



Universität Hamburg

Department
Chemie



**1,4-Additionen deprotonierter
 α -Aminonitrile und
 α -(Alkylidenamino)-nitrile**



Dissertation

zur Erlangung des Naturwissenschaftlichen Doktorgrades

Vorgelegt dem Department Chemie
der Universität Hamburg

von

Ines Bergner

geboren in Pritzwalk

Hamburg, Januar 2009

Erstprüfer: Prof. Dr. Till Opatz

Zweitprüfer: Prof. Dr. Chris Meier

Datum der Disputation: 13. März 2009

Lernen ist wie Schwimmen gegen den Strom: Wer aufhört, treibt zurück.

– Chinesische Spruchweisheit –

Für meine Eltern

Die vorliegende Arbeit wurde im Arbeitskreis von Prof. Dr. Horst Kunz unter Betreuung von Prof. Dr. Till Opatz am Institut für Organische Chemie der Universität Mainz (10/2005 bis 09/2007) begonnen und anschließend im Arbeitskreis von Prof. Dr. Till Opatz am Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg (10/2007 bis 01/2009) angefertigt.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Pyrrrole und Pyrrolidine	1
1.1.1	Vorkommen und Bedeutung von Pyrrolen	1
1.1.2	Bekannte Synthesen von Pyrrolen	2
1.2	Pyrrolidin-Alkaloide	5
1.3	α-Aminonitrile und α-(Alkylidenamino)-nitrile in der organischen Synthese	7
1.3.1	Umpolung am Carbonyl-Kohlenstoffatom	7
1.3.2	Verwendung von α -Aminonitrilen und α -(Alkylidenamino)-nitrilen in der organischen Synthese	8
2	ZIELSETZUNG	14
3	RESULTATE UND DISKUSSION	17
3.1	Synthese der Edukte	17
3.1.1	Darstellung der α -Aminonitrile (24)	17
3.1.2	Darstellung der α -(Alkylidenamino)-nitrile (9)	18
3.2	Experimente zur enantioselektiven Darstellung von Pyrrolidinen	21
3.2.1	Untersuchung und Optimierung der Stereoselektivität der 1,4-Addition anhand einer Modellreaktion	23
3.2.1.1	Basenscreening	23
3.2.1.2	Lösungsmittelscreening	24
3.2.1.3	Abhängigkeit von der Konzentration des Phasentransferkatalysators	25
3.2.1.4	Experimente zur asymmetrischen 1,4-Addition	25
3.2.2	Experimente zur asymmetrischen Reduktion	33
3.3	Synthese von Pyrrolen aus α-Aminonitrilen	37
3.3.1	Konzept und mechanistische Betrachtungen	37
3.3.2	Darstellung 2,3,5-trisubstituierter Pyrrole - Optimierungsexperimente	41
3.3.3	Synthetisierte Pyrrole aus α -Aminonitrilen und α,β -ungesättigten Ketonen	43
3.4	Modulare Synthese von tetrasubstituierten Pyrrolen aus α-(Alkylidenamino)-nitrilen	47
3.4.1	Konzept und mechanistische Betrachtungen	47
3.4.2	Optimierung der Reaktionsbedingungen	49
3.4.3	Aus α -(Alkylidenamino)-nitrilen und Nitroolefinen synthetisierte Pyrrole	55
3.4.4	Verwendung alternativer Elektrophile	60
3.4.5	Gescheiterte Experimente zur Pyrrolsynthese	61

3.4.6	Eigenschaften der dargestellten 2,3,4,5-tetrasubstituierten Pyrrole	63
3.5	α-(Alkylidenamino)-nitrile und Acetylendicarbonsäure-di-<i>tert</i>-butylester als Edukte für die Pyrrolsynthese	65
3.6	Synthese eines Atorvastatin-Vorläufers	70
3.7	Synthese von Pyrrolen aus α-(Alkylidenamino)-nitrilen über Cyanopyrroline als Zwischenprodukt	73
3.7.1	Konzept und mechanistische Betrachtungen	73
3.7.2	Dargestellte Pyrrole	74
3.8	Synthese von Indolizidinen und Pyrrolizidinen	77
3.8.1	Synthese von Indolizidinen	79
3.8.1.1	Konzept zur Synthese von Indolizidinen	79
3.8.1.2	Durchgeführte Synthesen	80
3.8.2	Synthese von Pyrrolizidinen	85
3.9	Synthese von Pyridinderivaten	89
3.9.1	Konzept der geplanten Synthese	90
3.9.2	Durchgeführte Experimente zur Pyridinsynthese	90
4	ZUSAMMENFASSUNG – SUMMARY	95
5	EXPERIMENTELLER TEIL	107
5.1	Allgemeine Arbeitstechniken und Messgeräte	107
5.2	Darstellung der Edukte	111
5.2.1	Darstellung der α -Aminonitrile (24a–24h)	111
5.2.2	Synthese der α -(Alkylidenamino)-nitrile (82, 9a–m)	118
5.3	Experimente zur enantioselektiven Darstellung von Pyrrolidinen	130
5.4	Pyrrole aus α-Aminonitrilen und α,β-ungesättigten Ketonen	135
5.4.1	Synthese der α,β -ungesättigten Ketone	135
5.4.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Pyrrole (61a–m)	136
5.5	Pyrrole aus α-(Alkylidenamino)-nitrilen und Nitroolefinen	154
5.5.1	Synthese der Elektrophile	154
5.5.2	Synthese der Pyrrole	164
5.6	Pyrrole aus α-(Alkylidenamino)-nitrilen und Acetylendicarbonsäure-di-<i>tert</i>-butylester	185
5.7	Experimente zur Synthese eines Atorvastatin-Vorläufers	193

5.8	Synthese von Pyrrolen (61g, 61n–q) aus α-(Alkylidenamino)-nitrilen über Cyanopyrrolone als Zwischenprodukt	197
5.9	Darstellung von Pyrrolizidinen und Indolizidinen	212
5.9.1	Synthese von Indolizidinen	212
5.9.1.1	Synthese von 3-Phenyl-octahydroindolizin	212
5.9.2	Synthese von Pyrrolizidinen	223
5.10	Pyrrolizidine aus Cyanopyrrolinen	229
5.11	Synthese von Pyridinderivaten	233
5.11.1	Synthese der Edukte	233
5.11.2	Synthese der Pyridinderivate	239
6	GEFAHRSTOFFVERZEICHNIS	242
7	LITERATURVERZEICHNIS	246
8	ANHANG	253
8.1	Kristallstrukturen	253
8.2	Spektrenanhang	268
9	PERSÖNLICHES	318
	Veröffentlichungen	
	Posterbeiträge/ Kurzvorträge	
	Eidstattliche Erklärung	

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Storniamid A-D	1
Abbildung 2: Atorvastatin	2
Abbildung 3: Beispiele für Pyrrolidinalkaloide	5
Abbildung 4: Bicyclische Pyrrolidine	6
Abbildung 5: Von Cinchona-Alkaloiden abgeleitete chirale Phasentransferkatalysatoren	21
Abbildung 6: „Schwesinger Base“ BEMP	22
Abbildung 7: Cyanopyrrolidin 39 als Nebenprodukt	26
Abbildung 8: (S, S)-[(Salen)Al] ₂ O	30
Abbildung 9: Kristallstruktur von 47	33
Abbildung 10: Isoliertes Nebenprodukt	52
Abbildung 11: Getestete Edukte für die Synthese von 4-Amino-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin	53
Abbildung 12: Getestete Edukte für die Darstellung von Tetracyclen	62
Abbildung 13: Getestete deuterierte Lösungsmittel (jeweils linkes Gefäß: Standzeit der Probe 24 Std., jeweils rechts: Standzeit der Probe 1 Std.)	64
Abbildung 14: Dünnschichtchromatogramm (Cyclohexan / Ethylacetat 5 : 1)	65
Abbildung 15: Isoliertes Zwischenprodukt 77a	69
Abbildung 16: Atorvastatin	70
Abbildung 17: Relative Konfiguration in 60g	76
Abbildung 18: Auswahl einiger bekannter Vertreter von Indolizidinen	78
Abbildung 19: Grundstrukturen der Necin-Alkaloide	78
Abbildung 20: Nicht von Necinen abgeleitetes Pyrrolizidin	79
Abbildung 21: Diastereomere Indolizidine 92a (<i>syn</i> und <i>anti</i>)	83
Abbildung 22: Kristallstruktur des Pikrates von Indolizidin 92a , <i>syn</i>	83
Abbildung 23: Indolizidin 92b	84
Abbildung 24: Pyridinderivate als Inhaltstoffe der Tabakpflanze	89
Abbildung 25: Pyridinderivat mit starker schmerzbetäubender Wirkung	89
Abbildung 26: Pyridinderivat 118b	94

Verzeichnis der Schemata

Schema 1: Pyrrolsynthese nach Knorr (1884)	3
Schema 2: Pyrrolsynthese nach Paal und Knorr (1885)	3
Schema 3: Pyrrolsynthese nach Hantzsch (1890)	3
Schema 4: Pyrrolsynthese nach van Leusen	4
Schema 5: Pyrrolsynthese nach Montforts	4
Schema 6: Mechanismus der Pyrrolsynthese nach Barton und Zard	4
Schema 7: Pyrrolidinsynthese nach Hofman-Löffler-Freytag	7
Schema 8: Retrosynthetische Betrachtung	8
Schema 9: Umpolungsreaktion nach Corey und Seebach	8
Schema 10: von Miller und Plöchl-Pyrrolsynthese	9
Schema 11: Retro-Strecker-Reaktion	9
Schema 12: Aus deprotonierten α -Aminonitrilen synthetisierte Produkte	10
Schema 13: Reaktionsverlauf der Pyrrolidinsynthese nach Meyer	11
Schema 14: Vergleich zwischen 1,4-Addition und 1,3-dipolarer Cycloaddition	12
Schema 15: Synthese von Pyrrolidinen 12 aus α -(Alkylidenamino)-nitrilen 9	12
Schema 16: Synthese von γ -Aminosäureestern 13 und Lactamen 14	13
Schema 17: Geplante asymmetrische Variante zur Darstellung von Pyrrolidinen	14
Schema 18: Geplante Pyrrolsynthese	15
Schema 19: Asymmetrische Benzylierung mit chiralen Phasentransferkatalysatoren ^[95]	22
Schema 20: Modellreaktion zur Optimierung der 1,4-Addition	23
Schema 21: Reduktion zum Pyrrolidin	26
Schema 22: Pyrrolidinsynthese	27
Schema 23: Experiment zur prolinkatalysierten 1,4-Addition	29
Schema 24: Testreaktion mit Jacobsen-Katalysator	31
Schema 25: Geplante Synthese zum asymmetrischen reduktiven Ringschluss	33
Schema 26: Synthese des chiralen Ruthenium-Katalysators 50	34
Schema 27: Versuch zur reduktiven Eliminierung der Cyanogruppe	34
Schema 28: In situ-Darstellung eines chiralen ansa-Titanocens	35
Schema 29: In situ-Darstellung eines chiralen Oxazaborolidins	35
Schema 30: Postulierter Reaktionsmechanismus für die Pyrrolidinsynthese ^[73]	36
Schema 31: Asymmetrische Reduktion von Cyanopyrrolinen	36
Schema 32: Darstellung cyclischer α -(Alkylidenamino)-nitrile	37
Schema 33: Synthese von Pyrrolen aus Cyanopyrrolinen	37
Schema 34: Vermuteter Mechanismus der HCN-Eliminierung aus 2,4-disubstituierten Cyanopyrrolinen	38
Schema 35: Mechanismus der HCN-Eliminierung	39
Schema 36: Iminbildung mit Titanetrachlorid	39
Schema 37: Geplante Synthese von 2,3,5-trisubstituierten Pyrrolen aus α -Aminonitrilen	40
Schema 38: Vereinfachte Darstellung der 6π -Elektrocyclisierung	41
Schema 39: Erste Experimente zur Pyrrolsynthese	41
Schema 40: Erstes Experiment zur Pyrrolsynthese	47
Schema 41: Allgemeiner Reaktionsverlauf für die Pyrrolbildung	48
Schema 42: Mechanismus zur Eliminierung von HNO_2	49
Schema 43: Bildung des 4-Amino-5,6,7,8-tetrahydroisochinolins 70l	53
Schema 44: Umsetzung von 9k mit 1-Nitrocyclohexen	54

<i>Schema 45: Pyrrole aus Nitroalkoholen und β-Acetoxynitroalkanen</i>	61
<i>Schema 46: Versuch zur Synthese eines 2,3,4,5-tetraalkylierten Pyrrols</i>	62
<i>Schema 47: Versuche zur Synthese von Tricyclen</i>	63
<i>Schema 48: Pyrrolsynthese nach Tsuge et al.</i>	66
<i>Schema 49: Mechanistische Überlegungen</i>	69
<i>Schema 50: Synthese eines Atorvastatin-Vorläufers</i>	71
<i>Schema 51: Unerwartete Nebenprodukte</i>	72
<i>Schema 52: Möglicher Mechanismus zur Bildung von 80</i>	72
<i>Schema 53: Synthese von Cyanopyrrolin 84</i>	74
<i>Schema 54: Pyrrole aus Cyanopyrrolinen</i>	74
<i>Schema 55: Girard Reagenz T – Wirkungsweise</i>	76
<i>Schema 56: Bildung des Nebenproduktes 88</i>	77
<i>Schema 57: Geplante Indolizidinsynthese</i>	80
<i>Schema 58: Synthese von 89</i>	80
<i>Schema 59: Isolierte Produkte nach der sauren Spaltung des 1,4 Adduktes</i>	81
<i>Schema 60: Möglicher Reaktionsverlauf für die Bildung von 94 und 95</i>	82
<i>Schema 61: Möglicher Mechanismus für die Synthese von 96</i>	84
<i>Schema 62: Versuch zur Darstellung des Pyrrolizidins 102</i>	85
<i>Schema 63: Synthese des Elektrophils 106</i>	86
<i>Schema 64: Mögliche Produkte nach Reduktion von 107</i>	87
<i>Schema 65: Synthese von Pyrrolizidin 112</i>	88
<i>Schema 66: Von Elkholy beschriebene Synthese von 115</i>	90
<i>Schema 67: Geplante Pyridinsynthese</i>	90
<i>Schema 68: Synthese der Imine 114</i>	91
<i>Schema 69: Erste Versuche zur Pyridinsynthese</i>	91
<i>Schema 70: Pyridinderivat 118a</i>	92
<i>Schema 71: Alternativer Reaktionsweg zu 118a</i>	93
<i>Schema 72: Synthese von Pyrrolen aus α-Aminonitrilen</i>	95
<i>Schema 73: Synthese von tetrasubstituierten Pyrrolen aus α-(Alkylidenamino)-nitrilen</i>	96
<i>Schema 74: Synthese von Pyrrolen aus α-(Alkylidenamino)-nitrilen</i>	97
<i>Schema 75: Synthese eines Atorvastatin-Vorläufers 79</i>	97
<i>Schema 76: Synthese von Pyrrolen 61 aus Cyanopyrrolinen 60</i>	98
<i>Schema 77: Synthese von Indolizidinen</i>	99
<i>Schema 78: Pyridinsynthese</i>	99
<i>Schema 79: Alternative Pyridinsynthese</i>	100
<i>scheme 80: Synthesis of pyrroles 61 from α-aminonitriles 24</i>	101
<i>scheme 81: Synthesis of pyrroles 29 from α-(alkylideneamino)-nitriles 9</i>	102
<i>scheme 82: Synthesis of pyrroles 76 starting from α-(alkylideneamino)-nitriles 9</i>	103
<i>scheme 83: Synthesis of atorvastatin precursor 79</i>	103
<i>scheme 84: Synthesis of pyrroles 61</i>	104
<i>scheme 85: Synthesis of indolizidines 92</i>	105
<i>scheme 86: Synthesis of pyridine 118a</i>	105
<i>scheme 87: Alternative approach to pyridines 118</i>	106

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Synthetisierte α-Aminonitrile</i>	17
<i>Tabelle 2: Synthetisierte α-(Alkylidenamino)-nitrile</i>	19
<i>Tabelle 3: Retentionszeiten der Enantiomeren von 41 (Flussrate 1 mL/min, Säulentemperatur 30°C)</i>	28
<i>Tabelle 4: Aus α-Aminonitrilen dargestellte Pyrrole</i>	43
<i>Tabelle 5: Optimierung der Reaktionsbedingungen</i>	50
<i>Tabelle 6: Optimierung der Pyrrolsynthese in der Mikrowelle</i>	55
<i>Tabelle 7: Synthetisierte Pyrrole</i>	56
<i>Tabelle 8: Synthese von Pyrrolen 76 aus α-(Alkylidenamino)-nitrilen 9 und einem Acetylenderivat 73b</i>	67
<i>Tabelle 9: Synthetisierte Pyrrole</i>	75
<i>Tabelle 10: Verwendete Verschiebungen für das Signal nichtdeuterierten Lösungsmittels</i>	109

Abkürzungsverzeichnis

absol.	absolut
Äq.	Äquivalente
Ar	Aryl-
b	breit
Bu	Butyl-
CH ₂ Cl ₂	Dichlormethan
COSY	Correlated Spectroscopy
Cs ₂ CO ₃	Cäsiumcarbonat
d	Dublett
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DIPEA	<i>N</i> -Ethyl-diisopropylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
hfc	3-heptafluorpropylhydroxymethylencamphorato
dr	diastereomeric ratio (Diastereomerenverhältnis)
EI-MS	Electron Impact Mass Spectrometry
ESI-MS	Electrospray Ionization Mass Spectrometry
FAB-MS	Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry
FD-MS	Field Desorption Mass Spectrometry
Fp.	Schmelzpunkt
gef.	gefunden
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
HPLC	High Performance Liquid Chromatography

HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
Hz	Hertz
i. Vak.	im Vakuum
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
KO <i>t</i> Bu	Kalium- <i>tert</i> -butanolat
L	Liter
<i>m</i>	Meta
m	medium
M	Molarität
m	Multipllett
mc	zentriertes Multipllett
Me	Methyl
Me ₃ SiCl	Trimethylsilylchlorid
min.	Minute
Naph	Naphthyl-
n. b.	nicht bestimmt
nm	Nanometer
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOE	Nuclear Overhauser Enhancement
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
Nu	Nucleophil
<i>o</i>	ortho
<i>p</i>	para
quin	Quintett
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
PTC	Phasentransferkatalysator
q	Quartett

x

quant.	quantitativ
R _f	Ratio of fronts (DC)
s	Singulett
s	strong
Std.	Stunden
SiMe ₃	Trimethylsilyl-
t	Triplett
t	Zeit
T	Temperatur
TBD	1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-en
TMG	1,1,3,3-Tetramethylguanidin
THF	Tetrahydrofuran
UV	Ultraviolett
vw	very weak
w	weak
Zers.	Zersetzung
δ	chemische Verschiebung

1 Einleitung

1.1 Pyrrole und Pyrrolidine

1.1.1 Vorkommen und Bedeutung von Pyrrolen

Im Jahre 1834 war es *F. F. Runge* der den Namen Pyrrol (gr. *pyrros* = feuerrot) prägte. Eine bestimmte aus Steinkohleteer gewonnene Fraktion färbte einen mit Salzsäure befeuchteten Fichtenspan rot an, was ihn zur Namensgebung veranlasste. Erst 36 Jahre später wurde die Struktur von *A. von Baeyer* aufgeklärt. Neben dem Vorkommen im Steinkohleteer wird es zusammen mit Methylhomologa zudem im Knochenöl und im Knochenteer nachgewiesen.^[1]

Das Pyrrolskelett wird als Schlüsselstruktur in einer großen Anzahl von Naturstoffen gefunden, wie zum Beispiel in Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden, marinen aber auch terrestrischen Pyrrol-Alkaloiden und in den allgegenwärtigen Porphyrinsystemen.^[2-13]

In der Tierwelt sind Pyrrole beispielsweise in Form von Pyrrol-2-carbonsäuremethylester in einigen Ameisenarten (*Atta*- und *Acromyrmex*, Myrmicinae) als Spurpheromon zu finden.^[14] Als ein Beispiel für marine Pyrrol-Alkaloide seien die Storniamide A-D, die aus einem Schwamm *Cliona sp.* isoliert wurden, angeführt (Abbildung 1).^[13]

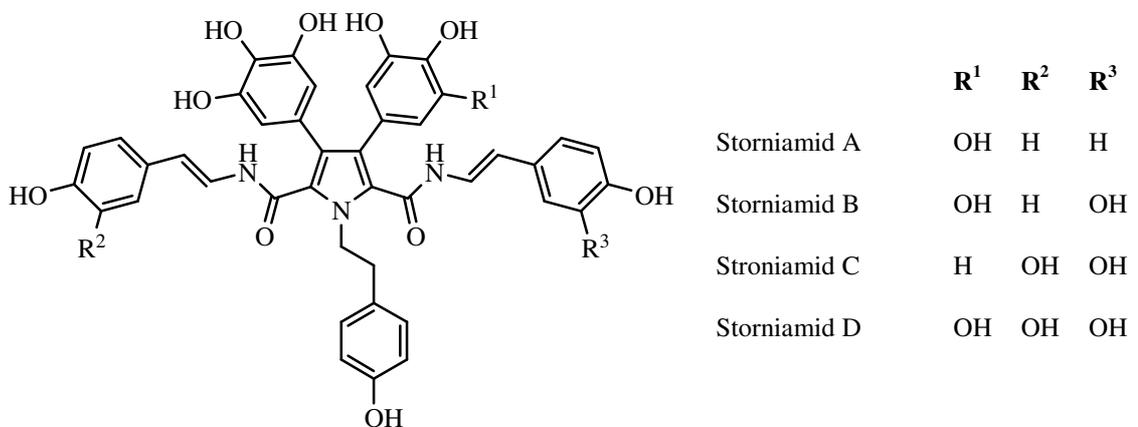


Abbildung 1: Storniamid A-D

Viele Pyrrolderivate sind biologisch aktiv und haben Bedeutung für die medizinische Chemie.^[15-19] Die in Abbildung 1 gezeigten Vertreter der Storniamide besitzen so zum Beispiel antibiotische Wirkung gegen grampositive Bakterien.^[13] Eine weitere Klasse von Pyrrolalkaloiden – die Lamellarine – sind bekannt für ihre Cytotoxizität gegenüber einer Reihe von Krebszelllinien.^[20] Ein bedeutendes Beispiel für eine medizinische Anwendung eines Pyrrolderivates ist der von der Firma Pfizer vertriebene Wirkstoff Atorvastatin (Lipitor®, Sortis®, Abbildung 2), der eine Senkung des Cholesterinspiegels im Blut durch Hemmung der HMG – CoA Reduktase bewirkt.^[21, 22]

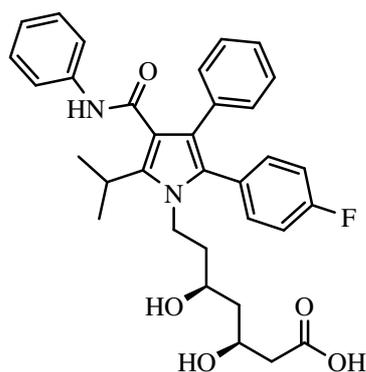
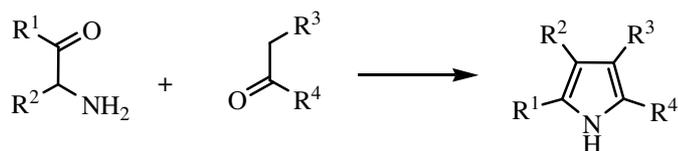
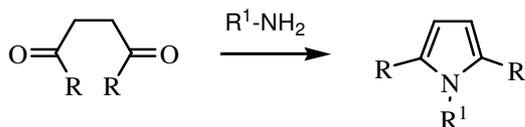
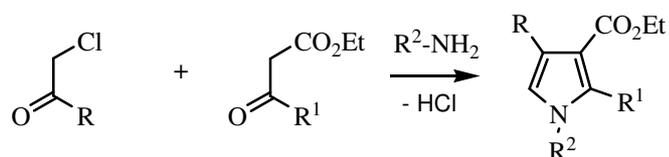


Abbildung 2: Atorvastatin

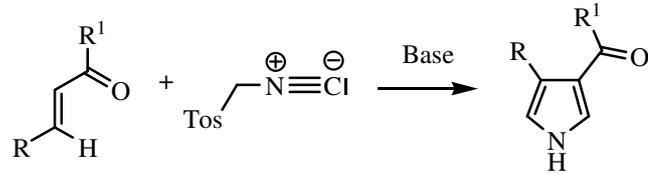
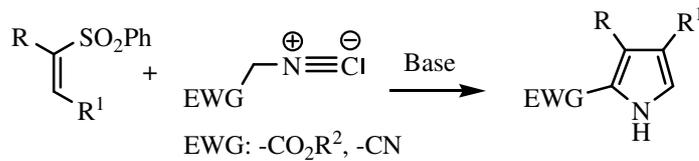
Des Weiteren werden synthetische Pyrrolderivate, vor allem Polypyrrole, in den Materialwissenschaften aufgrund ihres ausgedehnten π -Elektronensystems als Ersatz für metallische Leiter zum Beispiel in Batterien oder Leuchtdioden verwendet.^[23-26]

1.1.2 Bekannte Synthesen von Pyrrolen

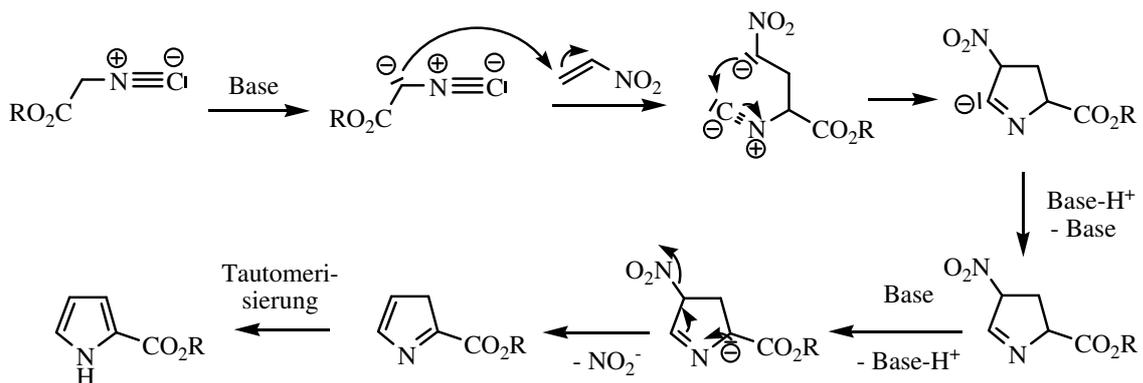
Wegen ihrer Bedeutsamkeit wurden im Laufe der Zeit viele Synthesewege zum Aufbau des Pyrrolgerüsts entwickelt. So lassen sich Pyrrole durch *Knorr*-^[27] (Schema 1), *Paal-Knorr*-^[28, 29] (Schema 2), *Hantzsch*-Synthese^[30] (Schema 3) aber auch mittels [3+2]-Cycloadditionen,^[31-33] Multikomponenten-Reaktionen^[34, 35] und Ringverengungs-^[36] sowie Cyclisierungsprotokolle^[20, 37, 38] gewinnen.

Schema 1: Pyrrolsynthese nach *Knorr* (1884)Schema 2: Pyrrolsynthese nach *Paal* und *Knorr* (1885)Schema 3: Pyrrolsynthese nach *Hantzsch* (1890)

Effiziente Verfahren zur Herstellung von 1*H*-Pyrrolen wurden in jüngerer Zeit von *van Leusen*^[31] (1972), *Barton* und *Zard*^[39] (1985) sowie von *Montforts*^[40, 41] (1994) veröffentlicht. Nach der Methode von *van Leusen* werden 1*H*-Pyrrole in Gegenwart einer Base durch Addition von Tosylmethylisocyanid an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen gewonnen (Schema 4). Bei der von *Barton* und *Zard* entdeckten Synthese werden Isocyanoessigester und Nitroolefine als Edukte verwendet, die *Montforts*-Synthese greift auf α,β -ungesättigte Sulfone und Isocyanacetonitril oder ebenfalls auf Isocyanoessigester zurück (Schema 5, Schema 6).

