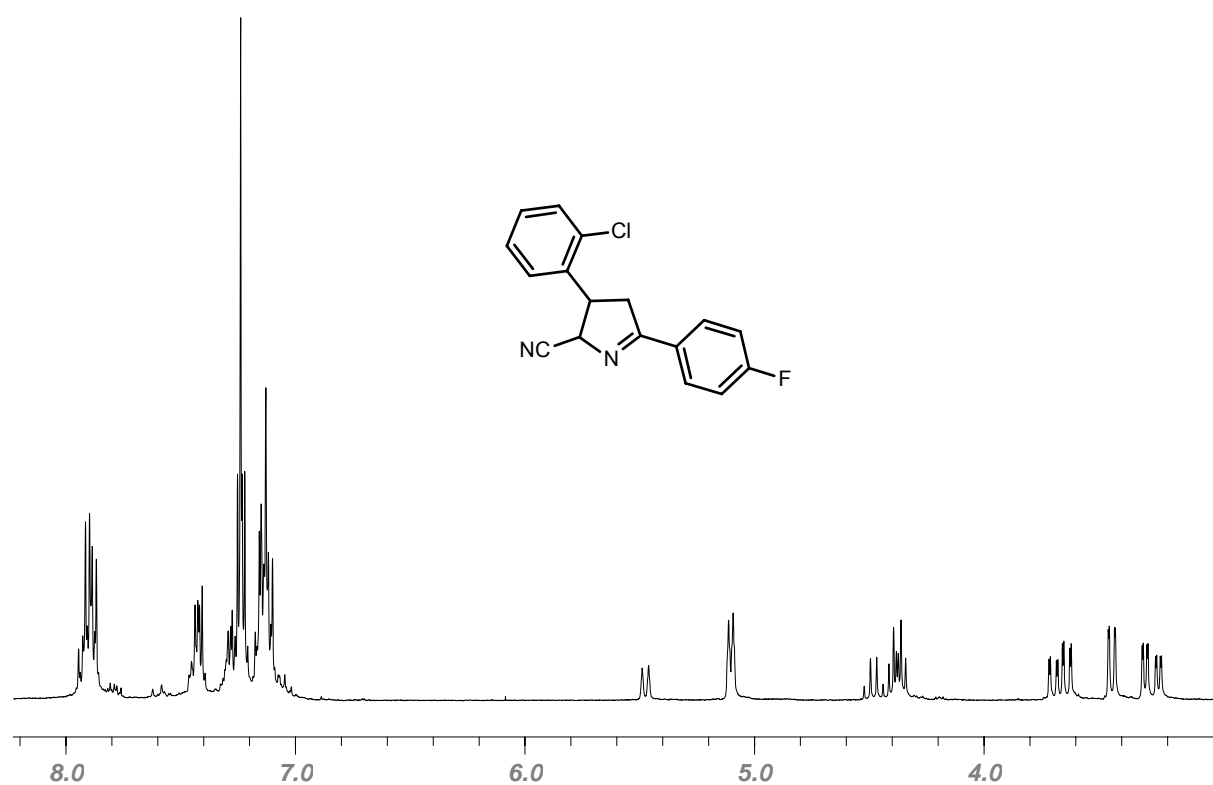
¹³C-NMR-Spektrum von cis-39a (75.5 MHz, CDCl₃)



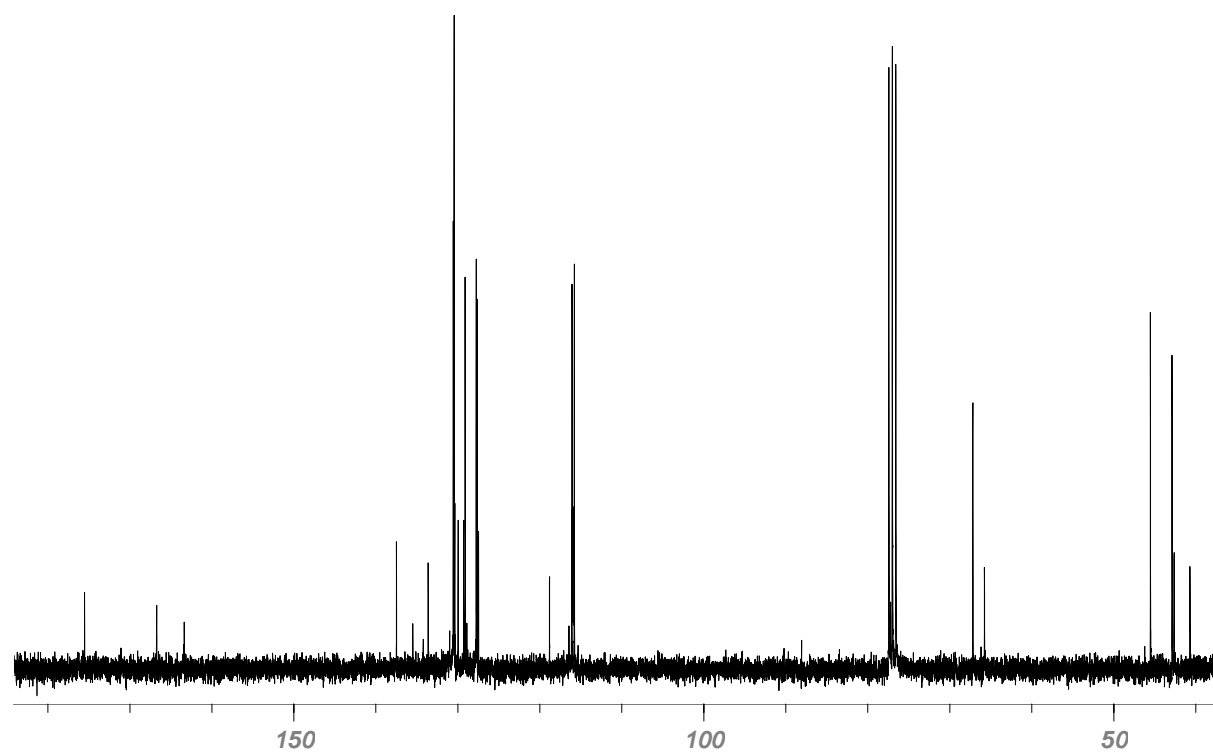
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von trans-**39b** (300 MHz, CDCl_3)