Schema 4: Pyrrolsynthese nach *van Leusen*Schema 5: Pyrrolsynthese nach *Montforts*

Der Mechanismus für diese Reaktionen verläuft prinzipiell nach einem ähnlichen Muster ab. Am Beispiel der *Barton* und *Zard* Reaktion soll dieser kurz erläutert werden: Deprotonierung des Isocyanoessigesters ist gefolgt von einer Michael-Addition an das Nitroalken. Anschließend greift das intermediär gebildete Enolat-Ion nucleophil am Isocyanid-Kohlenstoff an. Nach Abspaltung von salpetriger Säure und Rearomatisierung durch Tautomerie wird das Pyrrol erhalten (Schema 6).^[42]

Schema 6: Mechanismus der Pyrrolsynthese nach *Barton* und *Zard*

1.2 Pyrrolidin-Alkaloide

Neben einfachen *N*-acetylierten Derivaten des Pyrrolidins (zum Beispiel 3-Methoxyzimtsäurepyrrolidin aus *Piper nigrum*, Piperaceae, Abbildung 3) sind zur Gruppe der Pyrrolidine auch *N*-alkylierte Verbindungen zu zählen.^[43] Hygrin sei als ein Beispiel angeführt, das neben Cuscohygrin in den Blättern des Coca-Strauches (*Erythroxylum coca*, Erythroxylaceae) und in den Wurzeln der Lampionpflanze *Pysalis alkekengi* (Solanaceae) vorkommt (Abbildung 3).^[14, 43]

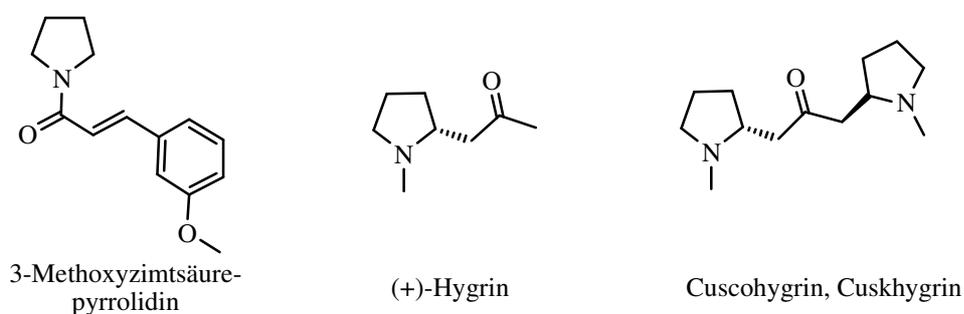


Abbildung 3: Beispiele für Pyrrolidinalkaloide

Wie auch Pyrrole kommen Pyrrolidine in vielen weiteren Naturstoffen vor: Beispielsweise locken die Weibchen der Sklavenhalterameise (*Harpagoxenus sublaevis*) mit *N*-alkylierten 3-Methylpyrrolidinen paarungsbereite Männchen an. Desweiteren wurden aus den Giftdrüsen anderer Ameisenarten (*Solenopsis*, *Monomorium*) verschiedene 2,5-Dialkylpyrrolidine isoliert.^[14, 44] Halluzinogene Wirkung wird dem bicyclischen Pyrrolidin (-)-Mesembrin (Abbildung 4), das aus einem im Süden Afrikas vorkommenden Eiskrautgewächs isoliert werden kann, zugeschrieben.^[14] Das in Abbildung 4 dargestellte Mesembrenol kommt in der gleichen Pflanze vor.

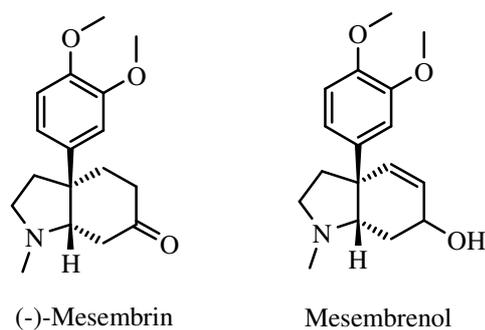
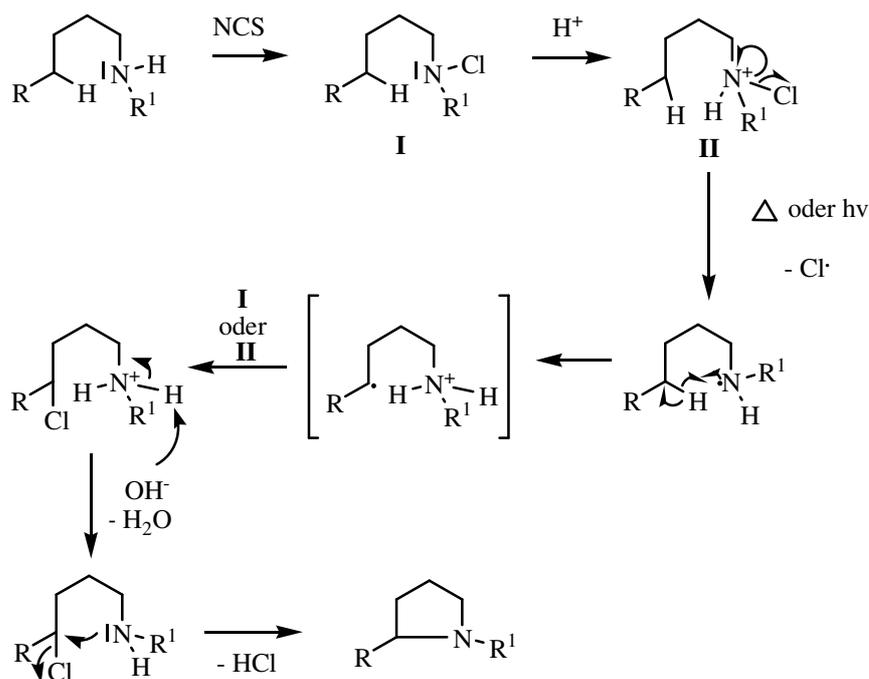


Abbildung 4: Bicyclische Pyrrolidine

Neben ihrer Bedeutung als Liganden in Übergangsmetallkomplexen und Organokatalysatoren^[45-48] zeigen Pyrrolidine zum Teil sehr interessante pharmakologische Wirkungen^[49-52] und sind somit attraktive Leitstrukturen für die Entwicklung neuer Wirkstoffe in der medizinischen Chemie.

Im folgenden soll nur eine der vielen Möglichkeiten zur Pyrrolidinsynthese^[20] beschrieben werden. Eine im Arbeitskreis *Opatz* entwickelte Methode ausgehend von α -Aminonitrilen wird im Kap. 1.3.2 vorgestellt. Als Namensreaktion wird die Anfang des letzten Jahrhunderts entwickelte Pyrrolidinsynthese nach *Hofman-Löffler-Freytag* in vielen Lehrbüchern aufgeführt. Zunächst wird dabei ein Amin mit *N*-Chlorsuccinimid in ein *N*-Chloramin überführt, dessen N-Cl-Bindung dann unter Einwirkung von Hitze oder UV-Licht homolytisch gespalten wird. Das sich in δ -Position zum Stickstoff befindliche Wasserstoffatom wird anschließend intramolekular vom gebildeten Radikal abstrahiert. Intermolekular kommt es nun zur Übertragung eines Chlorradikals entweder von einem weiteren *N*-Chloramin oder einem *N*-Chlorammoniumsalz, so dass ein δ -Chloramin generiert wird. Intramolekulare baseninduzierte nucleophile Substitution liefert das Pyrrolidin (Schema 7).^[53, 54]



Schema 7: Pyrrolidinsynthese nach *Hofman-Löffler-Freytag*

1.3 α -Aminonitrile und α -(Alkylidenamino)-nitrile in der organischen Synthese

1.3.1 Umpolung am Carbonyl-Kohlenstoffatom

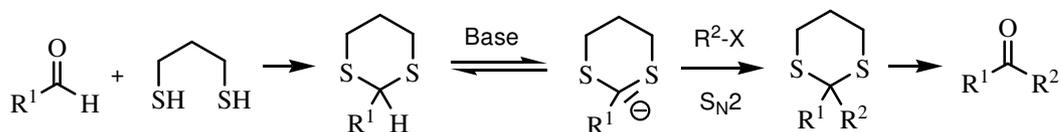
Wird die Reaktivität eines Reaktionszentrums von einem elektrophilen in ein nucleophiles C-Atom transformiert, spricht man von einer Umpolungsreaktion. Die Benzoinkondensation von aromatischen Aldehyden in Gegenwart von Cyanidionen ist das wohl bekannteste Beispiel für eine solche Reaktion. Das Prinzip soll hier jedoch anhand der Umwandlung eines Aldehydes in ein Keton nach der Methode von *Corey* und *Seebach*^[55, 56] kurz erläutert werden. Eine direkte elektrophile Alkylierung am Carbonylkohlenstoff des Aldehyds ist aufgrund seines elektrophilen Charakters nicht möglich. Zudem ist ein Acylanion (Schema 8), welches aus retrosynthetischer Sicht als Reaktand in Betracht kommt, praktisch nicht zugänglich.



Synthon: Acylanion

Schema 8: Retrosynthetische Betrachtung

Wird der Aldehyd jedoch in ein 1,3-Dithian überführt, ist es durch Zugabe einer starken Base wie Butyllithium möglich, durch Deprotonierung das Anion zu generieren. Das zuvor elektrophile Zentrum ist somit in ein Nucleophil umgewandelt worden, das nun mit einem Elektrophil wie beispielsweise einem Alkylhalogenid reagieren kann. Nach hydrolytischer Spaltung des *S,S*-Acetals mit HgCl_2/HgO in wässrigem Medium erhält man das Keton.

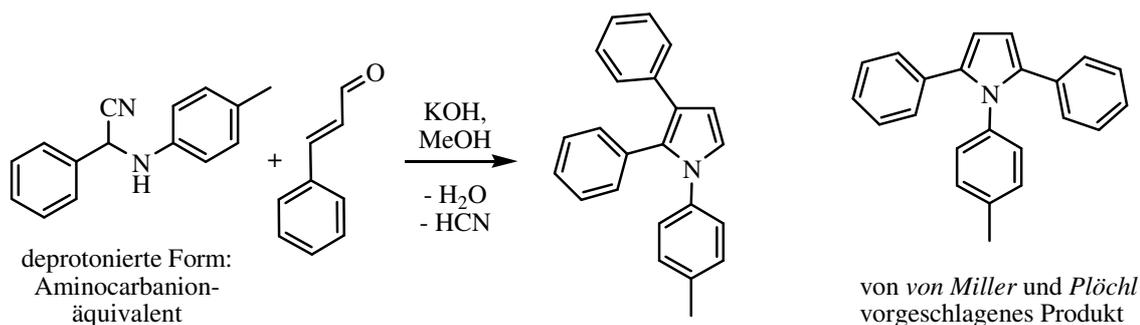


Schema 9: Umpolungsreaktion nach Corey und Seebach

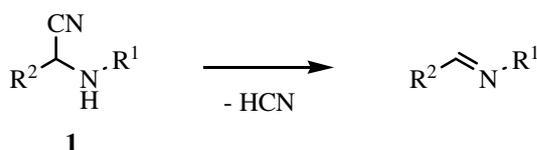
Eine analoge Umpolungsreaktion mit *O,O*-Acetalen ist nicht möglich, da Sauerstoff im Gegensatz zum Schwefel nicht die Fähigkeit besitzt, negative Ladungen in α -Stellung aufgrund der leichten Polarisierbarkeit und der vorhandenen d-Orbitale zu stabilisieren.

1.3.2 Verwendung von α -Aminonitrilen und α -(Alkylidenamino)-nitrilen in der organischen Synthese

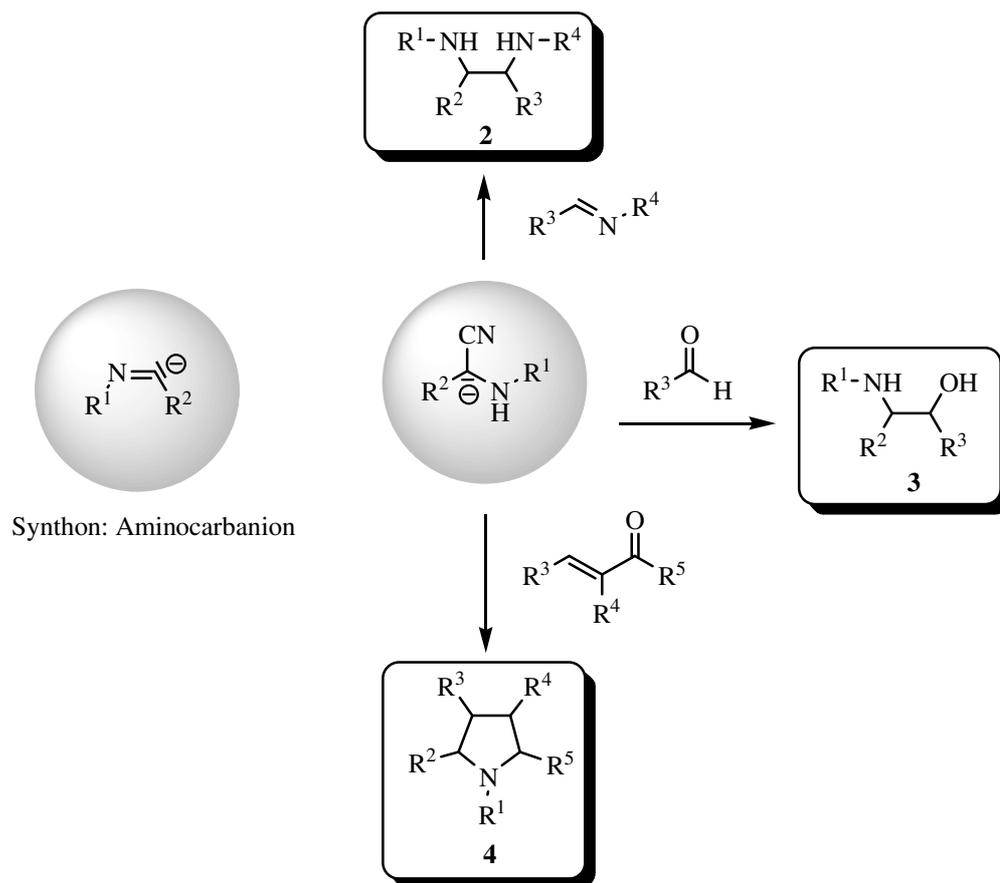
Im Vergleich zur Umpolung von Aldehyden hat die entsprechende Polaritätsumkehr von Iminen lange Zeit kaum Beachtung gefunden, obwohl es von *Miller* und *Plöchl* bereits 1898 gelang durch 1,4-Addition von *N*-Aryl- α -aminonitril an Zimtaldehyd 1,2,3-triarylsubstituierte Pyrrole zu erhalten (Schema 10).^[57] Der von ihnen angenommene Reaktionsmechanismus und die Anordnung der Substituenten im Pyrrolring wurden jedoch erst 33 Jahre später durch *Bodfors*^[58] richtig gestellt und von *Treibs* und *Derra* bestätigt.^[59]

Schema 10: *von Miller* und *Plöchl*-Pyrrolsynthese

Im Gegensatz zur Deprotonierung von *N*-disubstituierten α -Aminonitrilen besteht bei der Deprotonierung von *N*-monosubstituierten α -Aminonitrilen **1** immer die Gefahr der Retro-*Strecker*-Reaktion (Schema 11).^[60] Besonders gefährdet sind dabei α -Aminonitrile, deren nach Deprotonierung gebildeten Anionen nicht durch aromatische Reste stabilisiert werden können. Dies könnte einer der Gründe sein, dass die Produktpalette der *von Miller* und *Plöchl* Pyrrolsynthese auf α,N -diarylsubstituierte Produkte beschränkt blieb.

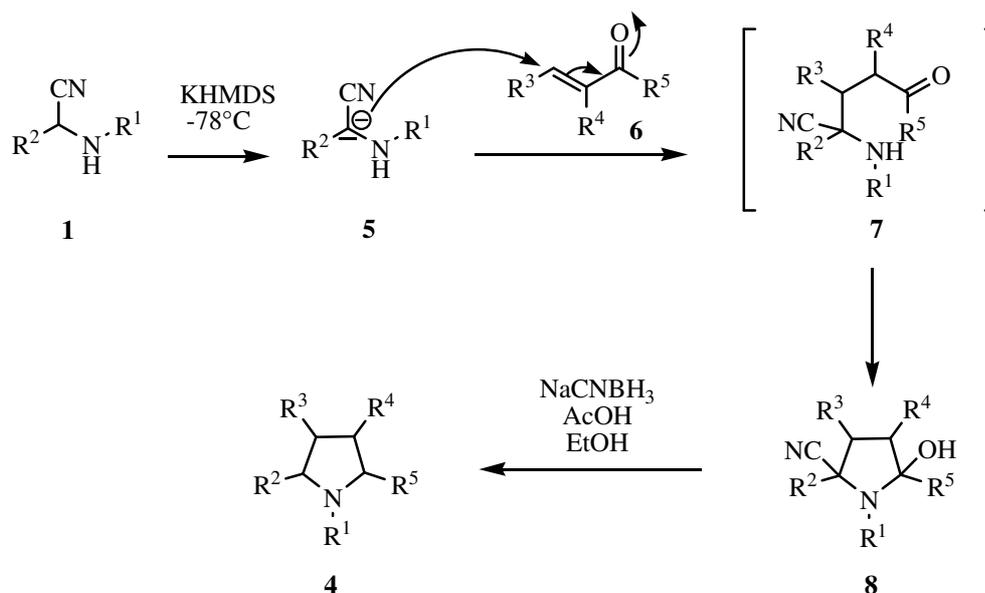
Schema 11: Retro-*Strecker*-Reaktion

Von der Arbeitsgruppe *Opatz* wurden α -Aminonitrile **1** unter anderem für den Aufbau unsymmetrischer 1,2-Diamine **2**,^[61] Aminoalkohole **3**^[62] und hochsubstituierter Pyrrolidine **4**^[63, 64] genutzt (Schema 12).



Schema 12: Aus deprotonierten α -Aminonitrilen synthetisierte Produkte

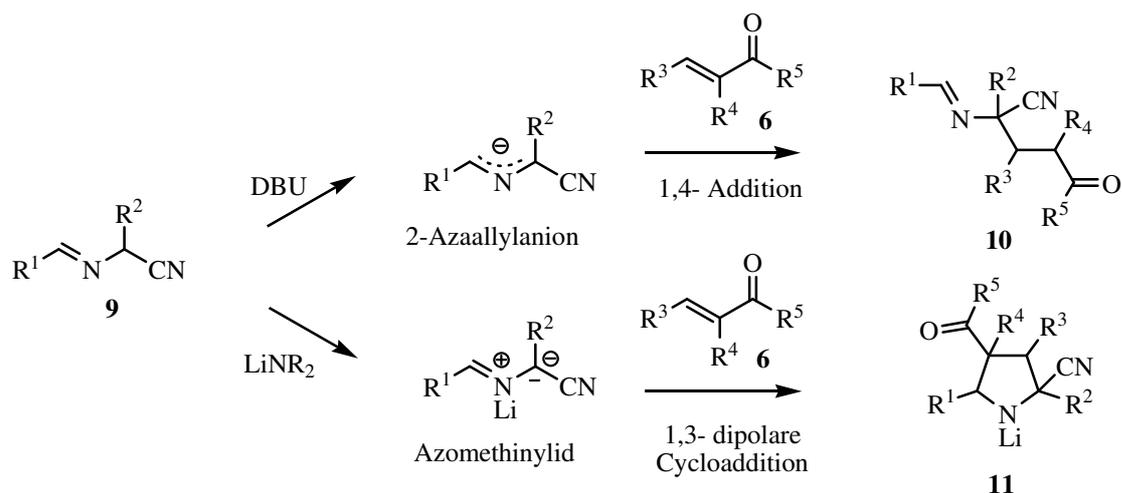
Auch Naturstoffe, wie Derivate von Crispin A,^[65] Tetrahydroisochinoline^[66] sowie Indole^[67] sind aus deprotonierten α -Aminonitrilen zugänglich. Voraussetzung für die angeführten Synthesen ist eine quantitative Deprotonierung am α -Kohlenstoff des α -Aminonitrils. Aufgrund der geringeren Acidität der NH-Funktion kann dies mit KHMDS zudem ohne Verwendung einer NH-Schutzgruppe erreicht werden. Eine *Retro-Strecker* Reaktion wird dabei ebenfalls nicht beobachtet, wenn α -Arylamino-nitrile als Pronucleophile eingesetzt werden. Beispielhaft soll nun anhand der von Meyer entwickelten Pyrrolidinsynthese der Mechanismus beleuchtet werden (Schema 13). Analog zur von Miller und Plöchl Pyrrolsynthese wird das Pronucleophil **1** nach Deprotonierung vinylog an den Michael-Akzeptor addiert. Das 1,4-Addukt **7** setzt sich sofort intramolekular zum Ringschlussprodukt **8** um, das dann nach Reduktion der Halbaminalfunktion und reduktiver Eliminierung der Nitrilfunktion ins Pyrrolidin **4** umgewandelt wird. Formal kann das deprotonierte α -Aminonitril (**5**) also als Aminocarbanion betrachtet werden, da die zur Umpolung notwendige Cyanidfunktionalität in einem späteren Schritt aus dem Produkt entfernt wird.



Schema 13: Reaktionsverlauf der Pyrrolidinsynthese nach Meyer

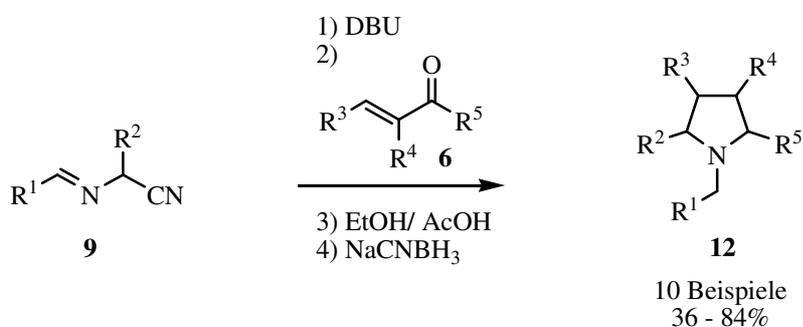
Die von Meyer vorgestellte Pyrrolidinsynthese ist jedoch auf *N*-arylsubstituierte α -Aminonitrile beschränkt, da die durch Deprotonierung generierten Anionen von α -unsubstituierten bzw. α -alkylsubstituierten α -Aminonitrilen nicht ausreichend stabilisiert werden. Stattdessen kommt es in diesen Fällen zur Eliminierung von HCN (Retro-*Strecker* Reaktion, Schema 11).

Zur Umgehung dieses Problems können α -(Alkylidenamino)-nitrile **9** als alternative Pronucleophile eingesetzt werden, da sie eine deutlich höhere CH-Acidität aufweisen. Der bei den α -Aminonitrilen notwendige Arylsubstituent in α -Stellung wird dort nicht mehr benötigt. Die Deprotonierbarkeit von α -(Alkylidenamino)-nitrilen **9** und die anschließende Addition an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen **6** wurde bereits von Tsuge und Mitarbeitern untersucht. Ein Resultat ihrer Experimente war, dass die Wahl der Base entscheidend für den Reaktionsverlauf ist. Metallfreie Basen, wie zum Beispiel DBU führen zur 1,4-Addition (**10**), wohingegen metallhaltige Basen wie LDA *N*-metallierte Azomethinylide liefern. Diese addieren an die elektronenarme Doppelbindung einer α,β -ungesättigten Carbonylverbindung **6** unter Bildung von Pyrrolidinen **11** (Schema 14).^[68-72]

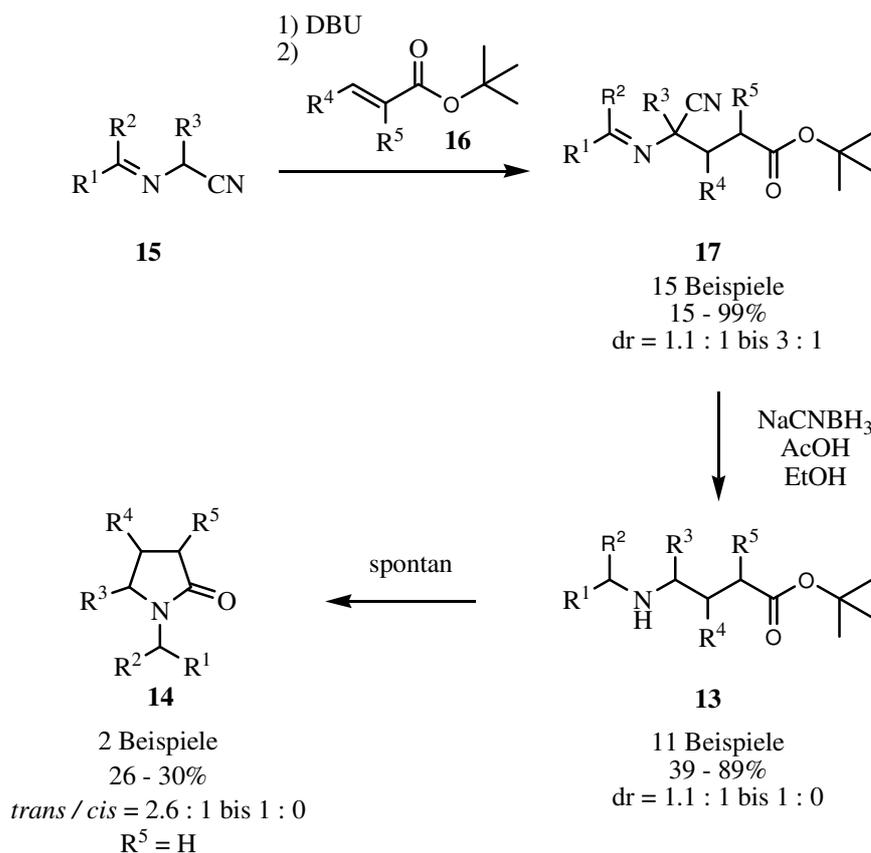


Schema 14: Vergleich zwischen 1,4-Addition und 1,3-dipolarer Cycloaddition

In früheren Arbeiten der Forschungsgruppe *Opatz* wurden diese Ergebnisse für die Synthese verschiedener Stickstoffverbindungen genutzt: Konjugierte Additionen von deprotonierten α -(Alkylidenamino)-nitrilen an α,β -ungesättigte Ketone **6** oder Ester **16** können als Schlüsselschritt für die Synthese von vielfach substituierten Pyrrolidinen **12**,^[64, 73] γ -Aminosäureestern **13** und γ -Lactamen **14**^[74] (Schema 15, Schema 16) dienen.



Schema 15: Synthese von Pyrrolidinen **12** aus α -(Alkylidenamino)-nitrilen **9**

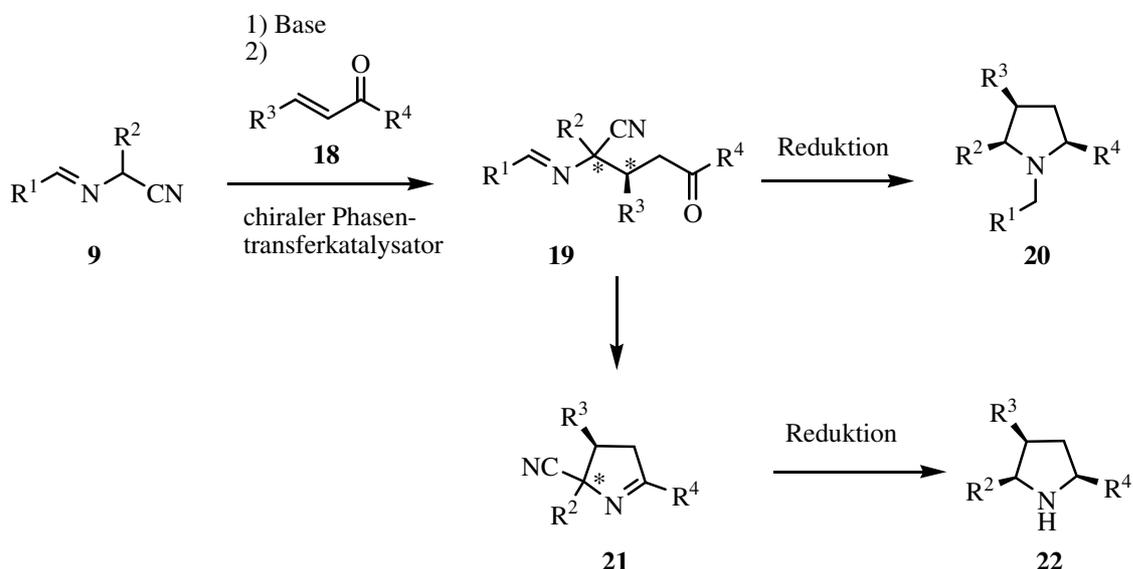


Schema 16: Synthese von γ -Aminosäureestern **13** und Lactamen **14**

Gegenüber anderen Syntheserouten haben die hier vorgestellten Reaktionssequenzen den Vorteil, dass die benötigten Edukte in großer struktureller Vielfalt erhalten werden können. Zudem konnte die Regioselektivität der Addition durch die vorhandene Cyanofunktionalität eindeutig gesteuert werden, so dass es nicht zur Bildung von Isomerengemischen kam. So entsteht nach Deprotonierung eines α -(Alkylidenamino)-nitrils **9** ein 2-Azaallylanion (siehe Schema 14), dessen Ladungsdichte in α -Stellung zur Cyanogruppe am größten ist, so dass die Addition vorzugsweise dort stattfindet.

2 Zielsetzung

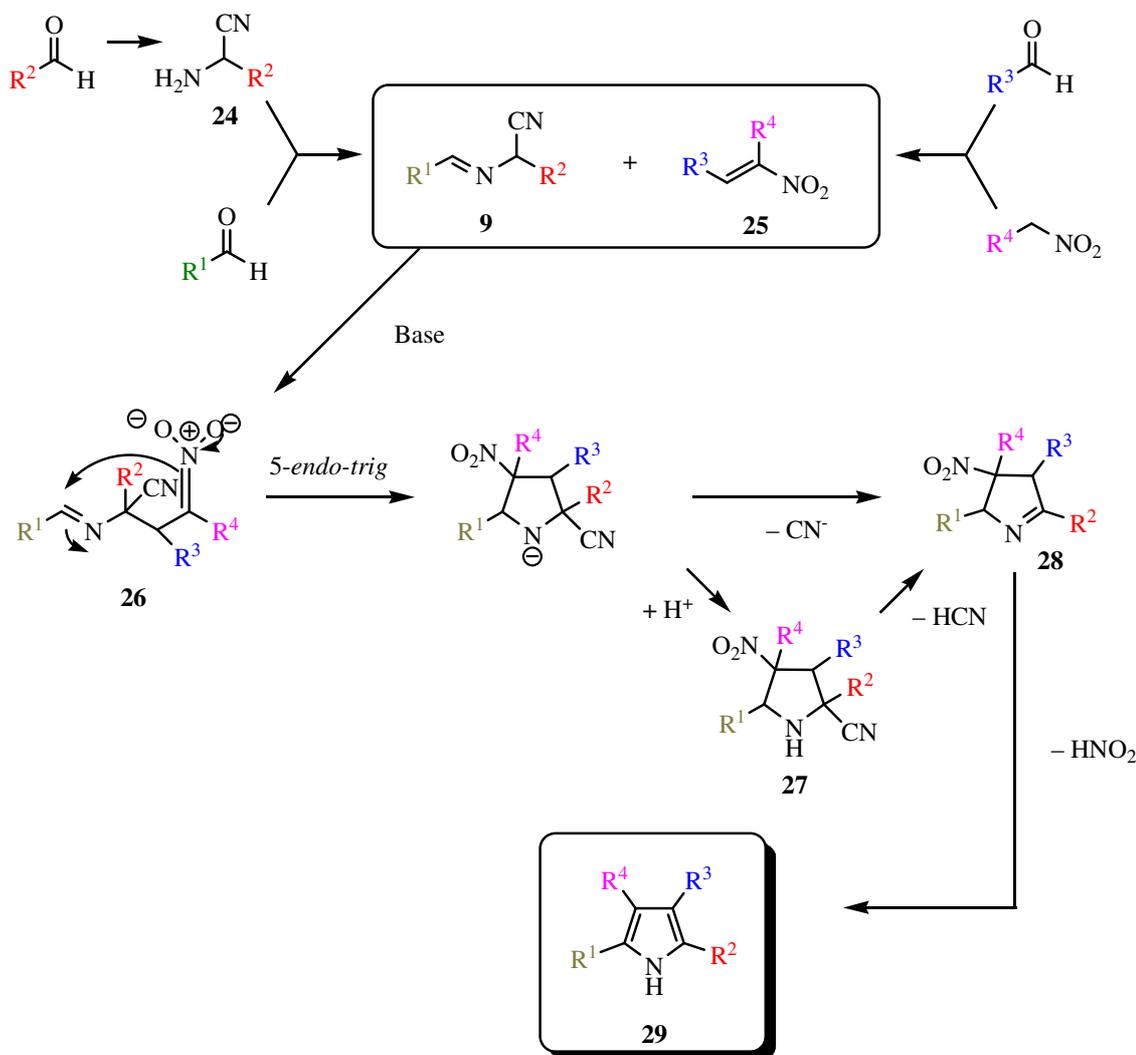
Im Rahmen dieser Arbeit sollte die Entwicklung eines Verfahrens zur katalytischen enantioselektiven Synthese von Pyrrolidinen, die in einer vorhergehenden Arbeit der Arbeitsgruppe *Opatz* in racemischer Form dargestellt werden konnten (siehe Kap. 1.3.2), untersucht werden. Als Ausgangsmaterialien sollten α -(Alkylidenamino)-nitrile **9** (siehe Kap. 1.3.2) dienen, die durch Kondensation *N*-unsubstituierter α -Aminonitrile **24** mit Aldehyden in großer Variation der Substituenten erhalten werden können. Die dafür notwendigen α -Aminonitrile **24** lassen sich leicht durch *Strecker*-Reaktion aus wässriger Ammoniaklösung, Aldehyden und KCN unter Zusatz von Ammoniumchlorid in ebenfalls großer Vielfalt darstellen. Durch Einsatz von chiralen Cinchona-Katalysatoren sollte die konjugierte Addition deprotonierter α -(Alkylidenamino)-nitrile **9** an α,β -ungesättigte Ketone **18** so gesteuert werden, dass diese enantioselektiv verläuft. Die 1,4-Additionsprodukte **19** sollten dann entweder gleich reduziert (Bildung von **20**) oder zunächst durch saure Hydrolyse in cyclische Produkte **21** überführt und anschließend zu den Pyrrolidinen **22** reduziert werden (Schema 17).



Schema 17: Geplante asymmetrische Variante zur Darstellung von Pyrrolidinen

Im Reduktionsschritt sollte die Hydrid-Übertragung jeweils von der sterisch weniger gehinderten Seite erfolgen, so dass am Ende das all-cis Produkt erhalten werden sollte.

Nach Beginn der Forschungsarbeiten wurde zudem die Idee einer neuartigen Pyrrolsynthese ausgehend von α -(Alkylidenamino)-nitrilen **9** verfolgt: Der konjugierten Addition deprotonierter α -(Alkylidenamino)-nitrile **9** an Elektrophile mit potentiellen Abgangsgruppen (zum Beispiel Nitroolefine **25**) könnte eine Ringschlussreaktion (**27**) folgen. Nach den *Baldwin*-Regeln sind *5-endo-trig* Prozesse zwar nicht bevorzugt, da für den Ringschluss eine starke Verzerrung der Bindungswinkel und -längen erfolgen muss.^[75] Beispiele aus der Literatur haben jedoch gezeigt, dass die *Baldwin*-Regeln nicht uneingeschränkt zum Tragen kommen, wenn Heteroatome wie Schwefel oder Stickstoff im Molekül vorhanden sind.^[76-78] Alternativ könnte sich das ringgeschlossene Produkt **27** zudem direkt in einer [3+2]-Cycloaddition ausbilden. Durch anschließende Eliminierung von HCN (Bildung von **28**) und HNO₂ sollten Pyrrole **29** unterschiedlicher Substitutionsmuster synthetisierbar sein (Schema 18).



Schema 18: Geplante Pyrrolsynthese

Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen der Pyrrolsynthese sollte eine kleine Substanzbibliothek synthetisiert werden. Im weiteren Verlauf sollte untersucht werden, ob sich andere Elektrophile ebenfalls für die Pyrrolsynthese als geeignet erweisen.

3 Resultate und Diskussion

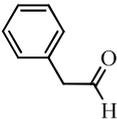
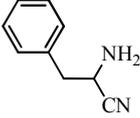
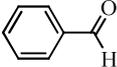
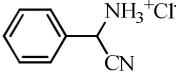
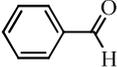
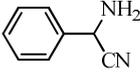
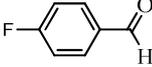
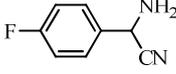
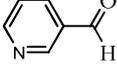
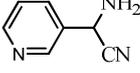
3.1 Synthese der Edukte

3.1.1 Darstellung der α -Aminonitrile (**24**)

Die leicht durch eine *Strecker*-Reaktion^[79] aus Ammoniak, einem Aldehyd und KCN zugänglichen α -Aminonitrile **24** wurden in dieser Arbeit als Edukte benötigt. Zur Synthese konnte zumeist auf Literaturvorschriften zurückgegriffen werden. Zuvor noch nicht beschriebene α -Aminonitrile **24** wurden analog dargestellt. Aufgrund der Gefahr einer *Retro-Strecker* Reaktion wurde ein Teil der Substanzen in die Hydrochloride überführt und war somit zudem besser lagerbeständig. Alle Substanzen wurden unter Argonatmosphäre bei -18°C im Tiefkühlschrank aufbewahrt. In Tabelle 1 sind die Ergebnisse der Synthesen zusammengefasst.

Tabelle 1: Synthetisierte α -Aminonitrile

Aldehyd	Aminonitril	Ausbeute	Literatur
	 24a	65%	[80-82]
	 24b	8%	[83]
	 24c	63%	[84, 85]

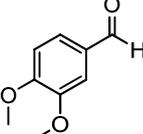
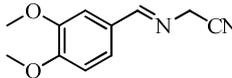
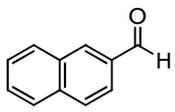
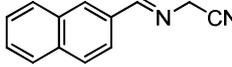
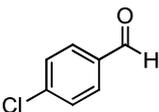
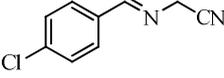
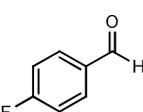
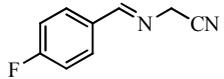
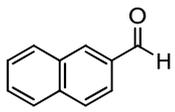
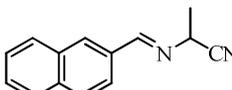
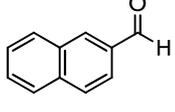
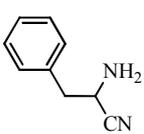
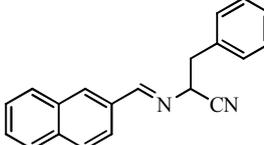
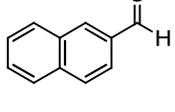
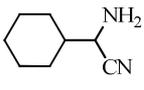
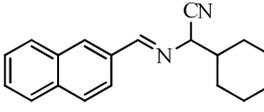
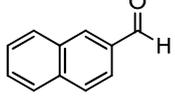
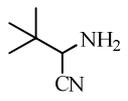
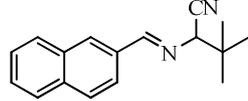
$\text{R}^1\text{-CHO} \xrightarrow[\text{NH}_3 \text{ (w = 25\%)}]{\text{KCN, NH}_4\text{Cl}} \text{R}^1\text{-CH(NH}_2\text{)CN}$ 24			
Aldehyd	Aminonitril	Ausbeute	Literatur
	 24d	80%	[84]
	 24e	30%	[84, 86]
	 24f	35%	[84]
	 24g	78%	
	 24h	35%	[87]

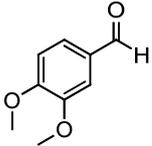
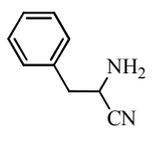
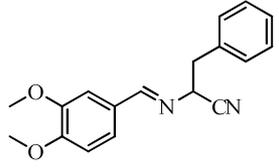
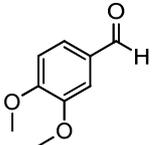
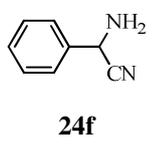
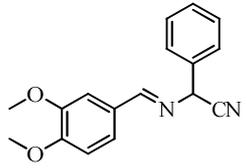
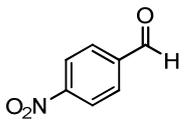
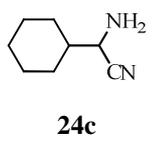
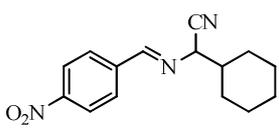
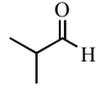
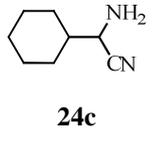
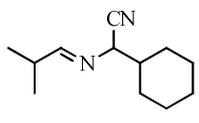
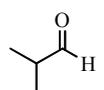
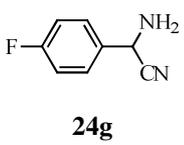
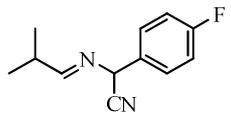
Die geringe Ausbeute von **24b** lässt sich darauf zurückführen, dass diese Verbindung nicht kristallin anfiel und somit nicht umkristalliert werden konnte. Bei der durchgeführten Säulenchromatographie kam es vermutlich zur Zersetzung der Verbindung.

3.1.2 Darstellung der α -(Alkylidenamino)-nitrile (**9**)

Die Synthese der α -(Alkylidenamino)-nitrile **9** beruht auf einem Verfahren, das in der Forschungsgruppe *Opatz* optimiert wurde: Eine zumeist säurekatalysierte Kondensationsreaktion zwischen einem Aldehyd und einem α -Aminonitril **24** lieferte die erforderlichen Bausteine **9** in hoher struktureller Vielfalt und in hohen bis sehr hohen Ausbeuten (Tabelle 2).

Tabelle 2: Synthetisierte α -(Alkylidenamino)-nitrile

$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1\text{-C-H} \end{array} + \begin{array}{c} \text{CN} \\ \\ \text{R}^2\text{-C-NH}_2 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{CN} \\ \\ \text{R}^1\text{-C=N-C-R}^2 \end{array} $				
		24		
		9		
Aldehyd	α -Aminonitril	α -(Alkylidenamino)-nitril	Ausbeute	Lit.
	$\text{NC-CH}_2\text{-NH}_3^+\text{Cl}^-$ 24i		76%	[64]
	9a			
	$\text{CN-CH}_2\text{-NH}_3^+\text{HSO}_4^-$ 24j		60%	[64]
	9b			
	$\text{NC-CH}_2\text{-NH}_3^+\text{Cl}^-$ 24i		80%	-
	9c			
	$\text{NC-CH}_2\text{-NH}_3^+\text{Cl}^-$ 24i		40%	-
	9d			
	$\text{NC-CH(CH}_3\text{)-NH}_3^+\text{Cl}^-$ 24a		98%	[74]
	9e			
			52%	[74]
	24d	9f		
			73%	-
	24c	9g		
			20%	-
	24b	9h		

$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1\text{-C-H} \end{array} + \begin{array}{c} \text{CN} \\ \\ \text{R}^2\text{-C-NH}_2 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{CN} \\ \\ \text{R}^1\text{-C=N-C-R}^2 \end{array} $				
		24		
Aldehyd	α -Aminonitril	α -(Alkylidenamino)-nitril	Ausbeute	Lit.
	 24d	 9i	84%	[73]
	 24f	 9j	63%	[64]
	 24c	 9k	90%	-
	 24c	 9l	93%	-
	 24g	 9m	79%	-

3.2 Experimente zur enantioselektiven Darstellung von Pyrrolidinen

Wie bereits in Kap. 1.3.2 angeführt, können die 1,4 Additionsprodukte aus α -(Alkylidenamino)-nitrilen **9** und α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen **6** zu Pyrrolidinen **4** in hoher Ausbeute und Reinheit reduziert werden (Schema 13). Glycinester-Imine, die den α -(Alkylidenamino)-nitrilen **9** ähneln, wurden als Glycinanionenäquivalente^[88] für die Synthese unnatürlicher α -Aminosäuren durch Alkylierung oder 1,4-Addition am α -Zentrum verwendet. Die Kontrolle der absoluten Konfiguration der Produkte wurde durch verschiedene chirale Reagenzien bewerkstelligt. So wurde zum Beispiel Campher als chirales Auxiliar von *Kanemasa*^[89] und *McIntosh*^[90] genutzt. *Corey*,^[91, 92] *Lygo*^[93] und *O'Donnell*^[94, 95] verwendeten stattdessen von Cinchona-Alkaloiden abgeleitete chirale Phasentransferkatalysatoren (**31–34**, Abbildung 5) für asymmetrisch katalysierte Reaktionen. Beispielhaft soll die Benzylierung des Benzophenoniminalkylesters **30** aufgezeigt werden (Schema 19).

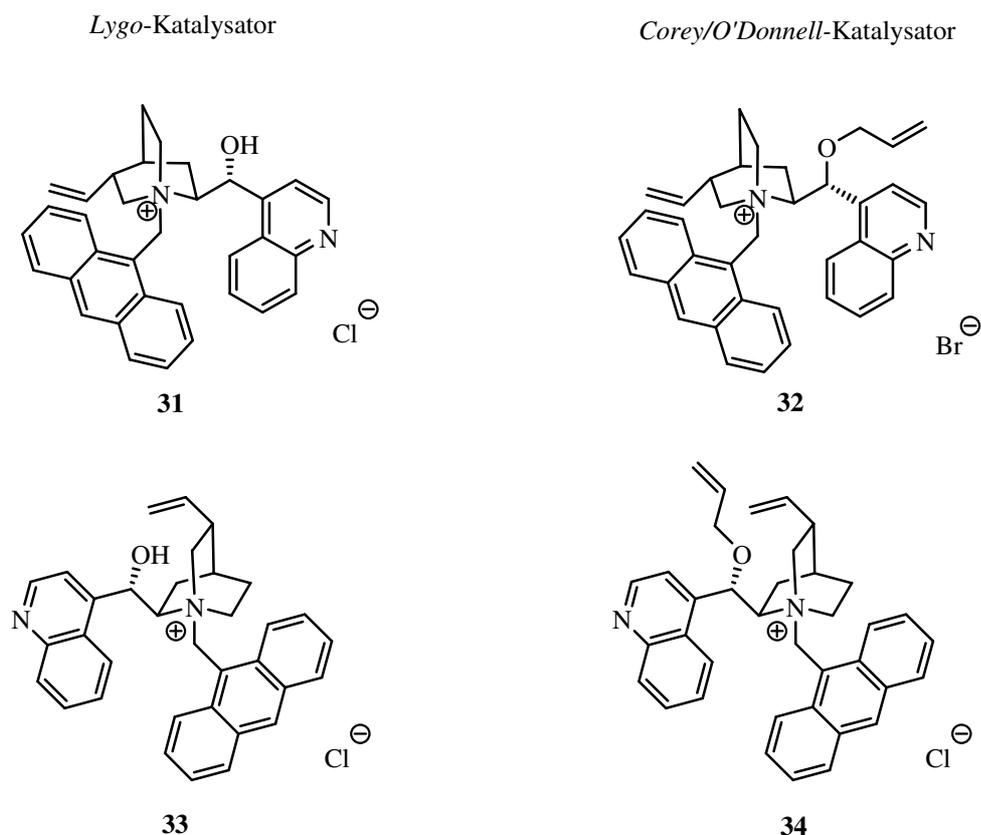
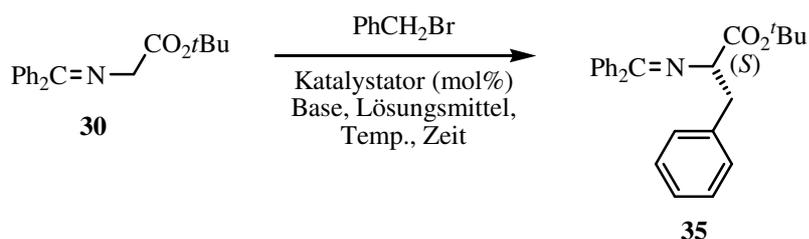


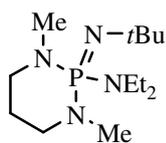
Abbildung 5: Von Cinchona-Alkaloiden abgeleitete chirale Phasentransferkatalysatoren



Katalysator 31 (10 mol%)	Katalysator 32 (10 mol%)	Katalysator 32 (10 mol%)
Heterogene Reaktionsführung	Heterogene Reaktionsführung	Homogene Reaktionsführung
50%ige KOH, Toluol	CsOH·H ₂ O CH ₂ Cl ₂	BEMP (36) CH ₂ Cl ₂
Raumtemperatur	-78°C	-78°C
18 Std.	23 Std.	7 Std.
91% ee	94% ee	91% ee

Schema 19: Asymmetrische Benzylierung mit chiralen Phasentransferkatalysatoren^[95]

Wie aus Schema 19 abzulesen ist, wurden Enantioselektivitäten größer 90% für das aufgeführte benzylierte Produkt **35** bei der Verwendung chiraler von Cinchona-Alkaloiden abgeleiteten Katalysatoren erreicht. *O'Donnell* gelang es zudem die Katalyse homogen durch Verwendung von in organischen Lösungsmitteln löslichen, nichtionischen Phosphazenenbasen („Schwesinger Basen“, Abbildung 6) durchzuführen.



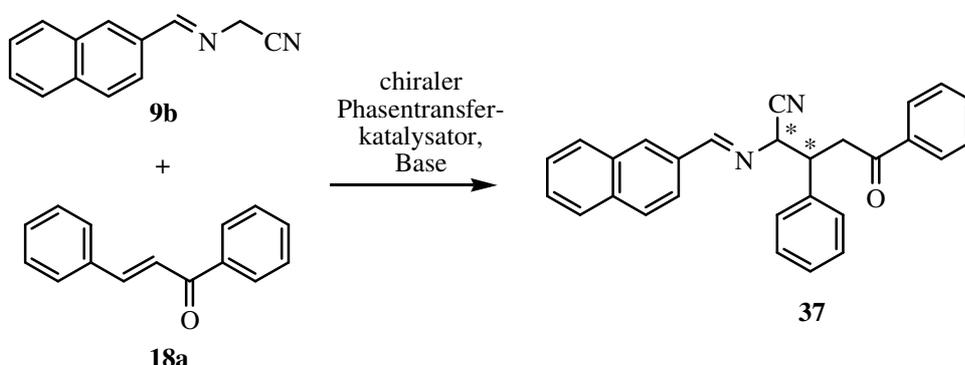
BEMP (**36**)

Abbildung 6: „Schwesinger Base“ BEMP

Eine asymmetrische Variante zur Darstellung von chiralen Pyrrolidinen ausgehend von α -(Alkylidenamino)-nitrilen wurde ungeachtet dessen noch nicht beschrieben, so dass Untersuchungen im Rahmen dieser Arbeit diesen Aspekt beleuchten sollten.

3.2.1 Untersuchung und Optimierung der Stereoselektivität der 1,4-Addition anhand einer Modellreaktion

Zunächst sollte die Stereoselektivität der 1,4-Addition an einem Beispiel exemplarisch untersucht und optimiert werden, da über diese Reaktion im Vergleich zur analogen Umsetzung von Glycinester-Iminen keine Erkenntnisse bezüglich der Induktion und Facilität des Angriffes vorlagen. Die in Schema 20 dargestellte Umsetzung diente hierfür als Modellreaktion.



Schema 20: Modellreaktion zur Optimierung der 1,4-Addition

3.2.1.1 Basenscreening

Zunächst wurde ein von Corey et al. entwickelter chiraler Cinchonidin-Katalysator (**32**, [*O*(9)-Allyl-*N*-9-anthracenylmethylcinchonidiniumbromid], Abbildung 5) in 72%iger Ausbeute analog der Literaturvorschrift synthetisiert,^[91] dessen Einsatz als Phasentransferkatalysator in der Modellreaktion untersucht werden sollte.

Getestet wurden verschiedenen Basen (CsOH:H₂O, Cs₂CO₃, KO^tBu, BaO, DBU, TMG, TBD, DIPEA) mit und ohne Zusatz des Phasentransferkatalysators **32**. Die jeweiligen Basen wurden in Eppendorf-Gefäßen vorgelegt (jeweils zweimal eingewogen) und mit Maßlösungen der Edukte **9b** (c = 25 mg/mL, 200 μ L, 0.026 mmol) und **18a** (c = 54 mg/mL, 100 μ L, 0.026 mmol) gelöst in abs. THF versetzt. Die Hälfte der Reaktionsgemische wurde zusätzlich mit einer Maßlösung des Phasentransferkatalysators **32** (c = 7.9 mg/mL, 200 μ L, 0.0026 mmol) in

Dichlormethan/THF (3:7) versetzt. Es wurde bei Raumtemperatur gerührt. Es zeigte sich, dass CsOH/H₂O und KO^tBu am wenigsten geeignet sind, da in diesen Fällen bereits nach 1 Std. eine Vielzahl von Nebenprodukten gebildet wurde. DBU, BaO und TBD scheiden als Basen aufgrund von Nebenproduktbildungen nach längerer Reaktionszeit bei noch nicht vollständiger Umsetzung der Edukte ebenfalls aus. DIPEA lieferte auch nach einer Reaktionszeit von 50 Std. keine vollständige Umsetzung der Edukte. Mit TMG waren die Edukte bereits nach 1 Std. vollständig umgesetzt und es bildete sich hauptsächlich das gewünschte Michael-Produkt. Allerdings wirkte sich hier der Zusatz des PTC **32** nicht stark aus, da in beiden Fällen, d.h. sowohl mit als auch ohne PTC **32** eine schnelle und fast vollständige Umsetzung der Edukte zum gewünschten Produkt erreicht wurde. Eine katalysierende Wirkung des PTC **32** wurde allein bei Einsatz von Cs₂CO₃ als Base beobachtet – hier war bei Nutzung des PTC **32** eine schnellere Umsetzung der Edukte festzustellen.

3.2.1.2 Lösungsmittelscreening

Die in Kap. 3.2.1.1 untersuchten Basen wurden noch einmal in verschiedenen Lösungsmitteln getestet. In einem Fall wurde eine Mischung aus THF und Methanol im Verhältnis 10 : 1 (Erhöhung der Polarität des Lösungsmittels) und in einem anderen Fall Dichlormethan verwendet. Dichlormethan war aufgrund der sehr guten Löslichkeit des Phasentransferkatalysators **32** in diesem Lösungsmittel ausgewählt worden.