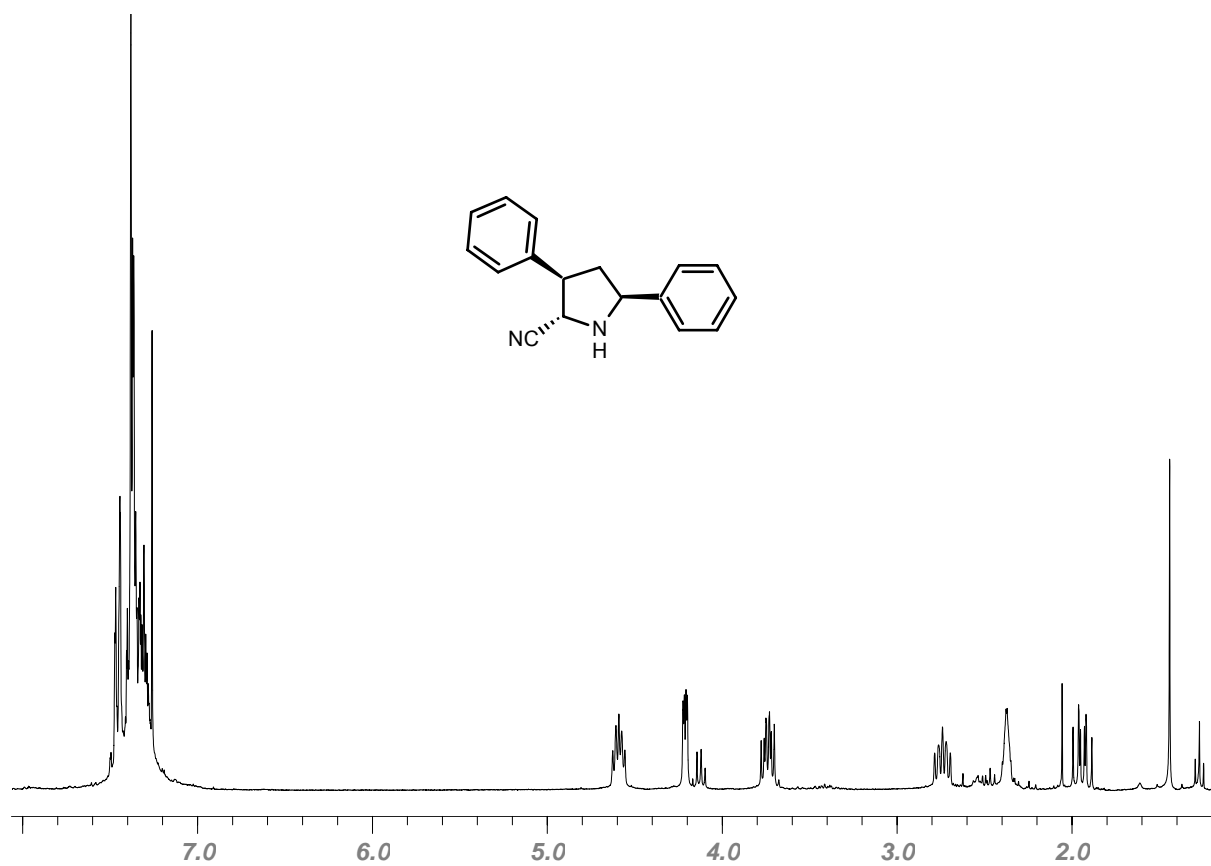
$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von trans-**39b** (75.5 MHz, CDCl_3)



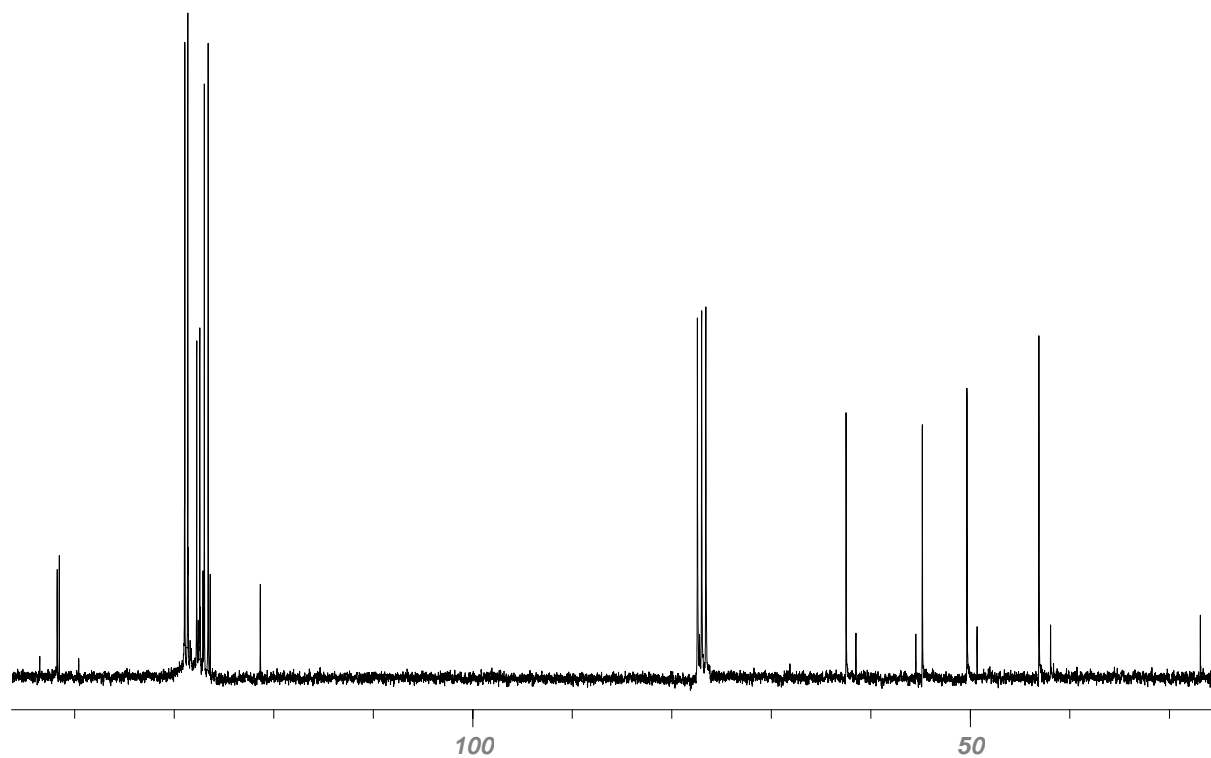
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **39e** (Diastereomerengemisch