THF/MeOH (10 : 1): Die Reaktion mit TMG verlief etwas langsamer als mit DBU bzw. DIPEA, allerdings entstanden auch über Nacht keine Nebenprodukte. Die in reinem THF erhaltenen guten Ergebnisse für Cs₂CO₃ konnten im Lösungsmittelgemisch (THF/MeOH) nicht reproduziert werden. Vielmehr entstanden in diesem Falle mehrere Nebenprodukte. Alle anderen Basen verhielten sich ähnlich wie bei der in reinem THF durchgeführten Reaktion und erwiesen sich somit als nicht geeignet.

Dichlormethan: Die Edukte sind mit DBU als Base bereits nach 1 Std. komplett zum Produkt umgesetzt. Es ist kein signifikanter Unterschied zwischen der katalysierten und der unkatalysierten Reaktionsführung feststellbar. Über Nacht ist jedoch in beiden Fällen die Bildung von Nebenprodukten beobachtbar. Die Umsetzung mit TMG verläuft ähnlich gut, bei zu langem Rühren allerdings unter Bildung von Nebenprodukten. Als DIPEA als Base verwendet wurde, dauerte die Umsetzung zum gewünschten Produkt relativ lange, so war nach einer Stunde keine Umsetzung und über Nacht sowohl im

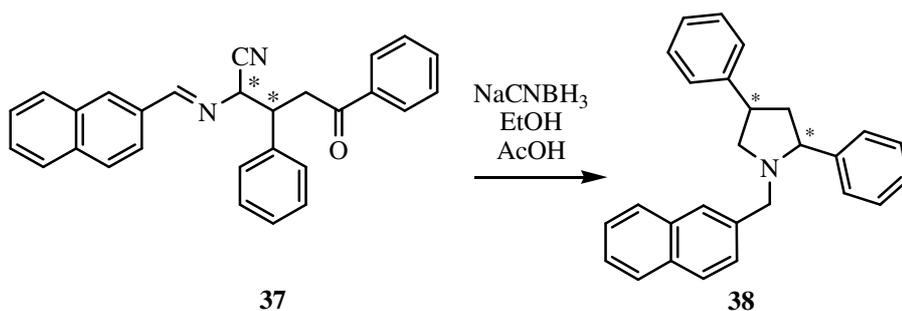
Fälle der katalysierten als auch unkatalysierten Reaktion nur eine geringe Produktbildung erkennbar. Vorteilhaft war jedoch das Ausbleiben von Nebenprodukten. Wurde der PTC **32** zugesetzt, war der Produktanteil höher als in der Reaktion ohne Katalysator. Besonders bemerkenswert war das Resultat, wenn als Basenzusatz Cs_2CO_3 gewählt wurde. Nach einstündigem Rühren waren die Edukte im Falle der katalysierten Reaktion fast vollständig ins Produkt überführt worden. Im Vergleich dazu war die Produktbildung im unkatalysierten Fall gering. Es sollte nun versucht werden, dieses Ergebnis für eine asymmetrische Durchführung der Additionsreaktion auszunutzen.

3.2.1.3 Abhängigkeit von der Konzentration des Phasentransferkatalysators

In einem nächsten Schritt wurde die optimale Konzentration des Phasentransferkatalysators **32** bei Verwendung von Cs_2CO_3 (5 Äq.) in CH_2Cl_2 ermittelt (Konzentration **32**: 0, 5, 10, 20, 50, 100 mol%). Das beste Ergebnis wurde bei einer Katalysatormenge von 5 mol% erzielt. Die unkatalysierte Reaktion zeigte im Vergleich dazu eine deutlich geringere Produktbildung. Wurde die Katalysatorbeladung erhöht, sank paradoxerweise die Reaktionsgeschwindigkeit. Bei der Verwendung von äquimolaren Mengen des Cinchonidin-Katalysators **32** war die Reaktionsgeschwindigkeit bereits so verlangsamt, dass die Edukte nicht vollständig umgesetzt wurden.

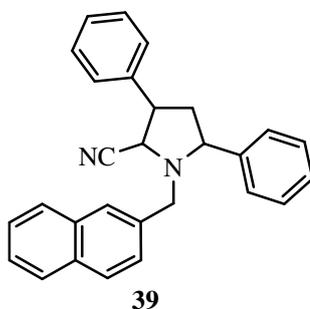
3.2.1.4 Experimente zur asymmetrischen 1,4-Addition

In einem größeren Ansatz wurde überprüft, ob eine asymmetrische 1,4-Addition bei Anwendung der optimierten Reaktionsbedingungen eintrat. Dazu wurden 250 mg des α -(Alkylidenamino)-nitrils **9b** mit einem Äquivalent Chalcon **18a**, 5 Äquivalenten Cs_2CO_3 und 5 mol% des PTC **32** unter Argon-Atmosphäre zunächst für 110 min bei 0°C und anschließend 3 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Rohprodukt wurde in einem Diastereomerenverhältnis von 1:1 erhalten. Die absolute Konfiguration sollte nach der Cyclisierungsreaktion mit NaCNBH_3 in essigsaurem Ethanol zum Pyrrolidin (**38**, 56%) ermittelt werden (Schema 21). Der gemessene Drehwert von $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -2.18^\circ$ [$c = 1.0$, CDCl_3] ließ allerdings vermuten, dass die Induktion relativ gering ausgefallen war.



Schema 21: Reduktion zum Pyrrolidin

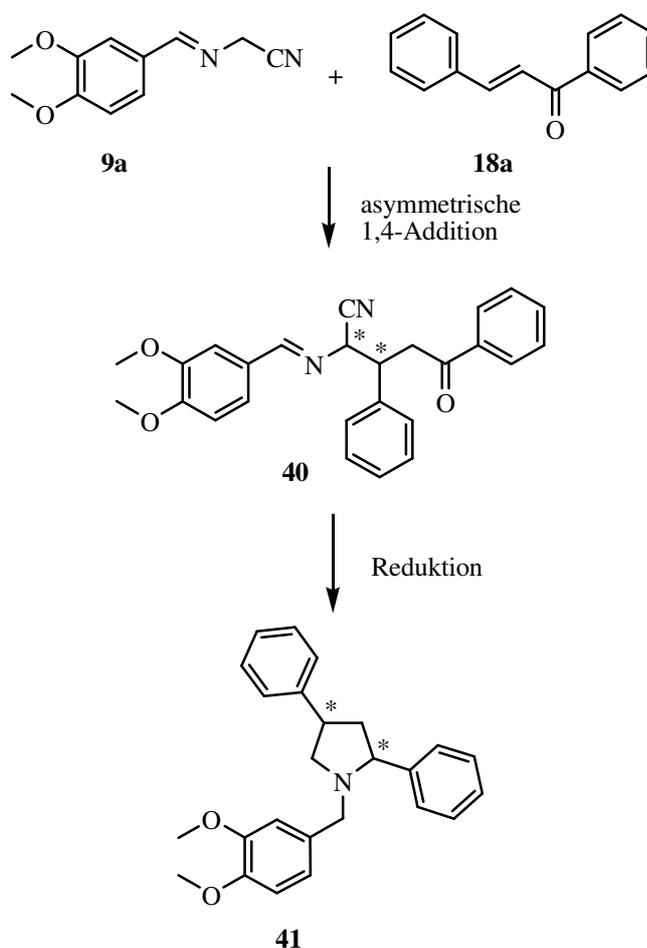
Das Pyrrolidin **38** wurde zusätzlich in racemischer Form hergestellt: Das Rohprodukt der mit TMG induzierten 1,4-Addition wurde anschließend dem Standardprotokoll für die Cyclisierung mit NaCNBH₃ unterworfen.^[73] Das ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes wies darauf hin, dass das Produkt zum Teil als Boran-Komplex vorlag. Die Reaktionssequenz wurde deshalb in einer Eintopfsynthese wiederholt. Bei diesem Experiment wurde als Nebenprodukt das Cyanopyrrolidin **39** als farbloser Feststoff in 15%iger Ausbeute erhalten (Abbildung 7). Das dabei ebenfalls entstandene Pyrrolidin **38** sollte in Form des Hydrochlorids durch Behandeln mit etherischer HCl-Lösung gewonnen werden, was jedoch nicht gelang.

Abbildung 7: Cyanopyrrolidin **39** als Nebenprodukt

Das Experiment wurde wiederholt. Durch weitere Zugabe von NaCNBH₃ und Rühren bei 60°C wurde der Anteil des im Reaktionsgemisch enthaltenen Cyanopyrrolidins **39** auf einen Bruchteil reduziert. Um zudem mögliche Borkomplexe zu zerstören, wurde der Reaktionslösung gesättigte Zitronensäurelösung zugesetzt und 48 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das erhaltene Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie gereinigt, wobei das Reinprodukt als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 75% isoliert werden konnte. Es wurde versucht, die Enantiomeren durch ¹H-NMR-Experimente mit chiralen Shiftreagenzien und mittels chiraler HPLC zu detektieren. Für

die HPLC-Versuche wurden eine Chiralpak AS und eine Chiracel OD Säule verwendet. Es zeigte sich jedoch, dass keine dieser Säulen eine Trennung bewirken konnte. Auch der Einsatz von chiralen Shiftreagenzien, wie (*S*)-(+)-Mandelsäure führte nicht zum Erfolg.

Parallel zu den oben beschriebenen Experimenten wurde anstatt des Naphthyl-substituierten α -(Alkylidenamino)-nitrils **9b** ein 3,4-Dimethoxyphenyl-substituiertes α -(Alkylidenamino)-nitril **9a** racemisch^[73] aber auch mit Hilfe des chiralen Phasentransferkatalysators **32** umgesetzt (Schema 22).



Schema 22: Pyrrolidinsynthese

Die Ausbeuten von **41** lagen zwischen 15% und 57%. Die höhere Ausbeute wurde erreicht, nachdem die sich bei der Reduktion bildenden Bor-Produkt-Komplexe mit gesättigter Zitronensäurelösung zerstört wurden. Versuche zur Enantiomerentrennung mit den bereits oben erwähnten chiralen HPLC-Säulen waren nicht erfolgreich. In Kooperation mit Sanofi Aventis (Dr. H. Tietgen), die ein Säulenscreening speziell für

diese Verbindung durchführten, wurde eine für dieses Trennproblem zugeschnittene chirale Säule – eine Chiralpak AD-H/65 (250 x 4.6 mm) – ermittelt. Für die Trennung des Racemats waren zudem verschiedene Lösungsmittelsysteme geeignet (Tabelle 3).

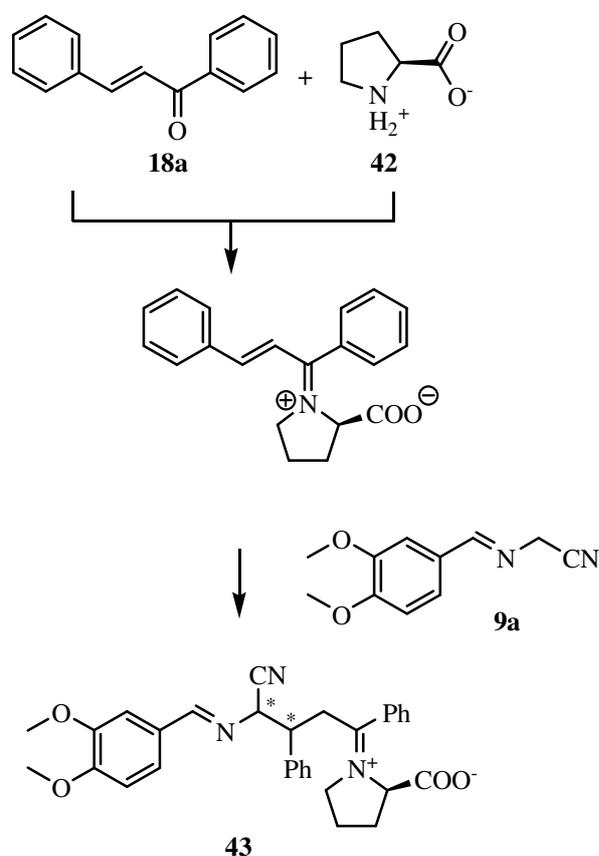
Tabelle 3: Retentionszeiten der Enantiomeren von **41** (Flussrate 1 mL/min, Säulentemperatur 30°C)

Lösungsmittelgemisch	Retentionszeiten	
	[min]	
Ethanol / Methanol 1 : 1	5.19	6.23
Ethanol / Methanol 1 : 1 + 0.1 % Diethylamin	5.14	6.17
Heptan / Ethanol / Methanol 10 : 1 : 1	4.28	4.81
Heptan / Ethanol / Methanol 5 : 1 : 1	4.07	4.53
Heptan / <i>iso</i> -Propanol / Methanol 20 : 1 : 1	4.66	5.44

Eine gaschromatographische Trennung der Enantiomeren kam aufgrund einer zu geringen Temperaturbeständigkeit der chiralen Säule (ca. 220°C) nicht in Frage. Ein erster Test auf einer achiralen Säule hatte gezeigt, dass die Substanz nicht unter 300°C von der Säule zu eluieren war. Um mittels ¹H-NMR-Spektroskopie einen Enantiomerenüberschuss feststellen zu können, wurde das Racemat mit verschiedenen Shiftreagenzien versetzt. Wurde Eu(hfc)₃ verwendet, wurde eine starke Linienverbreiterung beobachtet, aber keine eindeutige Trennung der Enantiomeren erreicht. Des Weiteren wurden (*R*)-(+)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)-phenylethansäure (MTPA), (*S*)-(+)-2,2,2-Trifluor-1-(9-anthryl)-ethanol, (*S*)-(+)-*N*-(3,5-Dinitrobenzoyl)- α -methylbenzylamin, *R*-(-)-*N*-(3,5-Dinitrobenzoyl)- α -phenylglycin und (*S*)-(+)-Mandelsäure auf ihre Anwendbarkeit in Bezug auf eine mögliche Enantiomerenanalytik getestet. Wurden 2.5 Äquivalente Mandelsäure in Deuteriochloroform unter Zusatz von 2 Tropfen Aceton-*d*₆ und 4 Tropfen MeOH-*d*₄ verwendet, wurde eine akzeptable Trennung, vor allem eines der OMe-Signale, erreicht. Noch besser wurde die Trennung mit 1.5 Äquivalenten *R*-(-)-*N*-(3,5-Dinitrobenzoyl)- α -phenylglycin und Zusatz von 4 Tropfen MeOH-*d*₄ zur Deuteriochloroform-Lösung. Leider wurde für die asymmetrisch

durchgeführte Reaktion ein sehr geringer Enantiomerenüberschuß von 1.7% festgestellt. Dieses Resultat wurde durch den geringen Drehwert von $[\alpha]_D^{25} = 0.66^\circ$ [$c = 1.1$, CDCl_3] untermauert.

Das schnell und preiswert verfügbare L-Prolin **42** kann in vielen Fällen für die reversible Bildung von chiralen Imminiumionen aus α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen herangezogen werden. Es sind viele Beispiele beschrieben worden, in denen Michael-Produkte mit einem hohen Enantiomerenüberschuss erhalten worden sind.^[96] Es sollte nun versucht werden, eine asymmetrische prolinkatalysierte Michael-Addition nach Schema 23 durchzuführen.



Schema 23: Experiment zur prolinkatalysierten 1,4-Addition

Dazu wurden zunächst das Chalcon **18a** und das Prolin **42** in Dichlormethan suspendiert und 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurde das α -(Alkylidenamino)-nitril **9a** in Dichlormethan zugegeben. Auch nach 24-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde keine Umsetzung festgestellt. Eventuell ist dies in der schlechten Löslichkeit des Prolins begründet. Die Hälfte des Reaktionsgemisches wurde deshalb abgenommen und mit ca. 10 vol% Methanol verdünnt. Dies führte zwar zur vollständigen Lösung, jedoch konnte

per dünn-schichtchromatographischer Kontrolle keine Produktbildung (**43**) festgestellt werden. Wurden katalytische Mengen TMG (0.16 Äq.) zur anderen Hälfte des Gemisches zugesetzt, wurde eine Zersetzung des α -(Alkylidenamino)-nitrils **9a** detektiert. Aufgrund der nicht überzeugenden Resultate wurde dieser Ansatz zur asymmetrischen 1,4-Addition nicht weiter verfolgt.

Die Arbeitsgruppe *Jacobsen* entwickelte eine durch Aluminium-Salen-Komplexe (Abbildung 8) katalysierte enantioselektive Michael-Addition von Cyanessigsäurederivaten an α,β -ungesättigte Imide, bei der hohe Ausbeuten sowie hohe Diastereo- und Enantioselektivitäten gefunden wurden.^[97]

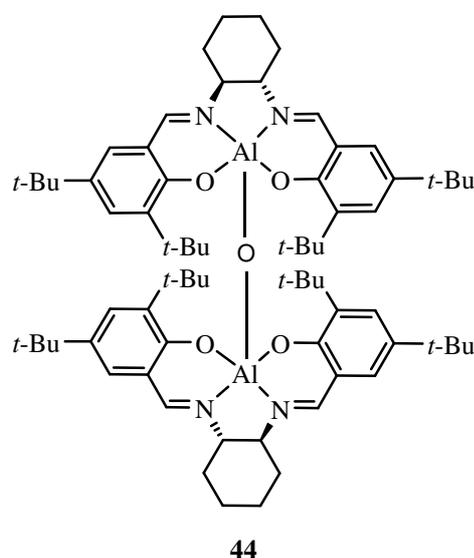
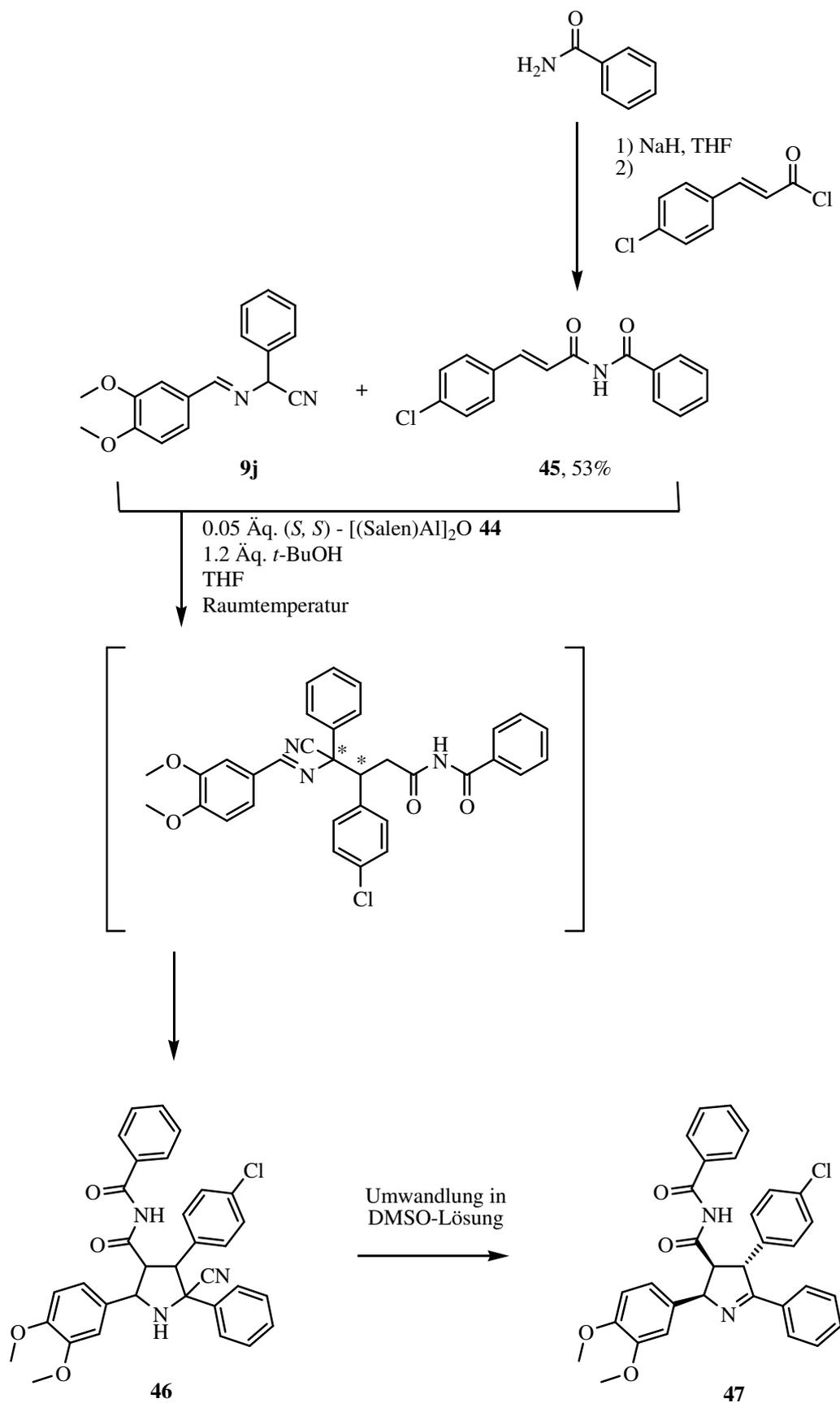
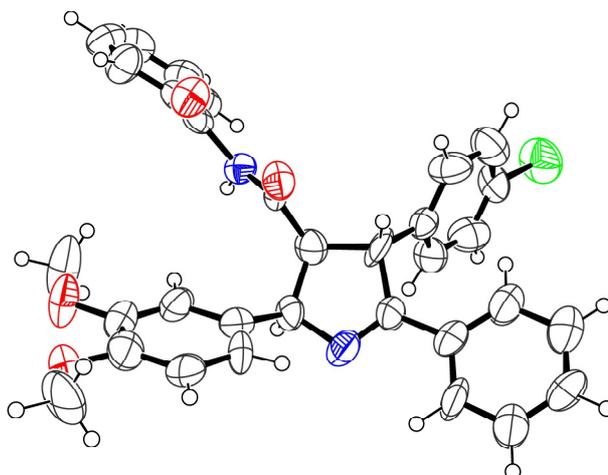


Abbildung 8: (*S,S*)-[(Salen)Al]₂O

In einem Testansatz sollte überprüft werden, ob sich in einer analogen Reaktion α -(Alkylidenamino)-nitrile **9** asymmetrisch an α,β -ungesättigte Imide **45** addieren lassen (Schema 24).

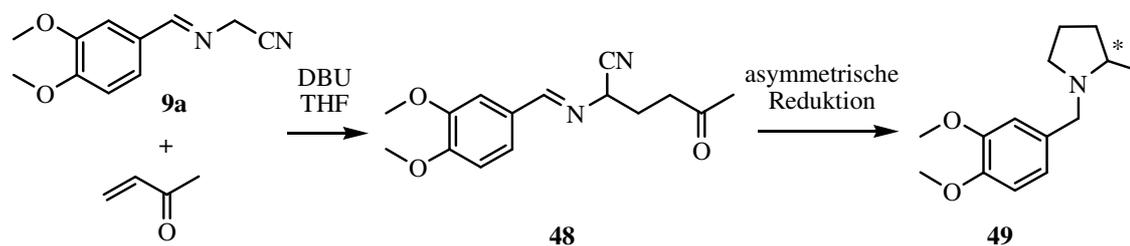
Schema 24: Testreaktion mit *Jacobsen*-Katalysator

Der benötigte Katalysator wurde aus (*S,S*)-(+)-*N,N'*-Bis-(3,5-di-*tert*-butylsalicyliden)-1,2-cyclohexandiamin und einer Trimethylaluminium - Lösung ($c = 2 \text{ mol/L}$ in Toluol) analog der Literatur dargestellt.^[98] Die Synthese von **9j** wurde bereits in Kap. 3.1.2 beschrieben. Das α,β -ungesättigte Imid **45** wurde nach einer Literaturvorschrift^[99] aus Benzamid und 4-Chlorzimtsäurechlorid in 53%iger Ausbeute gewonnen. Die konjugierte Addition des Imins **9j** an das α,β -ungesättigte Imid **45** wurde entgegen der Originalvorschrift aufgrund von Löslichkeitsproblemen nicht in Cyclohexan sondern in abs. THF durchgeführt. Das 1,4-Additionsprodukt wurde jedoch nicht erhalten. Stattdessen wurde das diastereomerenreine Ringschlussprodukt **46** in 22%iger Ausbeute isoliert. Der Drehwert wurde mit $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -0.66^{\circ}$ [$c = 0.85$, DMSO- d_6] bestimmt, was wiederum für eine nur sehr geringere asymmetrische Induktion sprach. Eine weitere Fraktion beinhaltete nicht umgesetzte Edukte, die ringgeschlossene Substanz **46** und eine zunächst nicht identifizierte Verbindung, die sich später als HCN-Eliminierungsprodukt **47** herausstellte. Die für $^1\text{H-NMR}$ -Messungen in DMSO- d_6 gelöste reine Substanz **46** wandelte sich vollständig zum HCN-eliminierten Produkt **47** um. Die Struktur der Verbindung **47** wurde durch 2D-NMR-Spektroskopie aufgeklärt. Die Substanz **47** wurde nach den NMR-Messungen durch Wasserzugabe und anschließende Extraktion mit CH_2Cl_2 und Ethylacetat aus der DMSO-Lösung reisoliert. Das harzige Material wurde aus Ethanol umkristallisiert und die Konstitution der Verbindung **47** mit Hilfe einer Röntgenstrukturanalyse (Abbildung 9) bestätigt.

Abbildung 9: Kristallstruktur von **47**

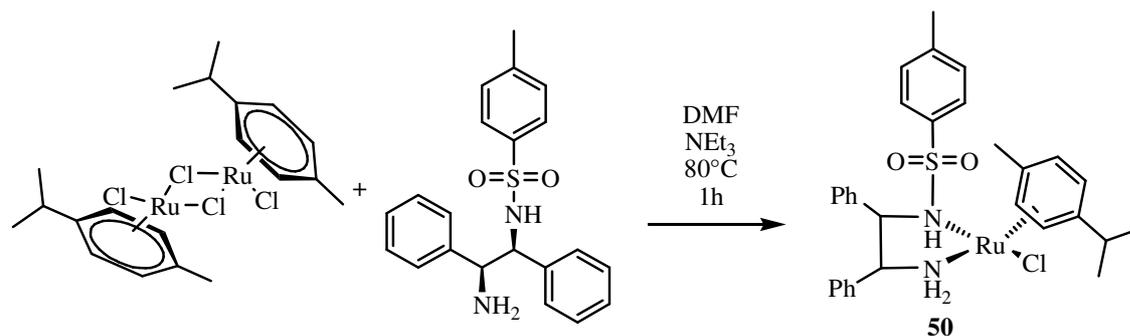
3.2.2 Experimente zur asymmetrischen Reduktion

Da es also nicht gelang, die Additionssequenz asymmetrisch durchzuführen, sollte nun versucht werden, die Enantioselektivität über den zweiten Reaktionsschritt, der reductiven Cyclisierung zu steuern. In ersten Versuchen sollte auf dieser Stufe zunächst nur ein neues Stereozentrum aufgebaut werden (Schema 25). Das bereits in racemischer Form in 64%iger Ausbeute in der Arbeitsgruppe *Opatz* synthetisierte Pyrrolidin **49** diente als Vergleich.^[100]



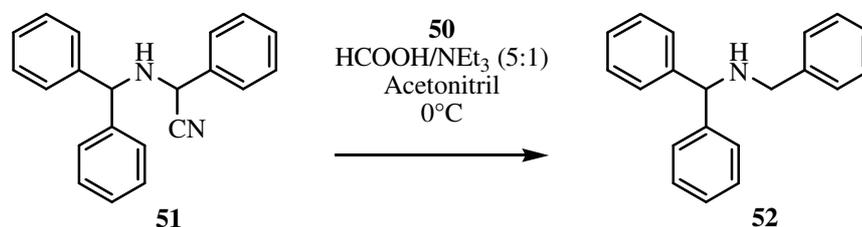
Schema 25: Geplante Synthese zum asymmetrischen reductiven Ringschluss

Tietze et al. nutzten einen chiralen von *Noyori* entwickelten Ruthenium-Katalysator (**50**, Schema 26), um die Imin-Vorstufe eines Naturstoffes mit einem ee >95% in das entsprechende Amin - das Emetin - zu überführen.^[101]



Schema 26: Synthese des chiralen Ruthenium-Katalysators **50**

Diese auf Hydrid-Transfer beruhende Reaktion war jedoch nicht auf die in Schema 25 vorgestellte reduktive Cyclisierung anwendbar. Das Produkt wurde nur in Spuren im Rohprodukt per $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie nachgewiesen. Leider war es nicht möglich, einen Enantiomerenüberschuss mit Hilfe chiraler Shiftreagenzien zu bestimmen, da das Produkt stark verunreinigt war und sich nicht weiter aufreinigen ließ. Zur Klärung der Frage, ob es prinzipiell möglich ist, einen Cyano-Substituenten mit Hilfe des verwendeten Ru-Katalysators **50** asymmetrisch durch Hydrid zu substituieren, wurde ein einfaches α -Aminonitril (**51**) ähnlichen Reaktionsbedingungen unterworfen.

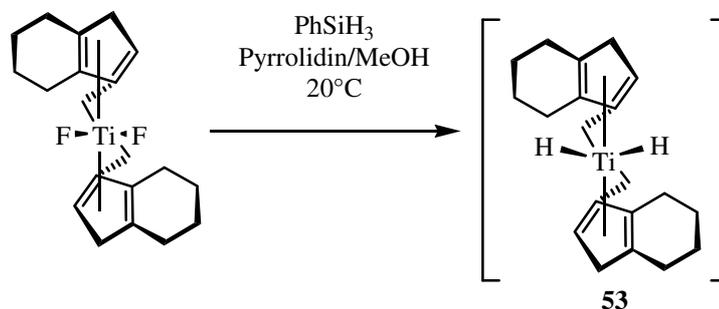


Schema 27: Versuch zur reduktiven Eliminierung der Cyanogruppe

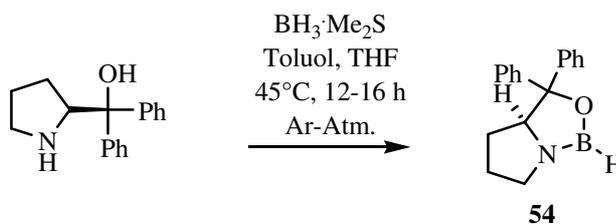
Nach 16.5 Std. bei 0°C war noch ein Großteil des Eduktes vorhanden, aber die Bildung eines polareren Produktes konnte per Dünnschichtchromatographie nachgewiesen werden, das ebenfalls wie auch das Edukt mit Ninhydrin anfärbte. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum vom Rohprodukt war in Bezug auf die Bildung von **52** nicht eindeutig, allerdings konnte im ESI-MS-Spektrum ein Produkt mit der erwarteten Masse nachgewiesen werden.

In weiteren Experimenten wurden die von *Buchwald* et al. beschriebenen für eine enantioselektive Imin-Hydrosilylierung genutzten ansa-Titanocene (Schema 28)^[102] und die von *Joshi* et al. eingesetzten chiralen Oxazaborolidine (Schema 29)^[103] auf ihre

Anwendbarkeit in der asymmetrischen Pyrrolidin-Synthese getestet. Beide Reagenzien lieferten jedoch keine überzeugenden Resultate.

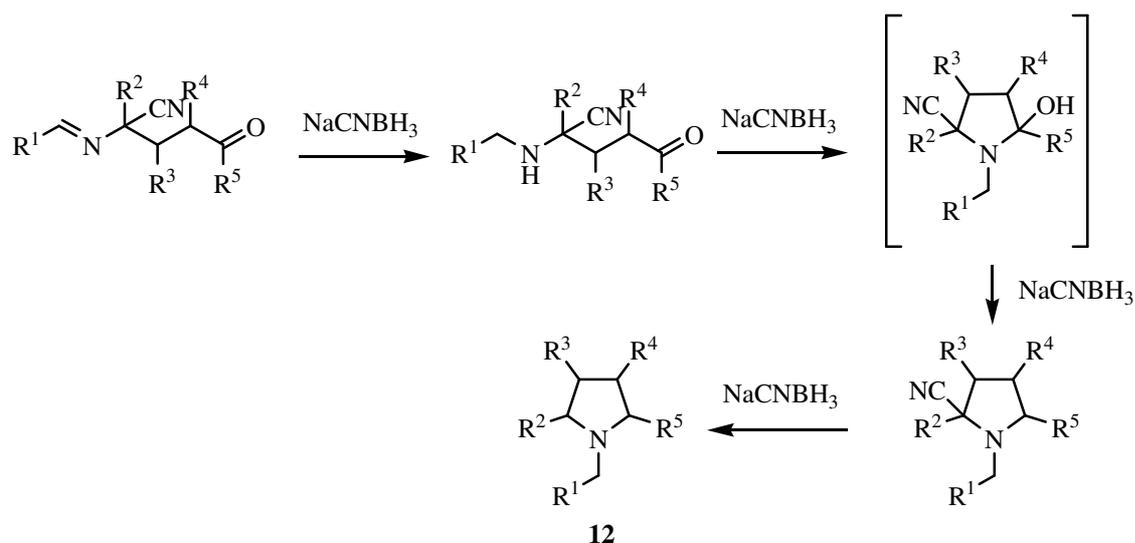


Schema 28: In situ-Darstellung eines chiralen ansa-Titanocens



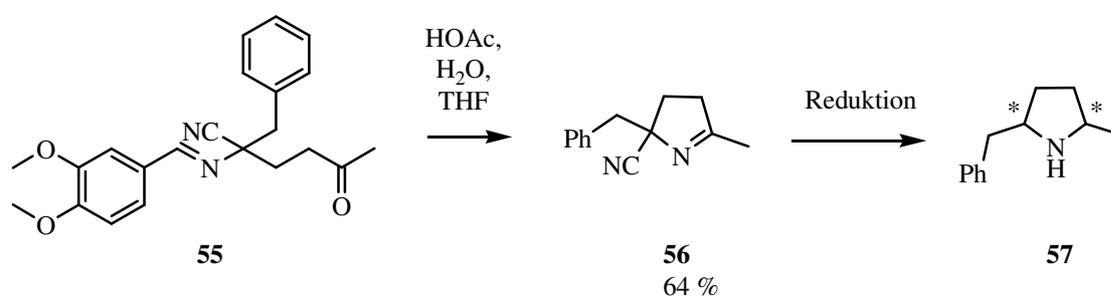
Schema 29: In situ-Darstellung eines chiralen Oxazaborolidins

Das Scheitern der asymmetrischen Pyrrolidinbildung aus einem Michael-Addukt eines α -(Alkylidenamino)-nitrils **9** und einer α,β -ungesättigten Carbonylverbindung **18** beruht wahrscheinlich darauf, dass die getesteten Katalysatoren nicht in der Lage sind, die dazu notwendige Reaktionskaskade (Schema 30) vollständig zu durchlaufen. Möglich ist, dass die Katalysatoren durch das frei werdende Cyanid vergiftet und somit inaktiv werden.^[104]



Schema 30: Postulierter Reaktionsmechanismus für die Pyrrolidinsynthese^[73]

Ein neuer Ansatz bestand nun darin, die durch saure Cyclisierung der Michael-Addukte zugängliche Cyanopyrroline^[100] durch asymmetrische Transferhydrierung zu den chiralen Pyrrolidinen umzusetzen.



Schema 31: Asymmetrische Reduktion von Cyanopyrrolinen

Die bereits oben angeführten Reduktionsmittel zeigten allerdings auch in diesem Falle keine Wirkung: Bei einer Transferhydrierung mit *ansa*-Titanocen **53** war nach 24 Std. bei 35°C hauptsächlich Edukt **56** detektierbar. Ähnlich schlecht verlief die Reduktion mit Oxazaborolidin **54** bei 45°C. Zudem war hier nach 48 Std. eine Reihe von Nebenprodukten entstanden. Bei Verwendung des *Noyori*-Katalysators **50** wurde unter Zusatz eines Cyanidfängers (Fe^{2+}) kein im Vergleich zum Cyanopyrrolin **56** polareres Produkt beobachtet. Die Reaktionstemperatur wurde von 20°C auf 55°C erhöht. Nach

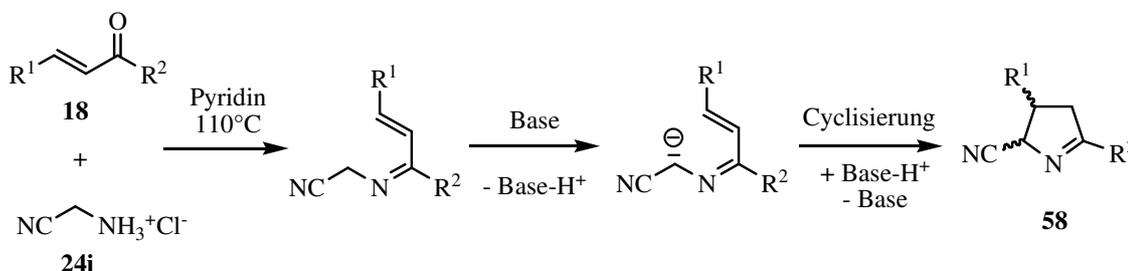
weiteren 9 Tagen hatte sich das Edukt **56** fast vollständig zersetzt. Das Pyrrolidin **57** wurde nicht erhalten.

Auf weitere Experimente zur asymmetrischen Pyrrolidinsynthese wurde aufgrund der wenig überzeugenden Resultate verzichtet.

3.3 Synthese von Pyrrolen aus α -Aminonitrilen

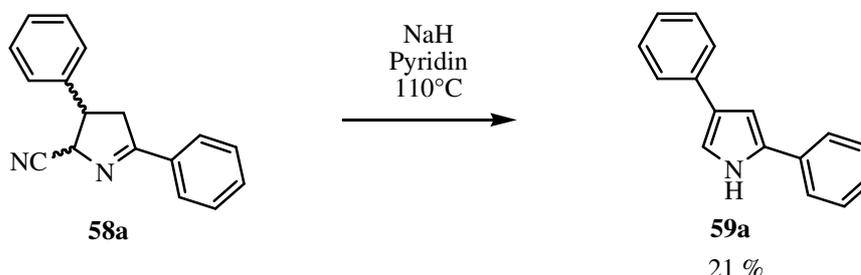
3.3.1 Konzept und mechanistische Betrachtungen

Ein in der Arbeitsgruppe *Opatz* entwickeltes Protokoll zur Synthese von cyclischen α -(Alkylidenamino)-nitrilen **58** sieht eine Umsetzung von Chalconen **18** mit Aminoacetonitrilhydrochlorid **24i** in siedendem Pyridin vor (Schema 32).^[100]



Schema 32: Darstellung cyclischer α -(Alkylidenamino)-nitrile

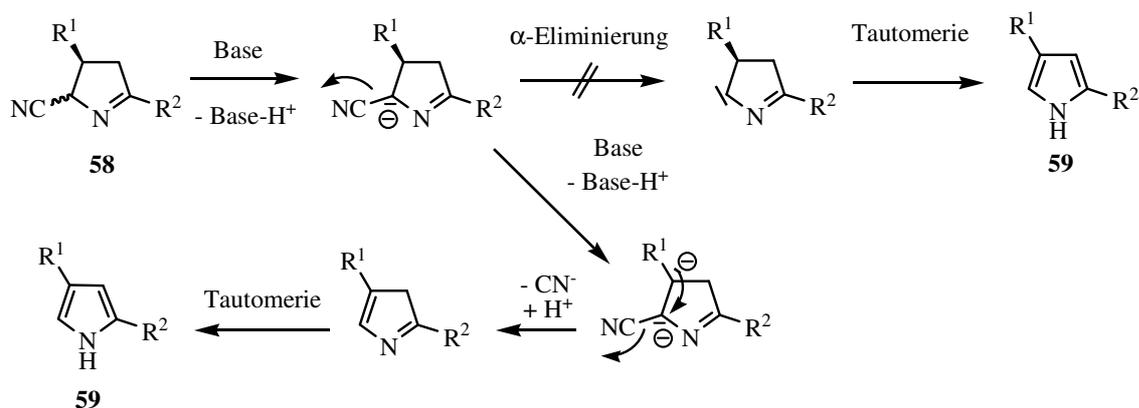
Ausgehend von diesen dargestellten Cyanopyrrolinen **58** war es in einem ersten Versuch durch Eliminierung von HCN analog der *von Miller und Plöchl*-Synthese^[57] möglich, ein 2,4-disubstituiertes Pyrrol zu synthetisieren. Dazu wurde das Rohprodukt **58a** mit NaH in Pyridin unter Rückfluss erhitzt, so dass das Pyrrol **59a** in 21%iger Ausbeute isoliert werden konnte (Schema 33).^[100]



Schema 33: Synthese von Pyrrolen aus Cyanopyrrolinen

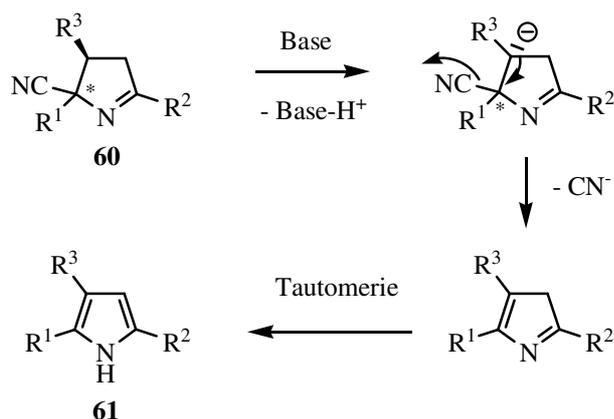
Eine säure- oder basenkatalysierte HCN-Eliminierung mit CaH_2 oder Hünigs-Base gelang jedoch nicht.^[100] Der Grund für das Eintreten einer HCN-Eliminierung erst unter

sehr drastischen Reaktionsbedingungen liegt vermutlich am fehlenden Substituenten am Cyanid-tragenden Kohlenstoffatom. Nach Basenzugabe sollte in diesen Fällen zunächst das CH-acide Wasserstoffatom in α -Stellung abstrahiert werden, so dass ebenfalls eine nicht begünstigte α -Eliminierung des Cyanids erforderlich wäre, um nach Tautomerie das Pyrrol **59** erhalten zu können (Schema 34). Wahrscheinlicher ist, dass in einem zweiten, nur mit starken Basen möglichen Deprotonierungsschritt das Proton in β -Stellung abstrahiert wird, wobei ein Dianion entsteht. Aus diesem wird nun Cyanid eliminiert. Nach Protonierung und Tautomerie wird das Pyrrol **59** gebildet (Schema 34).



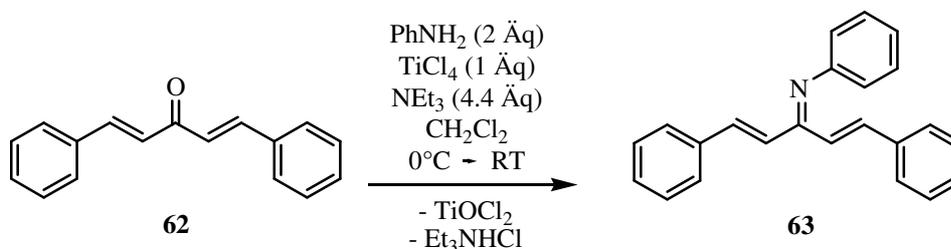
Schema 34: Vermuteter Mechanismus der HCN-Eliminierung aus 2,4-disubstituierten Cyanopyrrolinen

Wie später in Kap. 3.4 erläutert, erfolgt eine HCN-Eliminierung an ähnlichen Systemen bereits mit Cs_2CO_3 als Base bei 60°C , wenn der geminale Nachbar der Cyanogruppe kein Wasserstoffatom ist. Die Deprotonierung kann nun ausschließlich am β -Kohlenstoff erfolgen. Das generierte Anion eliminiert Cyanid, so dass nach Tautomerie das Pyrrol **61** gebildet werden kann.



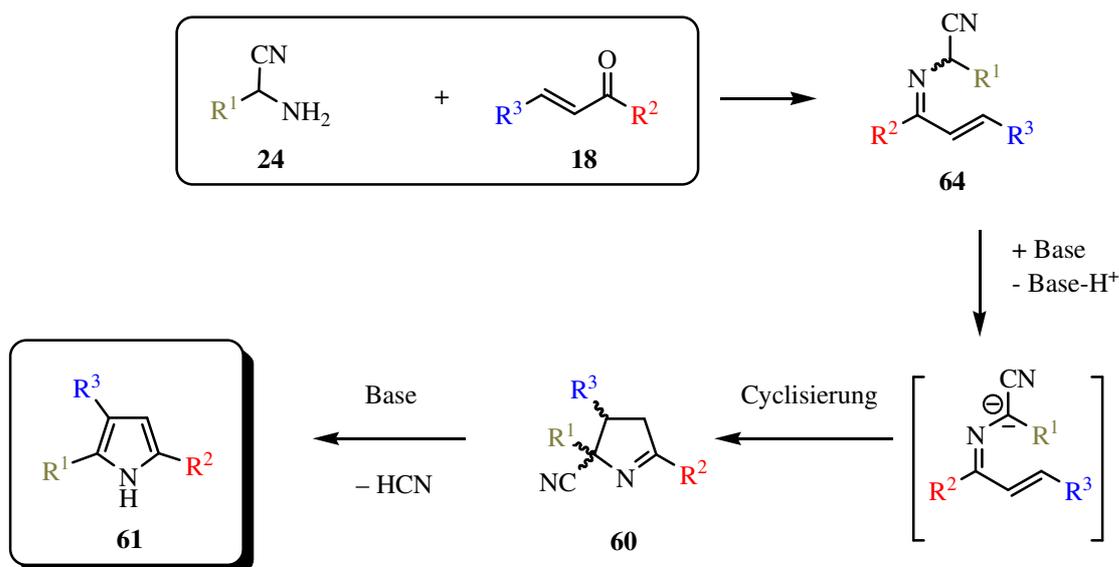
Schema 35: Mechanismus der HCN-Eliminierung

Um den benötigten Alkyl- oder Arylsubstituenten einzuführen, müssen α -substituierte α -Aminonitrile mit Chalconen umgesetzt werden. Da diese jedoch nicht analog der vorgestellten Methode (Schema 32) miteinander reagieren, muss auf eine andere Darstellungsweise zurückgegriffen werden. Literaturbekannt ist die Iminbildung aus α,β -ungesättigten Ketonen (z. Bsp. **62**) und Anilin mit Titan-tetrachlorid als Lewis-Säure, wie es zum Beispiel für das in Schema 36 dargestellte Azatrien **63** von *Saito* et al. beschrieben wurde.^[105]



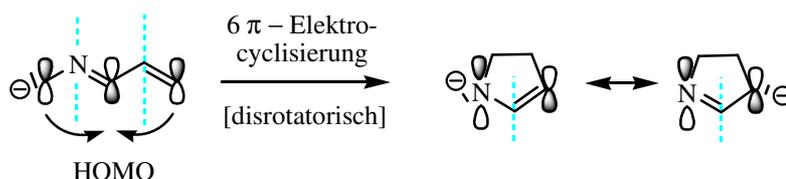
Schema 36: Iminbildung mit Titan-tetrachlorid

Das nach diesem Protokoll aus einem α -Aminonitril **24** und einer α,β -ungesättigten Carbonylverbindung **18** synthetisierbare Imin **64** sollte in einem anschließenden baseninduzierten Cyclisierungsschritt (Bildung von **60**) unter nachfolgender Eliminierung von HCN zum Pyrrol **61** reagieren (Schema 37).



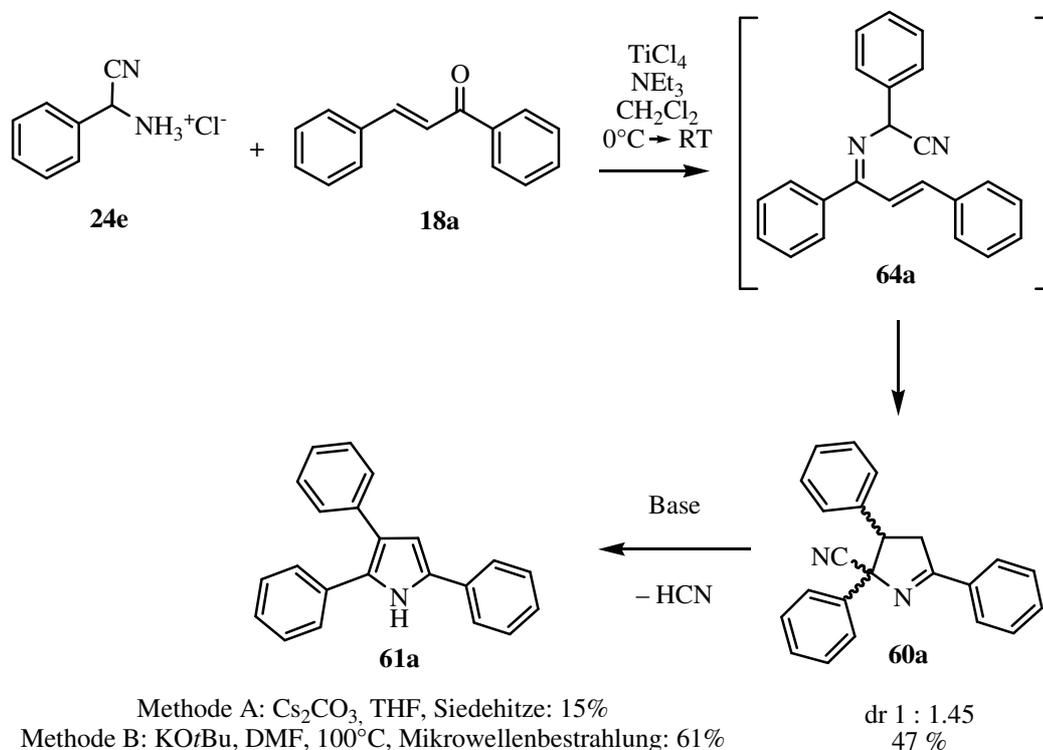
Schema 37: Geplante Synthese von 2,3,5-trisubstituierten Pyrrolen aus α -Aminonitrilen

Die Cyclisierung des deprotonierten Imins **64** könnte ursächlich durch dessen Elektronenverteilung im HOMO begründet sein. In 1- und 3-Azapentadienylanionen befindet sich das elektronegative Stickstoffatom an Stellen mit hoher Elektronendichte im HOMO. Die berechneten Grundzustandsenergien liegen für das 1-Azapentadienylanion bei $E_{\text{rel}} = 0.0$ kcal/mol und für das 3-Azapentadienylanion bei $E_{\text{rel}} = 5.3$ kcal/mol. Im Vergleich dazu ist im HOMO des 2-Azaallylanions das Stickstoffatom in einem Knoten lokalisiert. Diese unbegünstigte Position des im Vergleich zum Kohlenstoff elektronegativen Atoms führt zu einer höheren Grundzustandsenergie $E_{\text{rel}} = 18.1$ kcal/mol und zu einer erhöhten Reaktivität.^[106] Nach der 6π -Elektrocyclisierung, die nach den *Woodward* und *Hoffmann* Regeln vermutlich disrotatorisch erfolgt,^[107] ist das elektronegative Heteroatom nun nicht mehr in einer Knotenebene, sondern an einer Stelle mit hoher Elektronendichte im HOMO anzutreffen (Schema 38).

Schema 38: Vereinfachte Darstellung der 6π – Elektrocyclisierung

3.3.2 Darstellung 2,3,5-trisubstituierter Pyrrole - Optimierungsexperimente

Zunächst wurde getestet, ob sich die theoretischen Überlegungen aus Kap. 3.3.1 an einem praktischen Beispiel überprüfen lassen. Die in Schema 39 abgebildeten Edukte wurden für eine erste Synthese ausgewählt.



Schema 39: Erste Experimente zur Pyrrolsynthese

Erstaunlicherweise wurde bei der Umsetzung einer Lösung aus dem α -Aminonitril **24e** und Chalcon **18a** in CH_2Cl_2 unter Zusatz von TiCl_4 und NEt_3 nicht das Imin **64a**, sondern gleich ein Diastereomergemisch des cyclischen α -(Alkylidenamino)-nitrils **60a** in 47% Gesamtausbeute isoliert. Das bedeutet, dass Triethylamin basisch genug ist, um das intermediär gebildete Imin **64a** zu deprotonieren und so den Ringschluß auszulösen. Spätere Beispiele zeigen, dass dies nur der Fall ist, wenn der α -Substituent

des α -Aminonitrils aromatischen Charakter hat. Substituenten (wie zum Beispiel Methyl), die keine resonanzstabilisierende Wirkung ausüben, haben zur Folge, dass im Imin **64** die CH-Acidität in α -Position geringer ist und stärkere Basen als Triethylamin zur Deprotonierung benötigt werden.

Für die Umsetzung zum Pyrrol wurde das Cyanopyrrolin **60a** zunächst mit Cs_2CO_3 in abs. THF zum Sieden erhitzt - eine Methode, die sich bereits für die Darstellung 2,3,4,5-tetrasubstituierter Pyrrole bewährt hatte (siehe Kap. 3.4.2). Die Ausbeute betrug nach säulenchromatographischer Aufreinigung jedoch nur 15%. Wurde mit $\text{KO}t\text{Bu}$ eine stärkere Base eingesetzt und die Reaktion gleichzeitig unter Mikrowellenbestrahlung (DMF, 100°C) durchgeführt, konnte die Ausbeute von **61a** bereits auf 61% gesteigert werden.