trans:cis 2.5:1, 300 MHz, CDCl_3)



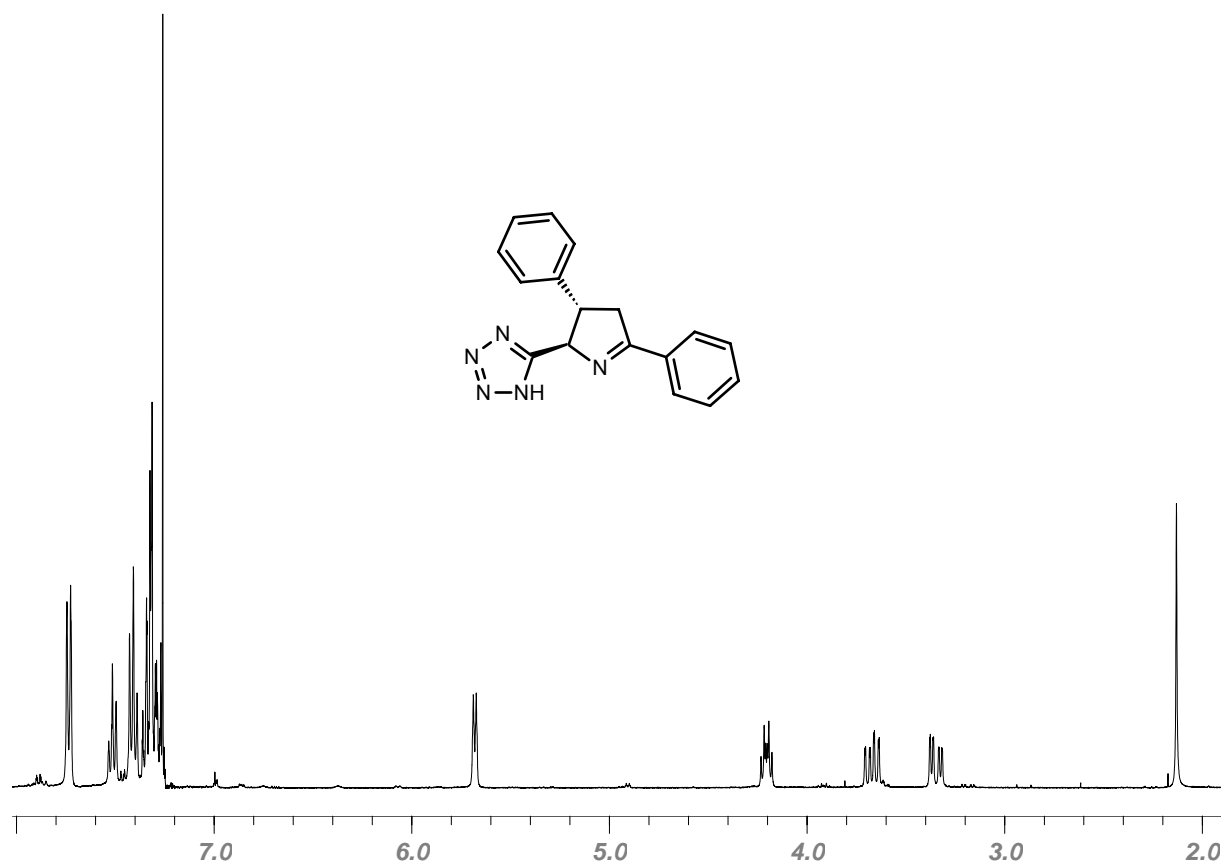
$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **39e** (Diastereomerengemisch trans:cis 2.5:1, 75.5 MHz, CDCl_3)



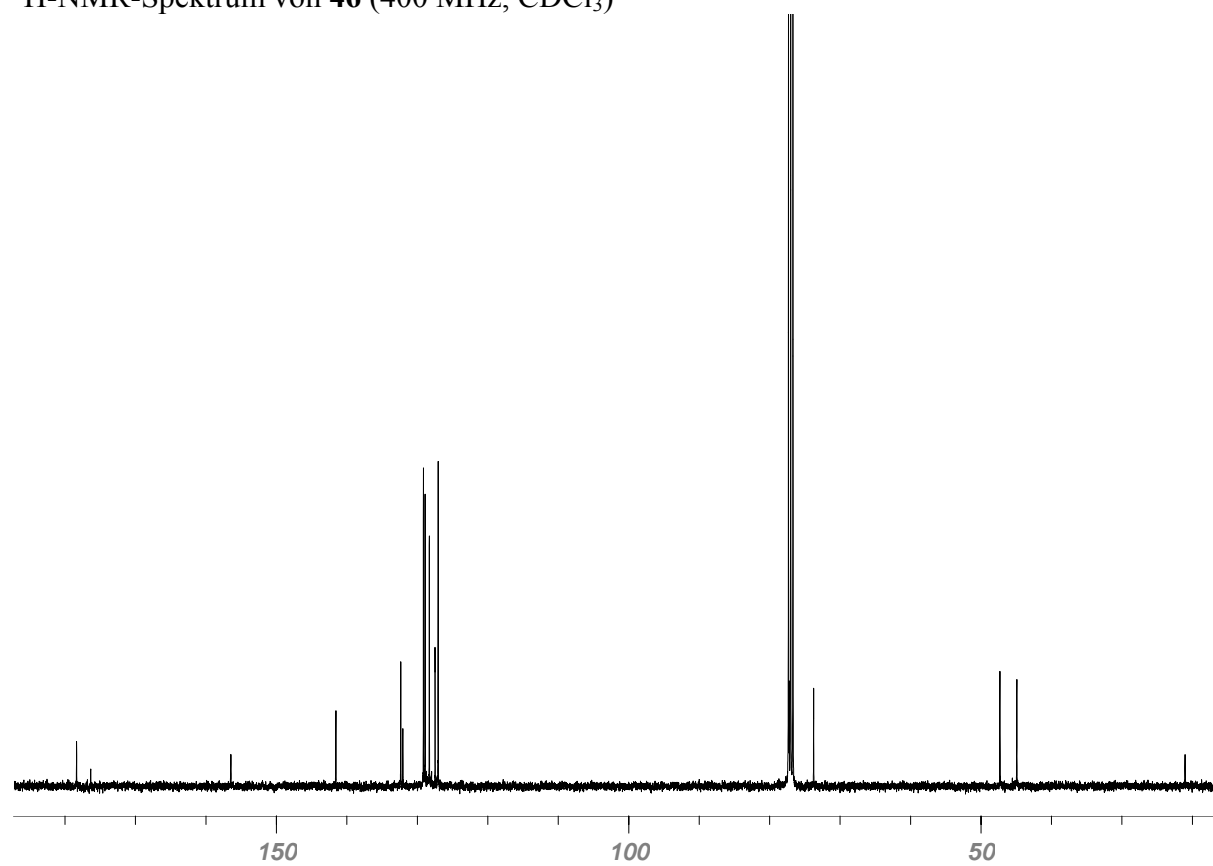
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **45** (Diastereomerenmischung 2,3-trans-2,5-trans:2,3-trans-2,5-cis 10:1, 300 MHz, CDCl_3)



$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **45** (Diastereomerenmischung 2,3-trans-2,5-trans:2,3-trans-2,5-cis 10:1, 75.5 MHz, CDCl_3)



$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **46** (400 MHz, CDCl_3)



$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **46** (100.6 MHz, CDCl_3)