Um eine Erhöhung der Ausbeute über 2 Stufen zu erreichen, wurde zunächst versucht, die Synthese des Cyanopyrrolins **60a** zu verbessern. Es zeigte sich, dass der Ersatz von TiCl_4 durch andere Lewis-Säuren, wie zum Beispiel ZnCl_2 und BF_3 -Etherat nicht ratsam ist, da keine effiziente Produktbildung erreicht wurde. Wurde die Base unter sonst gleichbleibenden Bedingungen durch *N*-Methylmorpholin ausgetauscht, wurde nicht umgesetztes Chalcon **18a** (30%) und ein Diastereomergemisch der Cyanopyrroline **60a** (32%) erhalten. Es konnten keine Bedingungen gefunden werden, die bessere Resultate als das System $\text{TiCl}_4 / \text{NEt}_3$ in CH_2Cl_2 lieferten. Ein Problem während der Optimierungsversuche stellte die Reinigung der erhaltenen Rohprodukte dar: eine Trennung der Diastereomeren gelang aufgrund gleicher R_f -Werte nicht und beim Abtrennen unerwünschter Nebenprodukte eluierte das Produkt so langsam, dass nicht alle produktbeinhaltenden Fraktionen aufgrund von polarerer Verunreinigungen vereinigt werden konnten. Der Zusatz von Dimethylethylamin zum Laufmittelgemisch sollte Protonierungs- und Deprotonierungsreaktionen auf dem schwach sauren Kieselgel vermeiden, führte jedoch nicht zu besseren Resultaten bei der Ausbeute der gereinigten Materialien. Eine Überlegung bestand nun darin, die Rohprodukte direkt zum Pyrrol umzusetzen und die Aufreinigung auf dieser Stufe vorzunehmen. Im Falle des Pyrrols **61a** konnte so die Ausbeute über zwei Stufen von 29% auf 41% gesteigert werden. Nicht von Erfolg gekrönt war die Idee, beide Stufen in einer Eintopfsynthese durchzuführen. Wurde $\text{KO}t\text{Bu}$ nach vollständiger Umsetzung der Edukte zur Reaktionsmischung der diastereomeren Cyanopyrroline **60a** gegeben, wurde eine langsame und nicht vollständige Umwandlung zum Pyrrol **61a** beobachtet. Mehrmalige

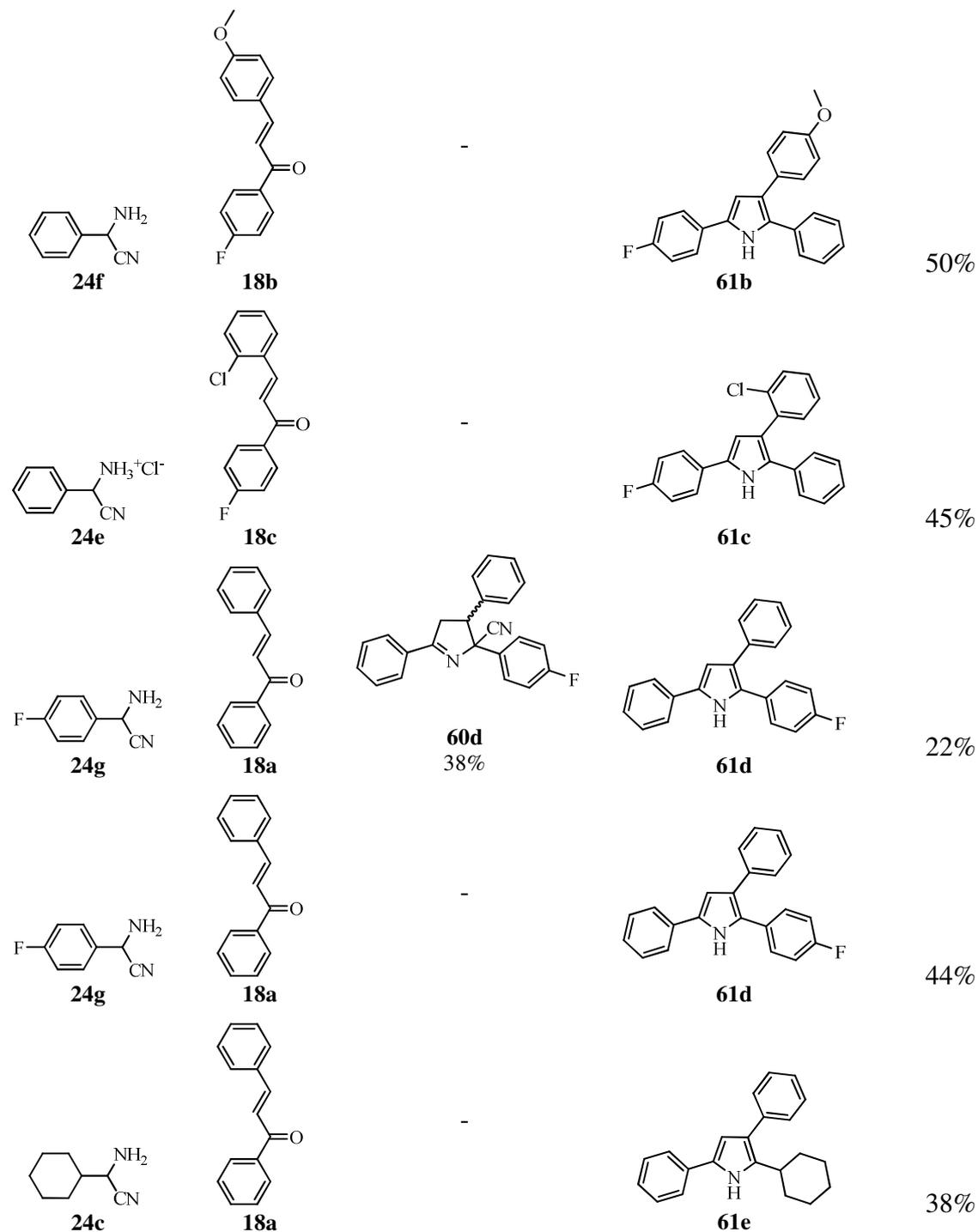
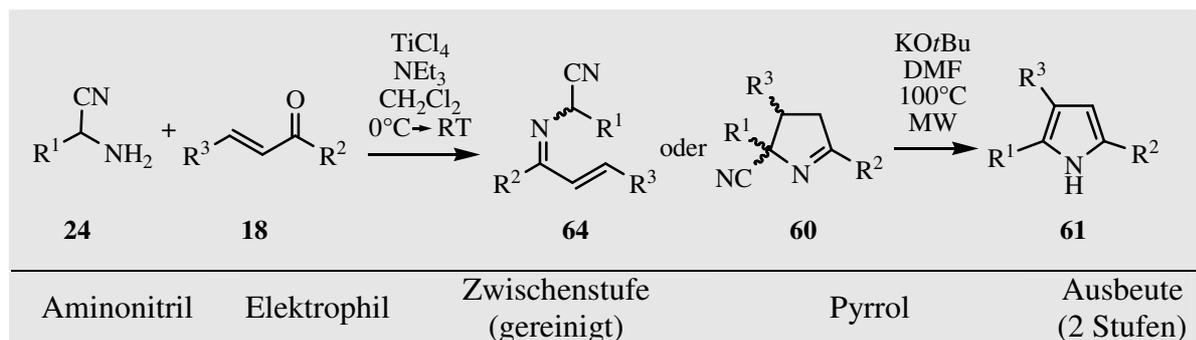
Zugaben von Base und längeres Erhitzen zum Rückfluss (40°C, Siedepunkt CH₂Cl₂) waren nicht erfolgreich. Eine Temperaturerhöhung während des HCN-Eliminierungsschrittes auf 65°C durch Verwendung von THF bereits in der ersten Stufe zeigte keine deutliche Wirkung. Fazit des Optimierungsprozesses ist, dass die Iminbildung mit TiCl₄ / NEt₃ in CH₂Cl₂ erfolgen sollte und dass das Rohprodukt dieses Reaktionschrittes direkt in einer mikrowellenunterstützten Eliminierungsreaktion (100°C, DMF) zum Pyrrol umgesetzt werden sollte.

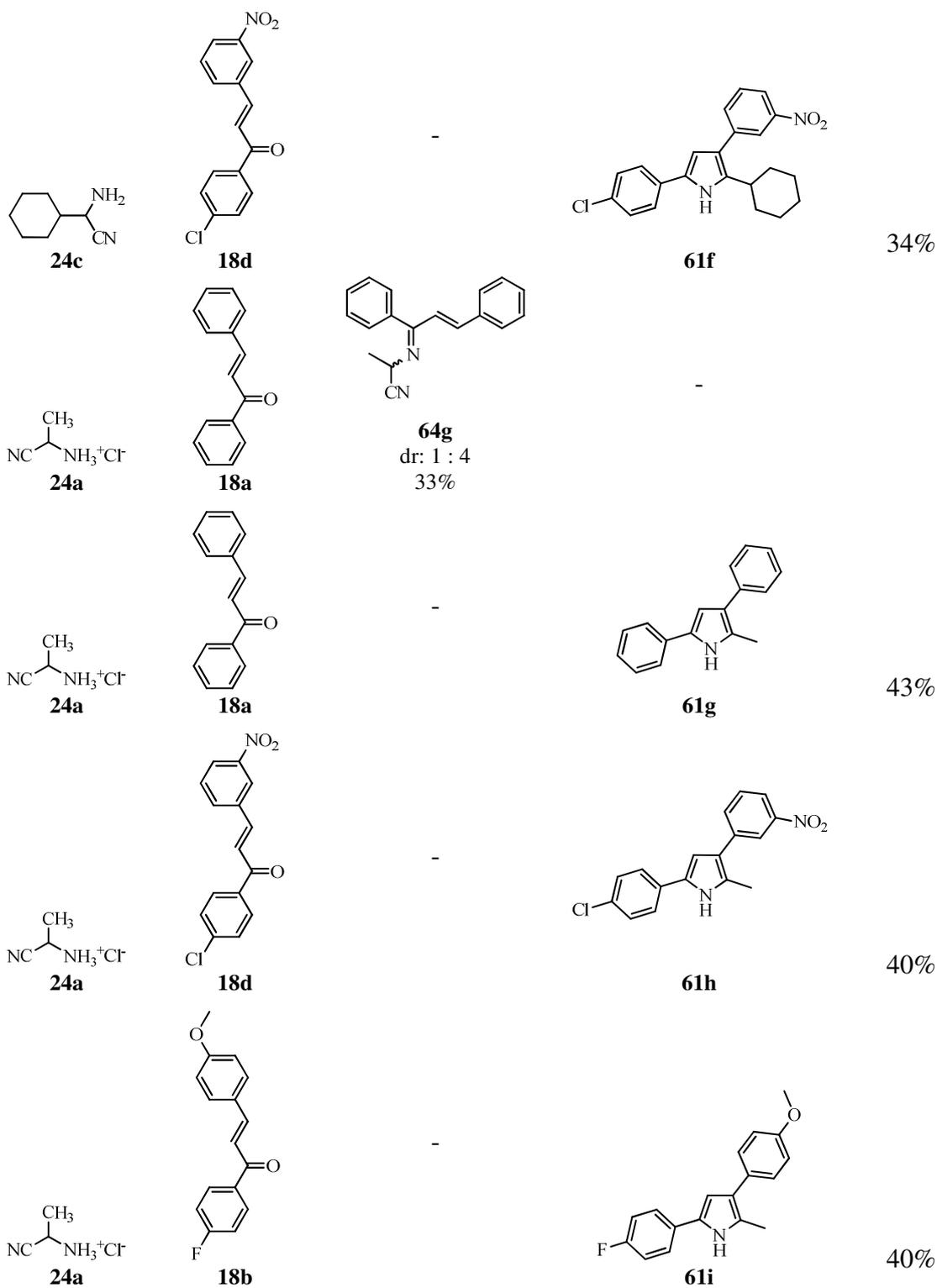
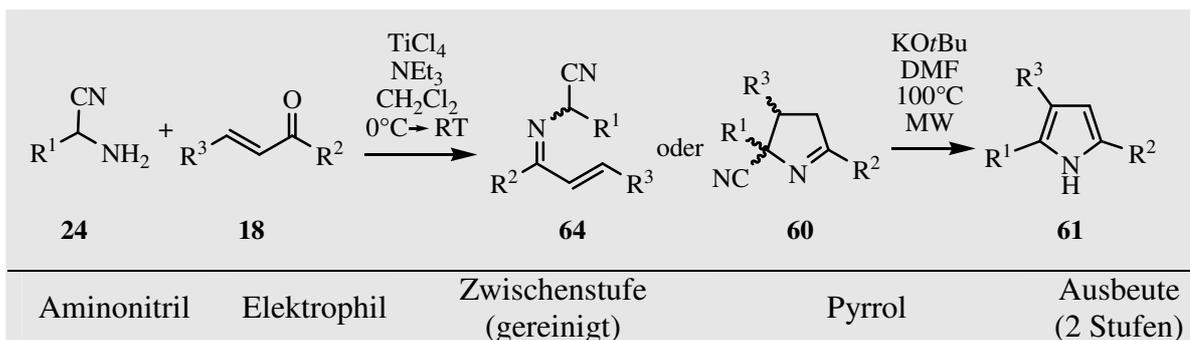
3.3.3 Synthetisierte Pyrrole aus α -Aminonitrilen und α,β -ungesättigten Ketonen

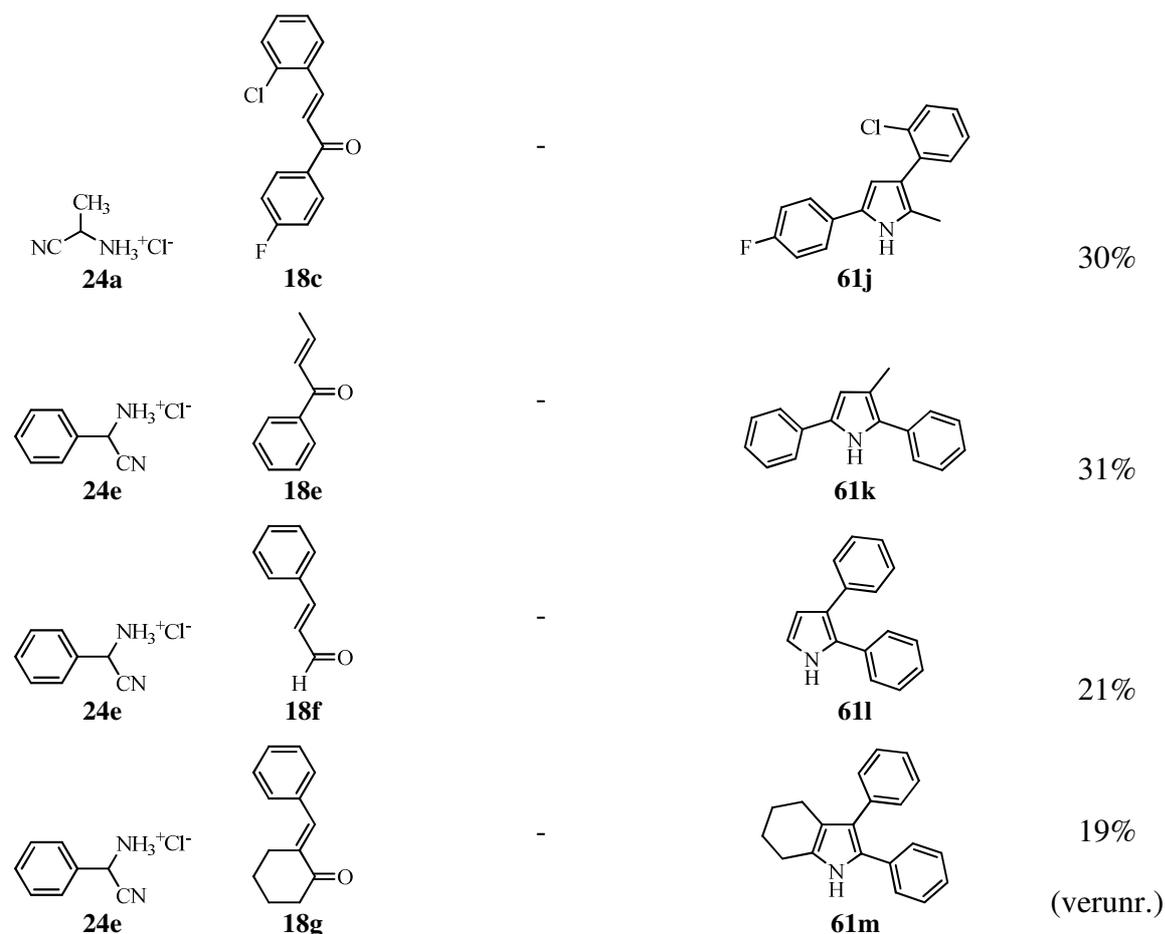
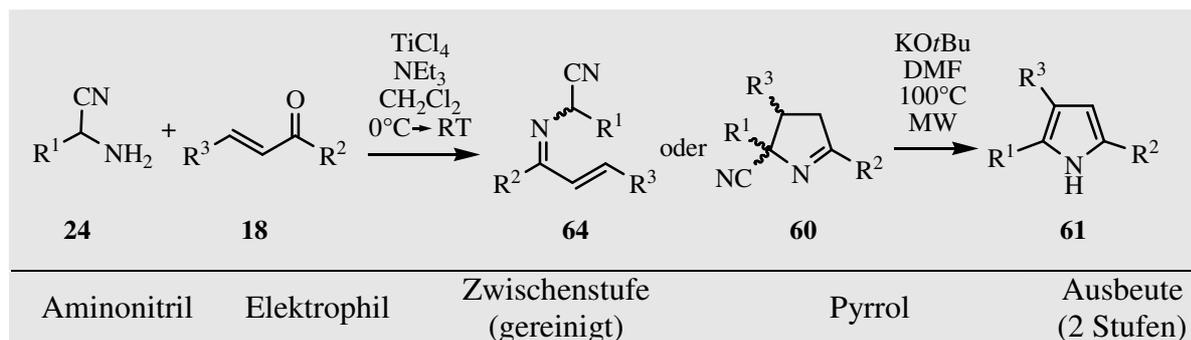
Um die Vielseitigkeit der in Kap. 3.3.2 vorgestellten Methode zu prüfen, wurden unterschiedliche Edukte in die Reaktion eingesetzt. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse findet sich in Tabelle 4.

Tabelle 4: Aus α -Aminonitrilen dargestellte Pyrrole

Aminonitril	Elektrophil	Zwischenstufe (gereinigt)	Pyrrol	Ausbeute (2 Stufen)
 24e	 18a	 60a dr 1 : 1.45 47%	 61a 61%	29%
 24e	 18a	-	 61a	41%







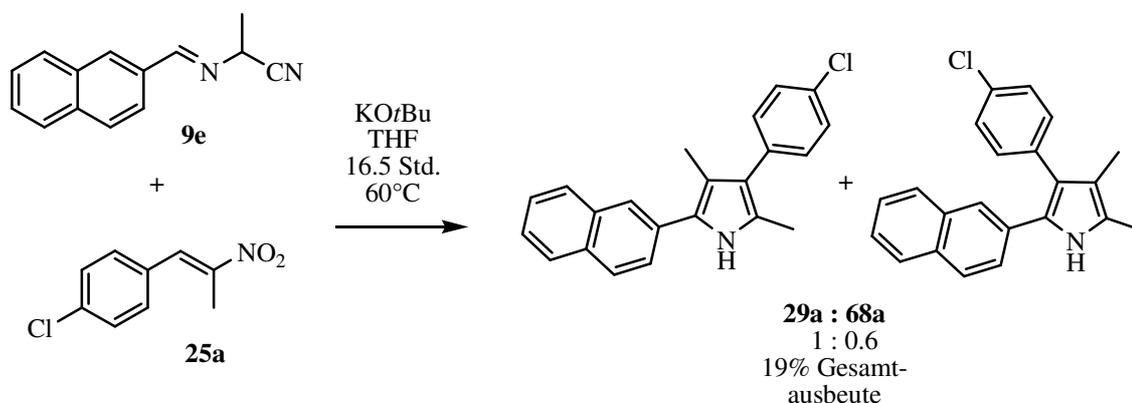
Als α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen können unterschiedlich substituierte Chalone (**18a–d**), Zimtaldehyd (**18f**), 1-Phenylbut-2-en-1-on (**18e**) und sogar ein cyclisches Keton (**18g**) erfolgreich eingesetzt werden. Die Ausbeuten über zwei Stufen liegen zwischen 19% und 50%. Nicht erhalten werden können mit dieser Methode 2,5-disubstituierte Pyrrole (Ethylvinylketon als Elektrophil). Die Reaktion zum Pyrrol gelingt ebenfalls nicht, wenn 3-Phenyl-2-aminopropionitril (**24d**) mit Chalcon (**18a**) umgesetzt wird. Grund hierfür ist wahrscheinlich die hohe Oxidationsanfälligkeit des Benzylrestes auf der Stufe der Eliminierung, da hier vergleichsweise drastische Reaktionsbedingungen angewendet werden.

3.4 Modulare Synthese von tetrasubstituierten Pyrrolen aus α -(Alkylidenamino)-nitrilen

3.4.1 Konzept und mechanistische Betrachtungen

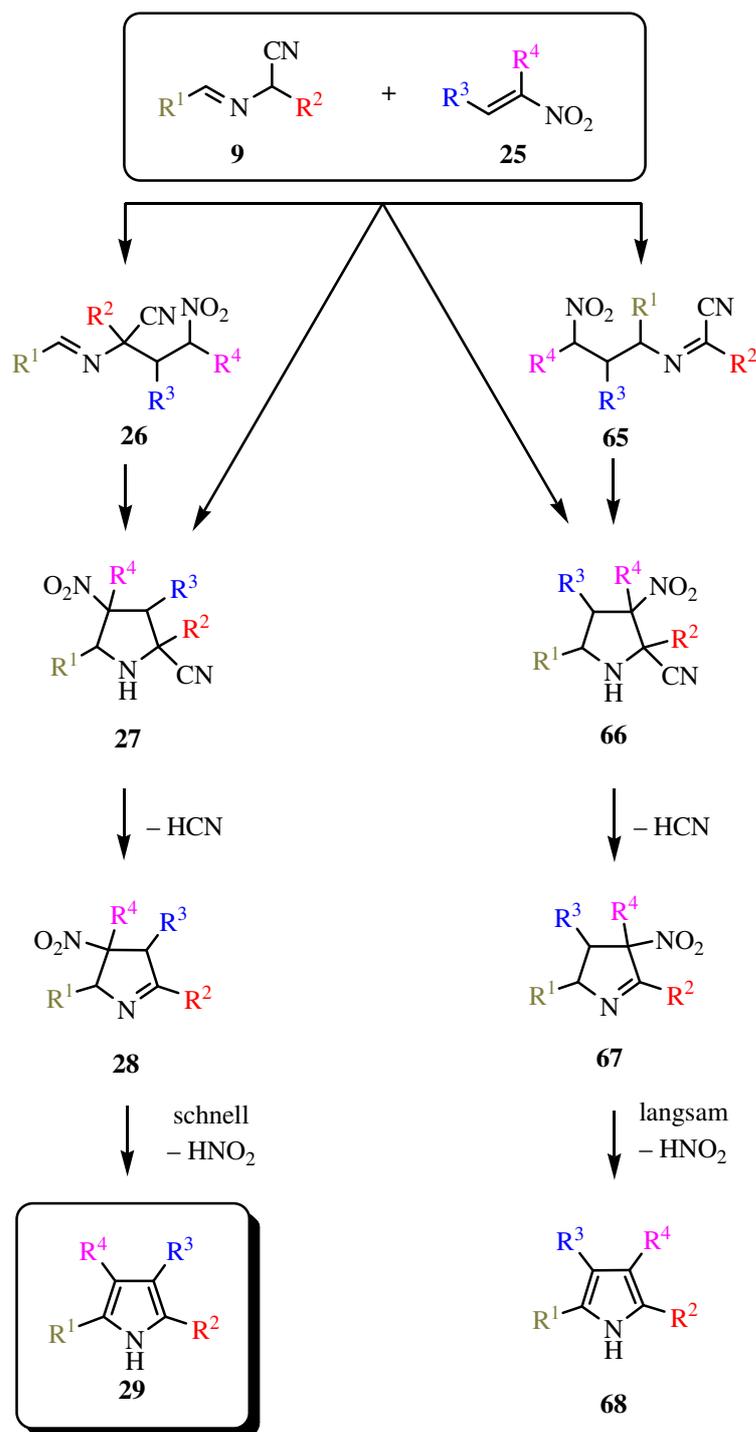
Die Deprotonierbarkeit von α -(Alkylidenamino)-nitrilen, die anschließende Addition an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen und die daraus resultierenden Möglichkeiten zur Produktbildung durch nachfolgende Reduktion wurden bereits in Kap. 1.3.2 beschrieben.

Eine der Pyrrolidinsynthese (siehe Kap. 1.3.2, Schema 15) zumindest im Beginn ähnliche Reaktion, in der das Elektrophil eine potentielle Abgangsgruppe enthält, sollte die Darstellung polysubstituierter Pyrrole erlauben. Und in der Tat führte die Reaktion von α -(Alkylidenamino)-nitrilen **9** mit Nitroolefinen **25** unter basischen Bedingungen zu 2,3,4,5-tetrasubstituierten Pyrrolen **29**. In einem ersten Versuch wurde eine Lösung aus dem α -(Alkylidenamino)-nitril **9e** und dem Nitroolefin **25a** in THF in Gegenwart von KO^tBu umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde ein Isomerengemisch aus **29a** und **68a** im Verhältnis 1 : 0.6 erhalten (Schema 40).



Schema 40: Erstes Experiment zur Pyrrolsynthese

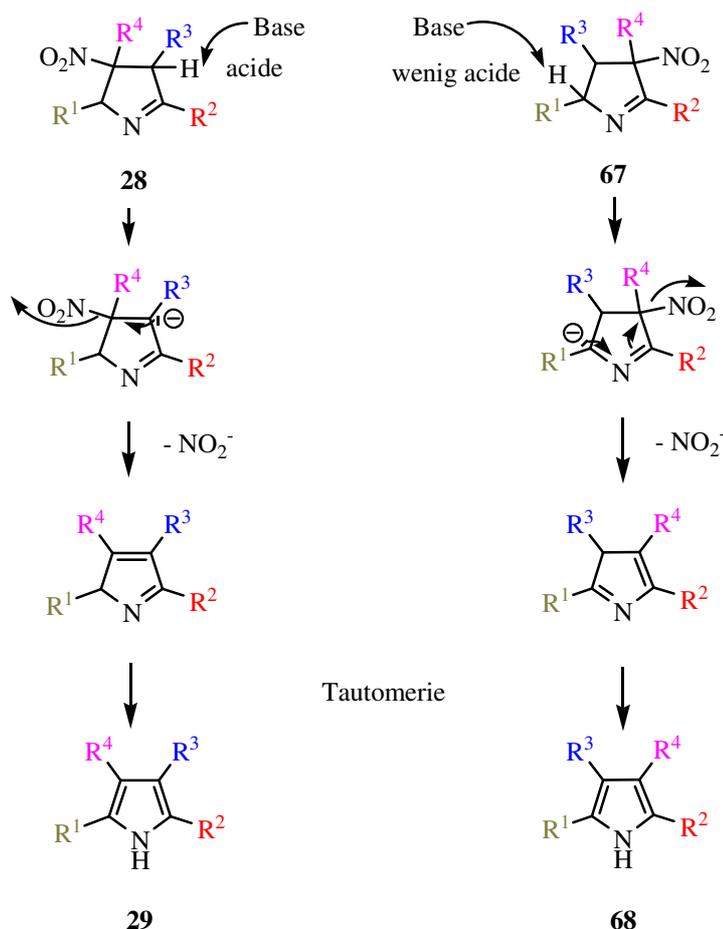
Die Bildung des Pyrrols verläuft vermutlich nach der in Schema 41 aufgezeigten Reaktionssequenz ab: Deprotonierung des α -(Alkylidenamino)-nitrils **9** unter Ausbildung eines stabilisierten 2-Azaallylanions, gefolgt von einer konjugierten Addition an den Michael-Akzeptor **25** und einer anschließenden nucleophilen Addition des gebildeten Nitronates an den Iminkohlenstoff liefert zunächst ein 2-Cyano-4-nitropyrrolidin **27**.^[69, 108]



Schema 41: Allgemeiner Reaktionsverlauf für die Pyrrolbildung

Alternativ kann **27** auch durch eine 1,3-dipolare Cycloaddition eines Azomethinylides des α -(Alkylidenamino)-nitriles **9** mit der Nitrokomponente **25** entstanden sein.^[108-110] Von Nachteil ist, dass sich das regioisomere 2-Cyano-3-nitropyrrolidin **66** ebenfalls ausbilden kann. Wird HCN aus den Pyrrolidinen **27** und **66** eliminiert, werden die

regioisomeren Nitropyrroline **28** und **67** gebildet, die unterschiedlich schnell weiterreagieren können. Im 4-Nitro-1-pyrrolin **28** ist die potentielle Abgangsgruppe in β -Position zur acidifizierenden Imingruppe lokalisiert und eliminiert somit rasch HNO_2 , was zur Ausbildung des Pyrrols **29** führt. Im Gegensatz dazu sind für die Eliminierung von HNO_2 aus dem 3-Nitro-1-pyrrolin **67** drastischere Reaktionsbedingungen erforderlich, da das zu entfernende Proton weniger acid ist (Schema 42).



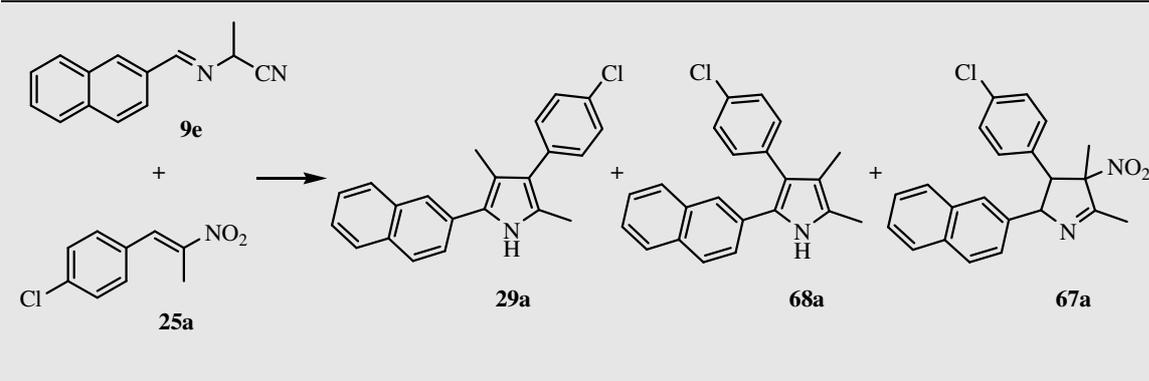
Schema 42: Mechanismus zur Eliminierung von HNO_2

3.4.2 Optimierung der Reaktionsbedingungen

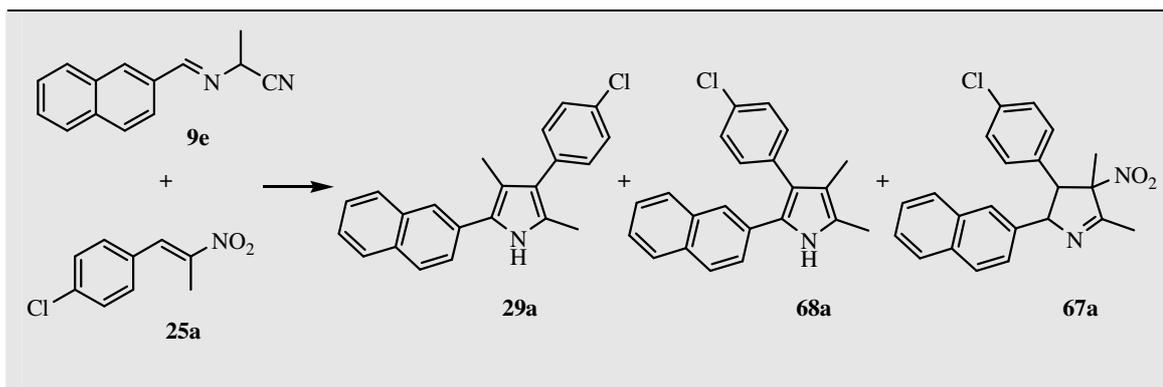
Eine Trennung der regioisomeren Pyrrole (**29**, **68**) ist aufgrund sehr ähnlicher R_f -Werte kaum zu bewerkstelligen. Es ist deshalb ratsam, die Reaktionsbedingungen so zu wählen, dass nur das Hauptadditionsprodukt zum Pyrrol **29** umgewandelt wird. Das polarere Nitropyrrolin **67** lässt sich dann leicht vom Pyrrol **29** durch Flash-Chromatographie abtrennen. Zur Optimierung der Bedingungen wurden Temperatur, Base, und Lösungsmittel variiert. Das im ersten Versuch erhaltene

Regioisomerenverhältnis von 1 : 0.6 zugunsten des Pyrrols **29a** bei einer Ausbeute von 19% konnte bei Verwendung von Cs_2CO_3 in siedendem THF soweit gesteigert werden, dass ausschließlich isomerenreines Pyrrol **29a** (51% Ausbeute) isoliert wurde. In Tabelle 5 ist eine Auswahl der Experimente aufgelistet, die während des Optimierungsprozesses durchgeführt wurden.

Tabelle 5: Optimierung der Reaktionsbedingungen



#	Base	Solvens	T [°C]	t [Std]	Produkt- verhältnis ^a 29a / 68a / 67a	Prozentualer Anteil von 29a ^a
1	KO ^t Bu (1.05 Äq.)	THF	60	120	1 : 0 : 0.7	33%
2	KO ^t Bu (2.7 Äq.)	THF	60	16.5	1 : 0.6 : 0	19% ^b
3	KO ^t Bu (2 Äq.)	THF	60	3.5	1 : 0 : 0	24% ^c
4	Me ₄ NOH (2 Äq.)	THF	25	18	1 : 0.5 : 0	17%
5	DBU (2 Äq.)	THF	25	18	1 : 0 : 1.7	23%
6	KO ^t Bu (2 Äq.)	THF	25	18	n. b.	n. b. ^{d,e}
7	KOH (2 Äq.)	THF	25	18	n. b.	n. b. ^c
8	BaO (2 Äq.)	THF	25	18	n. b.	n. b. ^f
9	Cs ₂ CO ₃ (2 Äq.)	THF	25	18	1 : 0 : 0.2	48%
10	Cs ₂ CO ₃ (2 Äq.)	MeCN	25	23	1 : 0 : 0.6	38%
11	Cs ₂ CO ₃ (2 Äq.)	DMF	25	23	1 : 0 : 0.6	39%



#	Base	Solvens	T [°C]	t [Std]	Produkt- verhältnis ^a 29a / 68a / 67a	Prozentualer Anteil von 29a ^a
12	Cs ₂ CO ₃ (2 Äq.)	ⁱ PrOH/ THF 3.5:1	25	23	n. b.	n. b. ^{d,e}
13	Cs ₂ CO ₃ (2 Äq.)	Dioxan	25	23	n. b.	n. b. ^{d,e}
14	Cs ₂ CO ₃ (2 Äq.)	CH ₂ Cl ₂	25	23	n. b.	n. b. ^{d,e}
15	Cs ₂ CO ₃ (2 Äq.)	Toluol	25	23	n. b.	n. b. ^{d,e}
16	Cs ₂ CO ₃ (2 Äq.)	MeO ^t Bu	25	23	n. b.	n. b. ^{d,e}
17	Cs ₂ CO ₃ (2 Äq.)	THF	60	8.5	1 : 0 : 0.15	58%
18	Cs ₂ CO ₃ (2 Äq.), Bu ₄ NHSO ₄ (0.1 Äq.)	THF	60/ 25	7.5 / 16	1 : 0.56 : 0.36	39%
19	Cs ₂ CO ₃ (2 Äq.), Bu ₄ NHSO ₄ (0.1 Äq.)	THF	25	23.5	1 : 0 : 1.29	24%
20	TBD (2 Äq.)	THF	25	6	1 : 0.65 : 1.15	26%
21	TBD (2 Äq.)	MeOH	25	6	1 : 0 : 1.45	22%
22	TBD (2 Äq.)	CH ₂ Cl ₂	25	6	1 : 0.18 : 0.49	50%

^a Durch ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt (prozentualer Anteil: Integral des CH₃-Signals bei 2.34 ppm dividiert durch das relative Gesamtintegral aller aromatischer Protonen).

^b Isolierte Ausbeute. ^c Temperatur wurde auf 60°C erhöht bevor die Base zugesetzt wurde.

^d Langsame Reaktion. ^e Bildung von Nebenprodukten. ^f Keine Umsetzung.

Die Reaktion des α -(Alkylidenamino)-nitriles **9e** mit dem Nitroolefin **25a** lieferte unter den optimierten Reaktionsbedingungen neben dem Pyrrol **29g** (36%) das 3-Nitro-1-pyrrolin **67g** (Abbildung 10) in 31%iger Ausbeute. Die relative Konfiguration dieser Verbindung wurde durch NOE-Experimente bestimmt.

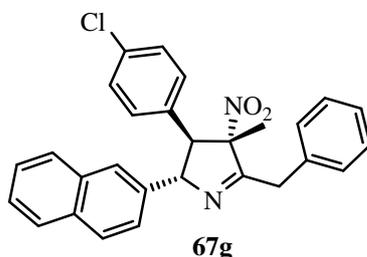
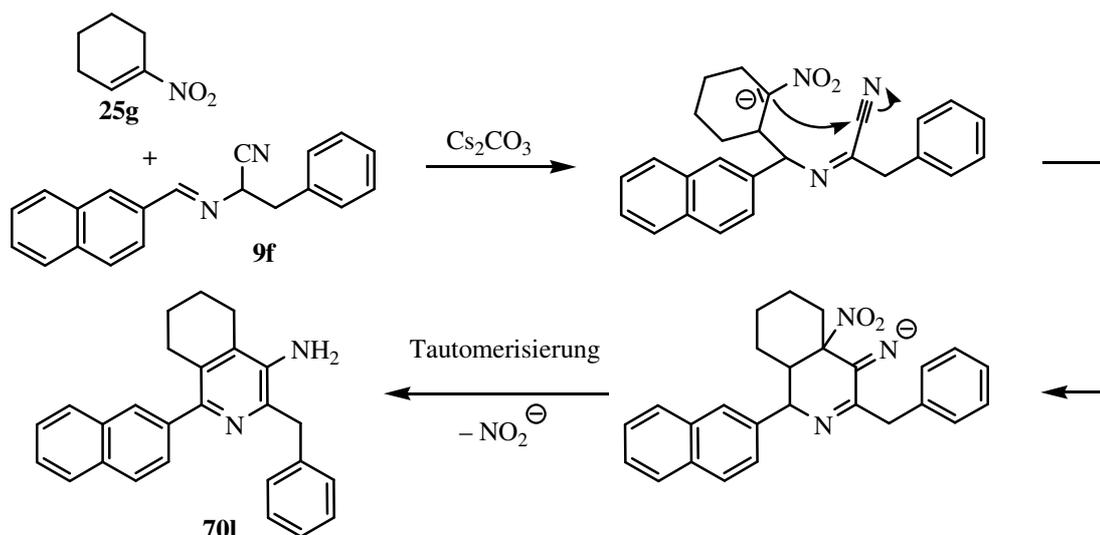


Abbildung 10: Isoliertes Nebenprodukt

Ein anderes Nebenprodukt wurde in 17%iger Ausbeute bei der Reaktion von **9f** mit 1-Nitro-1-cyclohexen isoliert **25g**. Die Auswertung von 2D-NMR-Experimenten ließ auf ein 4-Amino-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin **70I** schließen. Ein möglicher Mechanismus für die Bildung dieses Produktes ist in Schema 43 aufgezeigt. Im Additionsschritt greift das benzyliche Zentrum des nach Deprotonierung gebildeten 2-Azaallylanions am β -Kohlenstoff des Michael Akzeptors an. Das dabei generierte Nitronat reagiert anschließend nucleophil mit dem Nitril-Kohlenstoffatom, wobei es zu einer Cyclisierung kommt. Nach Abspaltung von NO_2^- und Tautomerisierung wird schließlich das 4-Amino-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin **70I** erhalten.



Schema 43: Bildung des 4-Amino-5,6,7,8-tetrahydroisochinolins **70l**

Da auch 4-Amino-5,6,7,8-tetrahydroisochinoline eine interessante Verbindungsklasse darstellen, wurde versucht, die Bedingungen der Reaktion so zu ändern, dass hauptsächlich diese Produkte gebildet werden. Es wurden α -(Alkylidenamino)-nitrile eingesetzt, deren α -Kohlenstoff sterisch mehr abgeschirmt war als in der Ausgangsverbindung **9f**. So wurden Imine (**9g**, **9h**, **9k**) ausgewählt, an deren α -Position entweder ein Cyclohexylrest oder ein *tert*-Butylrest angeknüpft war (Abbildung 11).

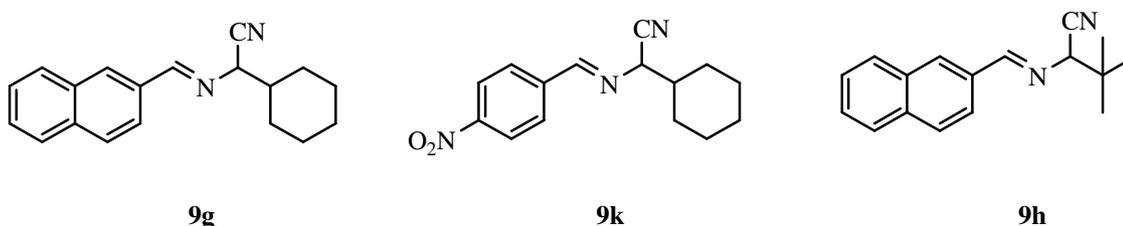
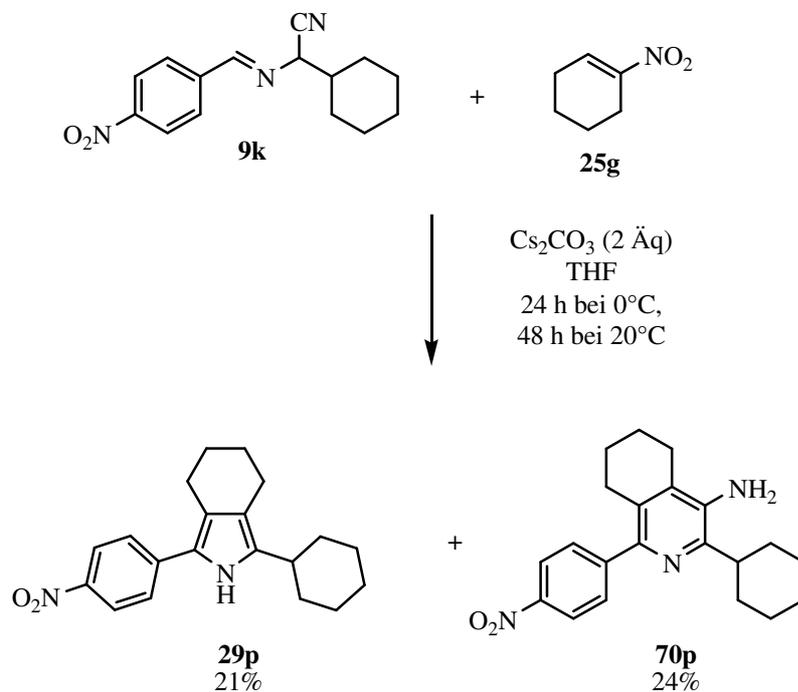


Abbildung 11: Getestete Edukte für die Synthese von 4-Amino-5,6,7,8-tetrahydroisochinolinen

Diese wurden dann entweder durch konventionelles Erhitzen oder durch Bestrahlung mit Mikrowellen im basischen Medium (Cs_2CO_3) mit 1-Nitro-1-cyclohexen **25g** umgesetzt. Im Falle der Umsetzung mit **9h** wurde auch nach 24 Std. bei 65°C in THF keine Umsetzung festgestellt. In den mit Cyclohexyl-substituierten Iminen wurde entweder nur das Pyrrol isoliert (zum Beispiel **29o**, 18%) oder das ^1H -NMR-Spektrum der Rohprodukte wies auf ein komplexes Produktgemisch hin. Wurde die Reaktion des α -(Alkylidenamino)-nitriles **9k** mit dem cyclischen Nitroolefin **25g** jedoch zunächst bei

0°C durchgeführt, konnte das gewünschte Tetrahydroisochinolinderivat **70p** in einer Ausbeute von 24% erhalten werden. Zusätzlich wurde das Pyrrol **29p** in 21%iger Ausbeute isoliert (Schema 44).

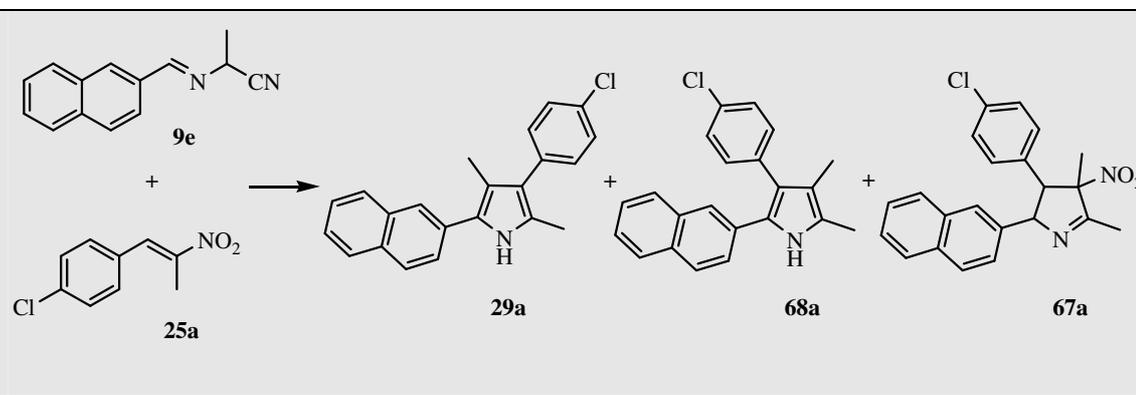


Schema 44: Umsetzung von **9k** mit 1-Nitrocyclohexen

Aufgrund der nicht überzeugenden Resultate wurde keine weitere Optimierung dieser Reaktion vorgenommen.

Stattdessen wurde die Pyrrolsynthese weiter untersucht und verbessert. So konnte gezeigt werden, dass die Geschwindigkeit der Umsetzung durch Bestrahlung mit Mikrowellen drastisch erhöht werden kann. Bereits nach 2 min. war von wenigen Ausnahmen abgesehen eine vollständige Umsetzung zu beobachten. Um die Bildung des regioisomeren Pyrroles **68a** zu vermeiden, wurden einige Experimente zur Optimierung der Mikrowellenreaktion durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 aufgeführt. Da sich Cs_2CO_3 als Base bezüglich der Regioselektivität bereits bewährt hatte, wurden nur Lösungsmittel und Temperatur angepasst. Es stellte sich heraus, dass die besten Resultate mit einem polarem Lösungsmittel, wie DMF, bei 100°C (Tabelle 6, # 8) erhalten wurden. Wieder konnte eine vollständige Regioselektivität auf der Stufe des Pyrroles **29a** erreicht werden.

Tabelle 6: Optimierung der Pyrrolsynthese in der Mikrowelle



#	Solvens	T [°C]	t (run)	t (hold)	Produkt- verhältnis ^a 29a / 68a / 67a	Prozentualer Anteil von 29a ^a
1	THF	67	1 min	2 min	n. b.	n. b. ^b
2	CH ₃ CN	81	2 min	2 min	n. b.	n. b. ^{b,c}
3	EtOH	79	2 min	2 min	n. b.	n. b. ^{b,c}
5	DMF	150	2 min	2 min	n. b.	n. b. ^{b,d}
6	DMF	150	2 min	2 min	1 : 0.22 : 0	39%
7	DMF	100	2 min	2 min	1 : 0 : 0.4	44%
8	DMF	100	2 min	2 min	1 : 0 : 0.34	54% ^e

^a Durch ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt (prozentualer Anteil: Integral des CH₃-Signals bei 2.34 ppm dividiert durch das Gesamtintegral aller aromatischer Protonen).

^b Bildung von **29a** durch DC nachgewiesen. ^c Vollständige Umsetzung, Bildung von Nebenprodukten. ^d Vollständige Umsetzung, Bildung von **29a** und eines Nebenproduktes. ^e Isolierte Ausbeute.

3.4.3 Aus α -(Alkylidenamino)-nitrilen und Nitroolefinen synthetisierte Pyrrole

Die ausgearbeiteten Vorschriften zur konventionellen Heizmethode bzw. zur Erwärmung mit Mikrowellenstrahlung wurden auf verschiedene Substrate angewendet, um die Vielseitigkeit der entwickelten Methode(n) zu überprüfen. In Tabelle 7 sind die Resultate zusammengefasst.

Tabelle 7: Synthetisierte Pyrrole

α -(Alkylidenamino)-nitril	Elektrophil	Produkt	Methode	Ausbeute
 9e	 25a	 29a	A B	51% 54%
 9e	 25b	 Hauptregioisomer 29b	B	40%
		 Minderregioisomer 68b		5%
 9e	 25c	 29c	B	33%

α -(Alkylidenamino)- nitril	Elektrophil	Produkt	Methode	Aus- beute
 9e	 25d	 29d	B	34%
 9e	 25e	 29e	B	32% ¹
 9e	 25f	 29f	B	34%
 9f	 25a	 29g	A	36%
 9i	 25a	 29h	A	43%

α -(Alkylidenamino)-nitril	Elektrophil	Produkt	Methode	Ausbeute
 9j	 25e	 29i	B	42% ²
 9j	 25f	 29j	B	31%
 9e	 25g	 29k	A	46%
 9f	 25g	 29l	A	37%
 9i	 25g	 29m	B	51%

α -(Alkylidenamino)-nitril	Elektrophil	Produkt	Methode	Ausbeute
 9j	 25g	 29n	A B	33% 43%
 9g	 25g	 29o	B	18%
 9k	 25g	 29p	C	21%
 9e	 69	 29q	B	23%

Methode A: Cs₂CO₃ (2 Äq), THF, Siedehitze

Methode B: Cs₂CO₃ (2 Äq), DMF, Mikrowellenbestrahlung, 100°C

Methode C: Cs₂CO₃ (2 Äq), THF, 0°C Raumtemperatur

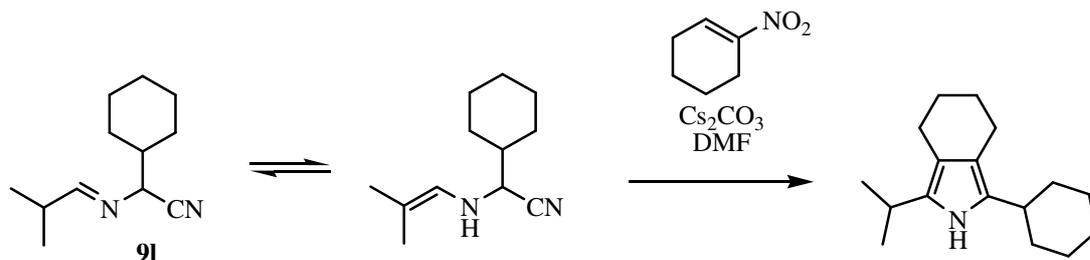
¹ Neben reinem **29e** wurde eine Mischfraktion aus **29e** und dem Regioisomer **68e** (24%) im Verhältnis 2.5 : 1 isoliert.

² Mischung aus **29i** und dem Regioisomer **68i** im Verhältnis 3:1

Es konnte gezeigt werden, dass die Mehrheit der untersuchten Nitroolefine zu isomerenreinen Pyrrolen (Tabelle 7) umgesetzt werden konnte. Ausnahmen stellen die Bildungen der regioisomeren Produkte bei Verwendung von 4-Cyanophenyl substituierten Akzeptoren (**25e**) dar. Zurückzuführen ist dieses Verhalten vermutlich auf die erhöhte Acidität des H-4 im entsprechenden 3-Nitro-1-pyrrolin (**67e**, **67i**), welche die Eliminierung von HNO₂ und somit die Ausbildung des Pyrrols (**68e**, **68i**) beschleunigt. Durch Verwendung eines cyclischen Nitroolefins (**25g**) konnte das Problem der Regioselektivität vollständig umgangen werden. Dabei wurden bicyclische Stickstoffheterocyclen – 1,3 disubstituierte 4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-isoindole (**29k–p**) – erhalten.

3.4.4 Verwendung alternativer Elektrophile

Eine Alternative zu Nitroolefinen **25** stellt der Einsatz von β -Acetoxynitroalkanen **72** als elektrophile Reagenzien dar.^[39] Zunächst wird in situ durch Eliminierung von HOAc das Nitroolefin generiert. Die Regioselektivität der anschließenden Pyrrolbildung nimmt dabei aber im Vergleich zur direkten Umsetzung mit Nitroolefinen ab. Bei Einsatz von Nitroalkoholen **71** sinkt wahrscheinlich aufgrund der schlechteren Nucleofugie der OH-Gruppe im Vergleich zur Acetoxygruppe zudem die Ausbeute (Schema 45).



Schema 46: Versuch zur Synthese eines 2,3,4,5-tetraalkylierten Pyrrols

Versuche zum Aufbau tri- und tetracyclischer Verbindungen (Schema 47) scheiterten ebenfalls. *Lash* et al. beschrieben eine Abwandlung der *Barton* und *Zard*-Reaktion, in der 9-Nitrophenanthren mit einem Ester der Isocyanessigsäure zu Phenanthro[9,10-*c*]pyrrolen reagierte.^[111] Ermutigt von diesem Resultat wurden neben 9-Nitrophenanthren, das analog einer Vorschrift von *Lash* et al. dargestellt wurde,^[111] die in Schema 47 aufgeführten Edukte, *N*-Phenylmaleimid, 5-Nitro-1,10-phenanthrolin und 9-Chlorphenanthren (Abbildung 12) unter den optimierten Bedingungen (Cs_2CO_3 , Mikrowelle bzw. konventionelles Heizen) getestet. Festzustellen waren entweder eine Zersetzung der Edukte und keine eindeutige Produktbildung oder das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohproduktes zeigte eine Mischung mehrerer Produkte.

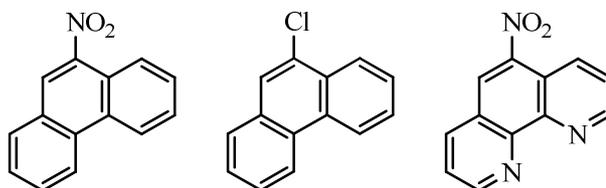
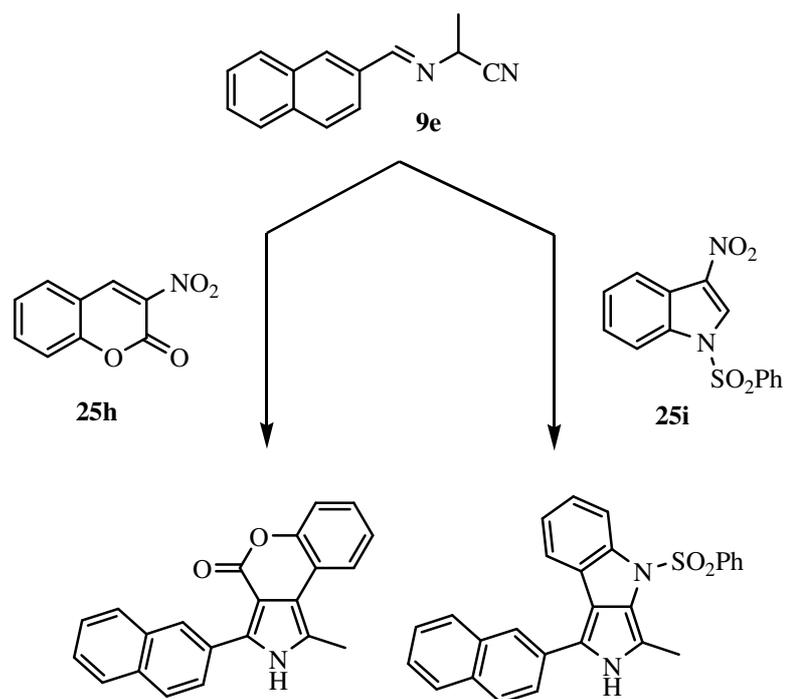


Abbildung 12: Getestete Edukte für die Darstellung von Tetracyclen

Experimente zur Synthese von Tricyclen (Schema 47) waren ebenso wenig erfolgreich.



Schema 47: Versuche zur Synthese von Tricyclen

3.4.6 Eigenschaften der dargestellten 2,3,4,5-tetrasubstituierten Pyrrole

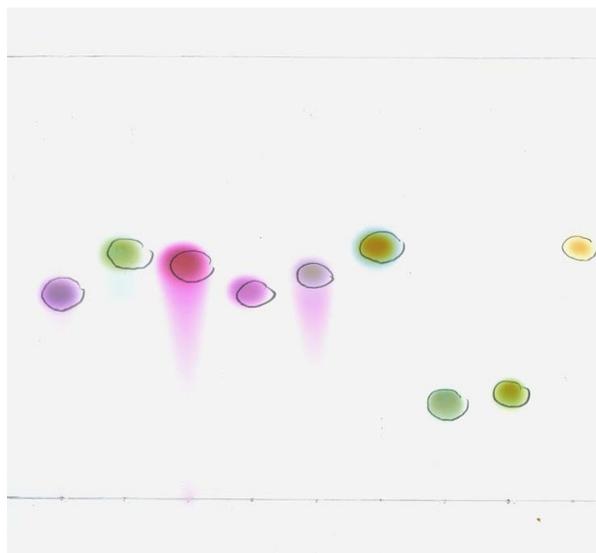
Die dargestellten Pyrrole reagieren mit Luftsauerstoff, so dass eine Aufbewahrung der Produkte unter Argon-Atmosphäre ratsam ist. Aufgrund der Bildung intensiv gefärbter Oxidationsprodukte sollte zudem auf eine Lagerung in halogenierten Lösungsmitteln vermieden werden. In ersten Experimenten wurden Proben der isolierten Produkte in Deuteriochloroform gelöst und spektroskopisch vermessen. Bereits nach kurzer Zeit verfärbten sich die Lösungen intensiv violett. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum machte sich dieser Effekt in einer Linienverbreiterung bemerkbar. Um Abhilfe herbeizuführen, wurden verschiedene deuterierte Lösungsmittel (CDCl_3 , DMSO , CD_3CN) verglichen. Da von einem radikalischen Prozess ausgegangen wurde, wurde zum Teil Hydrochinon zugesetzt. In Abbildung 13 sind jeweils links die gelösten Proben, die 24 Std. bei Raumtemperatur gestanden haben und rechts Proben 1 Std. nach dem Lösen der Substanz (**29a**) abgebildet. Es zeigte sich, dass die Bildung der intensiven violetten Färbung weitgehend beim Einsatz von Acetonitril und DMSO vermieden wird. Als NMR-Lösungsmittel wurde daraufhin $\text{DMSO-}d_6$ verwendet, weil es zum einen die Bildung der Oxidationsprodukte am längsten hinauszögert und zum anderen die NH-Signale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum im Vergleich zu CDCl_3 tieffeldverschoben (10.5 – 12

ppm) sind. Der Zusatz von Hydrochinon zur Chloroform-Lösung hatte keine positive Auswirkung bezüglich einer Verhinderung der Bildung von Oxidationsprodukten. Es wurde versucht, Kristalle von der violetten Substanz zu erhalten, um die Struktur der Verbindung mittels Röntgendiffraktometrie aufzuklären. Aufgrund einer zu geringen Schichtdicke der vermeintlichen Kristalle war dies jedoch nicht möglich.



Abbildung 13: Getestete deuterierte Lösungsmittel (jeweils linkes Gefäß: Standzeit der Probe 24 Std., jeweils rechts: Standzeit der Probe 1 Std.)

Vorteilhaft ist die Bildung der Farbstoffe bei der dünnschichtchromatographischen Reaktionsüberprüfung. Die unter UV-Licht meist stark fluoreszierenden DC-Flecken färben sich an der Luft langsam und schneller nach Behandeln mit Ioddämpfen (Iodkammer) größtenteils intensiv an. Eine Auswahl der beobachteten Farben ist in Abbildung 14 aufgezeigt. Die Aufnahme wurde 3 Stunden nach Entwicklung der DC-Platte gemacht.

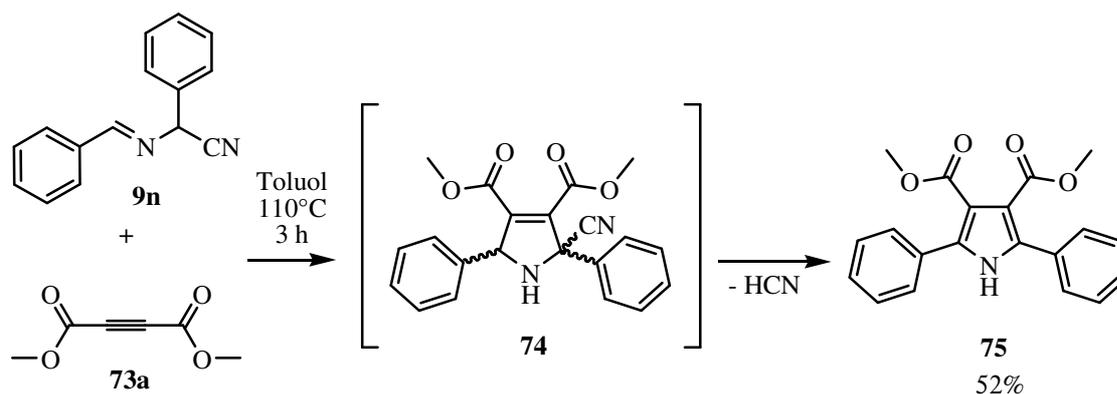


29a 29g 29c 29f 29k 29l 29h 29m 29p

Abbildung 14: Dünnschichtchromatogramm (Cyclohexan / Ethylacetat 5 : 1)

3.5 α -(Alkylidenamino)-nitrile und Acetylendicarbonsäure-di-*tert*-butylester als Edukte für die Pyrrolsynthese

Tsuge et al. setzten äquimolare Mengen Benzyliden-cyano-benzylamin **9n** und Acetylendicarbonsäure-di-methylester **73a** in siedendem Toluol um. Nach Aufarbeitung und Aufreinigung wurde das 2,3,4,5-tetrasubstituierte Pyrrol **75** in einer Ausbeute von 52% erhalten (Schema 48).^[112] Der Reaktionsverlauf wird wie folgt beschrieben: Das Tautomer des Imins (**9n**), ein Azomethinylid, reagiert mit der Acetylenverbindung **73a** in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition zum primären Cycloadditionsprodukt **74**. Eliminierung von HCN und anschließende Tautomerie führen schließlich zum Pyrrol **75**.^[112]

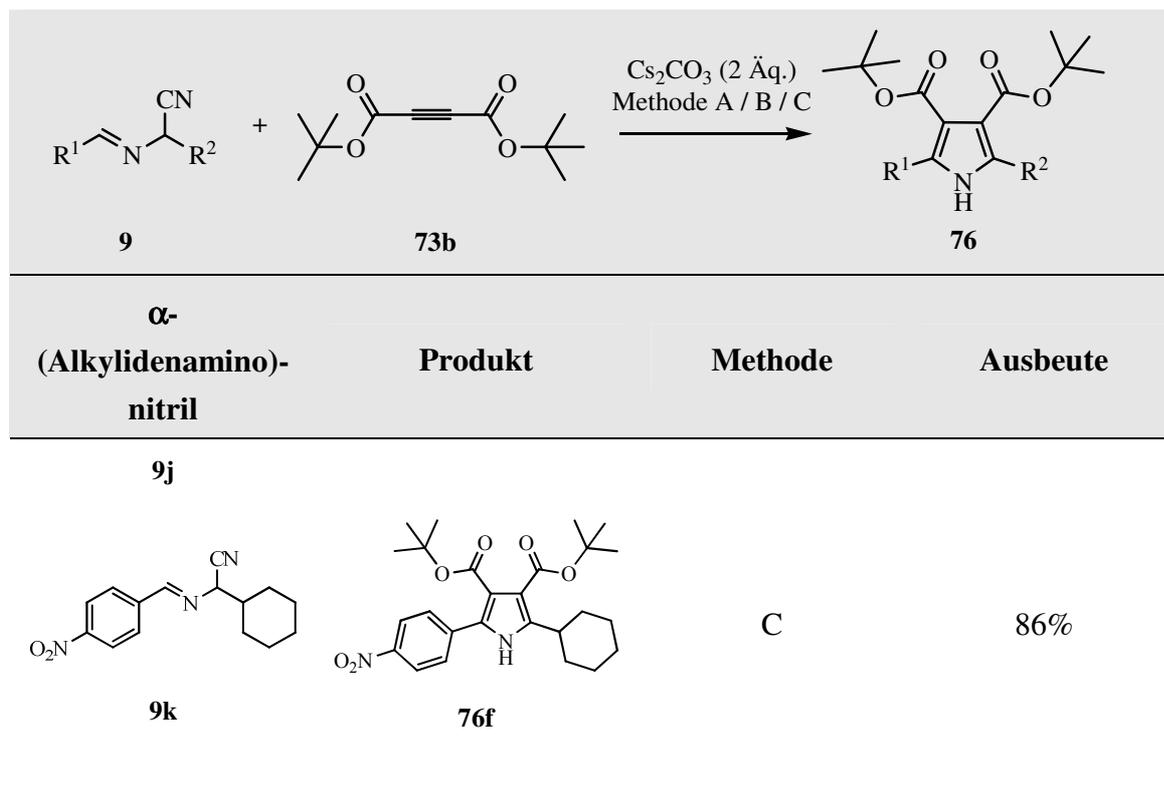


Schema 48: Pyrrolsynthese nach *Tsuge* et al.

Die in Kapitel 3.4 optimierten Reaktionsbedingungen (2 Äq. Cs_2CO_3 , DMF, Mikrowellenbestrahlung) für die Synthese von Pyrrolen **29** aus α -(Alkylidenamino)-nitrilen **9** und α,β -ungesättigten Nitroolefinen **25** wurden auf die in Schema 48 dargestellte Reaktion angewendet. Bei gleichzeitiger Variation des Benzylidenrestes in **9n** wurde das Substratmuster der eingesetzten α -(Alkylidenamino)-nitrile **9** erweitert (Tabelle 8). So konnten in α -Position mit Alkyl- oder Benzylgruppen substituierte Edukte mit Acetylendicarbonsäure-di-*tert*-butylester **73b** zur Reaktion gebracht werden.

Tabelle 8: Synthese von Pyrrolen **76** aus α -(Alkylidenamino)-nitrilen **9** und einem Acetylderivat **73b**

α - (Alkylidenamino)- nitril	Produkt	Methode	Ausbeute
 9e	 76a	A B C	51% 64% 67%
 9g	 76b	B	55%
 9f	 76c	B	51%
 9i	 76d	B	56%
 9j	 76e	C	62%



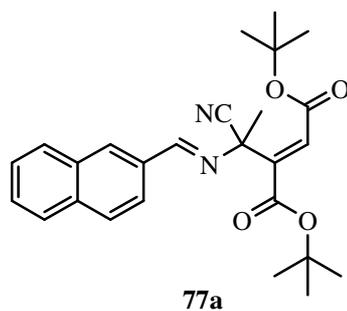
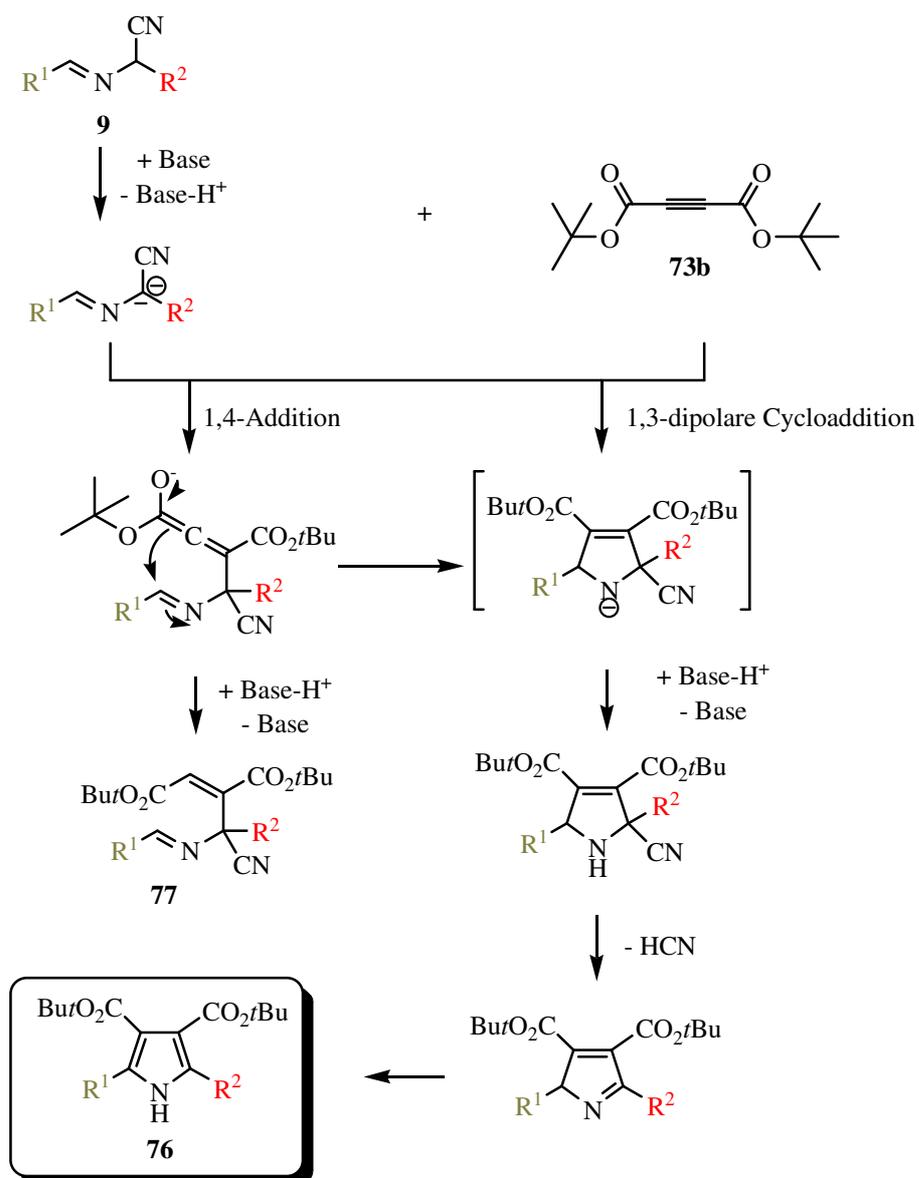
Methode A: 1 Äq. Acetylenderivat, THF, 60°C

Methode B: 1 Äq. Acetylenderivat, DMF, 100°C, Mikrowellenbestrahlung

Methode C: 1.2 Äq. Acetylenderivat, DMF, 100°C, Mikrowellenbestrahlung

Die isolierten Ausbeuten lagen zwischen 51 und 86%. Eine Steigerung der Ausbeute konnte durch Verwendung eines 1.2-fachen Überschusses an Acetylendicarbonsäure-di-*tert*-butylester **73b** erreicht werden. So wurden bei der Reaktion des Imines **9e** mit äquimolaren Mengen des Acetylenderivates **73b** konventionell geheizt 51% reines Pyrrol **76a** erhalten. Dieser Wert konnte auf 67% gesteigert werden, wenn die Reaktion in der Mikrowelle durchgeführt wurde und gleichzeitig 1.2 Äq. **73b** eingebracht wurden.

Mechanistisch verläuft die Reaktion offenbar zumindest zum Teil über eine offenkettige Zwischenstufe. Bei einem ersten Experiment zur Umsetzung des α-(Alkylidenamino)-nitrils **9e** (konventionelles Heizen, 1 Äq. Acetylenverbindung **73b**) wurde neben dem gewünschten Pyrrol **76a** (31%) das Michael Additionsprodukt **77a** (29%) isoliert (Abbildung 15). Drastischere Bedingungen (100°C, Mikrowellenbestrahlung) hatten zur Folge, dass diese Zwischenstufe nicht mehr detektiert wurde. In Schema 49 sind sowohl der Ringschluss über die Stufe der Michael-Addition als auch die Möglichkeit der direkten Cyclisierung durch eine 1,3-dipolare Cycloaddition dargestellt.

Abbildung 15: Isoliertes Zwischenprodukt **77a**

Schema 49: Mechanistische Überlegungen

Wurden in α -Position unsubstituierte (**9b**) oder dialkylierte α -(Alkylidenamino)-nitrile (**9l**) umgesetzt, konnten nur sehr Mengen an Pyrrol im ¹H-NMR-Spektrum detektiert

werden. Im Fall der unsubstituierten α -(Alkylidenamino)-nitrile (**9b**) ist die HCN-Eliminierung – wie in Kapitel 3.3.1 beschrieben – erschwert.

3.6 Synthese eines Atorvastatin-Vorläufers

Atorvastatin (Abbildung 16), ein Wirkstoff zur Senkung des Cholesterinspiegels im Blut, ist ein weltweit zugelassenes und sehr bedeutendes Pharmakon. In Deutschland wird es unter dem Handelsnamen Sortis[®] und in anderen Ländern unter Lipitor[®] von der Firma Pfizer vertrieben.^[22, 113]

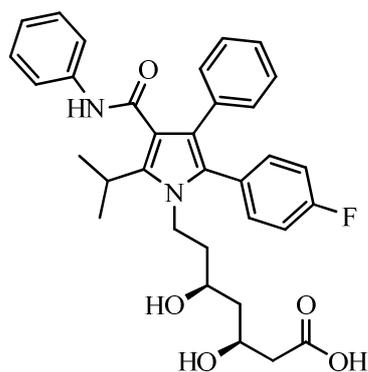
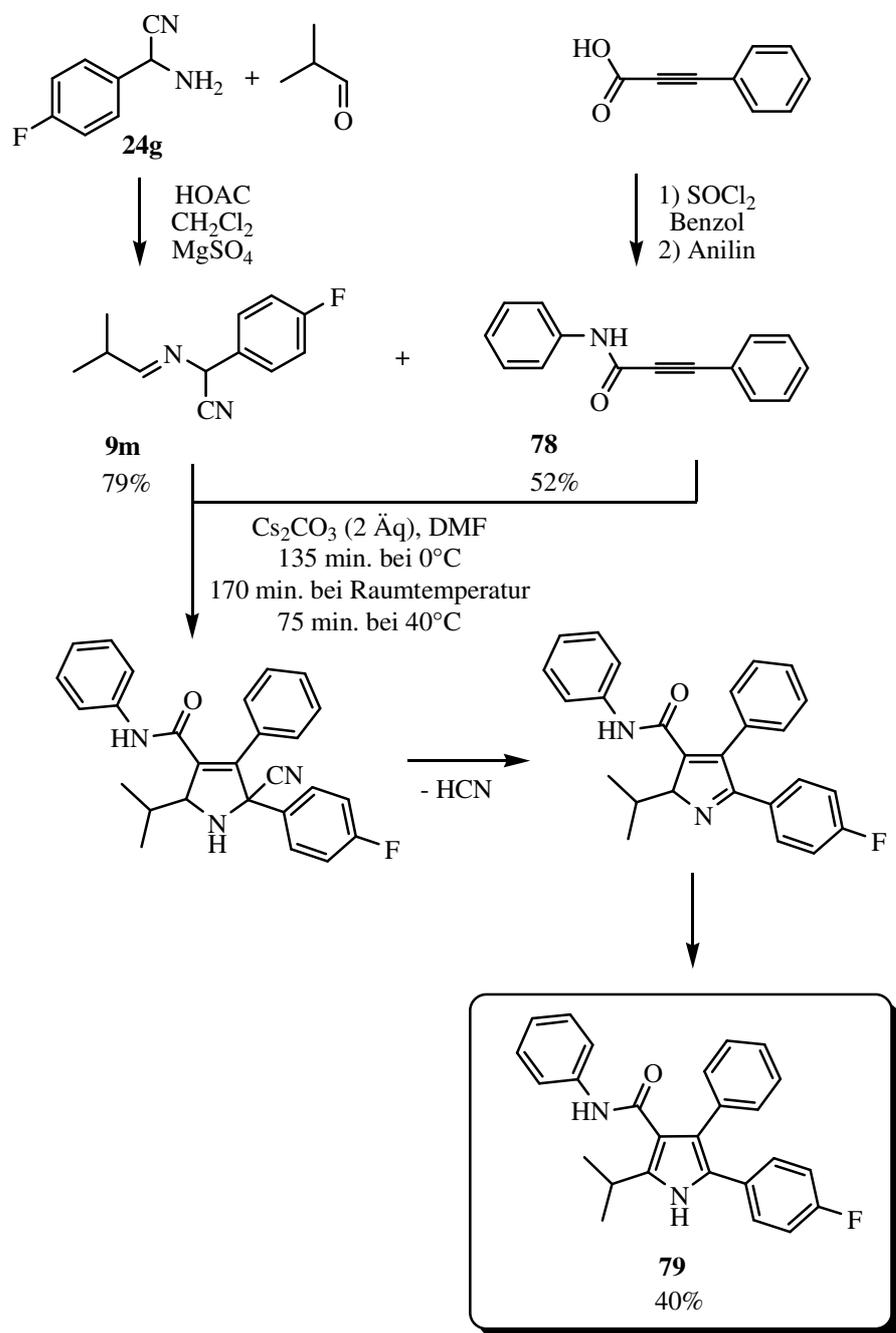
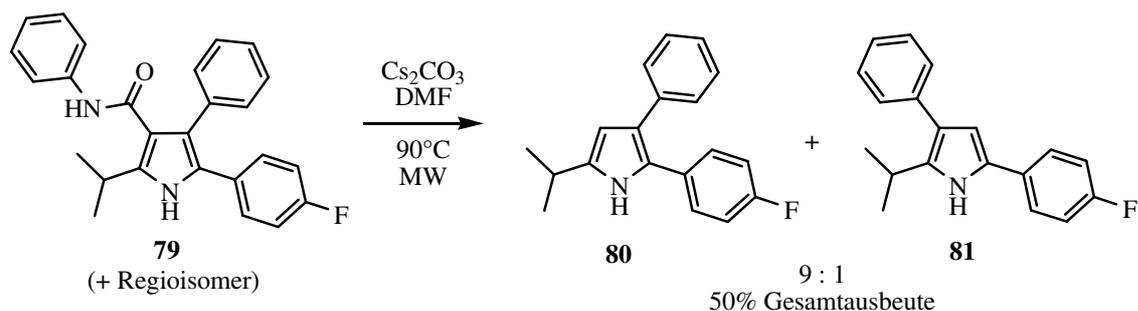


Abbildung 16: Atorvastatin

Ein *N*-unsubstituiertes Derivat dieser Verbindung konnte analog Schema 50 aus einfachen Grundsubstanzen in 40% iger Ausbeute dargestellt werden. Die Synthese des α -Aminonitrils **24g** (78%) wurde bereits in Kap. 3.1.1 und die des α -(Alkylidenamino)-nitrils **9m** (79%) in Kap. 3.1.2 beschrieben. Die literaturbekannte Synthese von *N*,3-Diphenylpropiolamid **78** gelang in einer Ausbeute von 52%.^[114] In einem ersten Experiment (2 Äq. Cs₂CO₃, DMF, 90°C, 1 min. Mikrowellenbestrahlung) wurde neben **79** (17%) ein Gemisch regioisomerer in 3- bzw. 4-Position unsubstituierter Pyrrole **80**, **81** (32%) im Verhältnis 4.5 : 1 erhalten. Wurde die Dauer der Bestrahlung mit Mikrowellen erhöht (2 min bei 65°C und 2 weitere min. bei 90°C), wurden ausschließlich diese Eliminierungsprodukte (**80**: **81**, 9:1, 50%) isoliert (Schema 51).

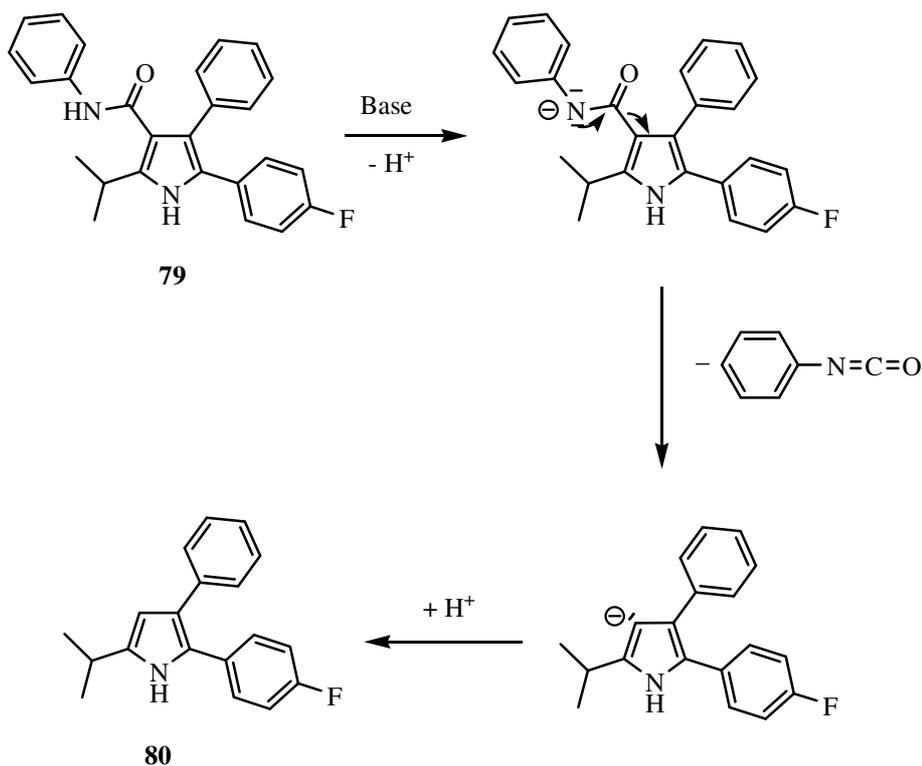


Schema 50: Synthese eines Atorvastatin-Vorläufers



Schema 51: Unerwartete Nebenprodukte

Da das abgespaltene Fragment nicht bestimmt werden konnte, lässt sich über den Mechanismus nur spekulieren. Die Amidbindung könnte zum Beispiel durch Hydrolyse gespalten werden. Anschließend Decarboxylierung würde zum isolierten Nebenprodukt **80** führen. Alternativ könnte am Amidstickstoff deprotoniert und anschließend Phenylisocyanat abgespalten werden (Schema 52).

Schema 52: Möglicher Mechanismus zur Bildung von **80**

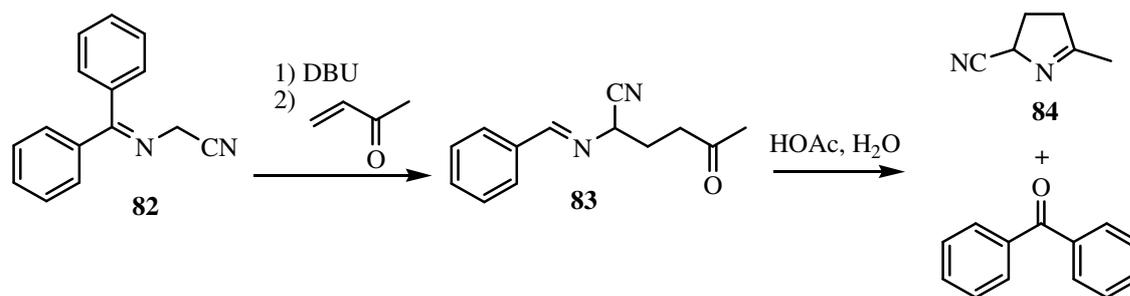
Um die sich bei hohen Temperaturen bildenden Nebenprodukte zu vermeiden, wurde die Reaktionslösung zunächst 135 min. bei 0°C gerührt. Das Imin **9m** war nach dieser Zeit bereits vollständig umgesetzt. Ein dünn-schichtchromatographischer Vergleich

zeigte zudem keine Bildung eines Nebenproduktes an. Unglücklicherweise haben das gewünschte Produkt **79** und *N*,3-Diphenylpropiolamid **78** bei Verwendung von Petrolether/ Ethylacetat (4 : 1) als Laufmittel einen kaum zu unterscheidenden R_f -Wert. Bei Verwendung von Toluol lässt sich dieses Problem umgehen. Zu beachten ist dabei allerdings, dass sich die Elutionsreihenfolge von **79** und **78** in diesem Laufmittel umkehrt. Nach Optimierung des Laufmittels wurde festgestellt, dass nicht umgesetztes *N*,3-Diphenylpropiolamid **78** im Reaktionsgemisch vorhanden war. Nach 170 min. bei Raumtemperatur und weiteren 75 min bei 40°C wurde das Reaktionsgemisch aufgearbeitet und durch Flashchromatographie gereinigt. Neben dem Atorvastatin-Vorläufer **79**, das in einer Ausbeute von 40% erhalten wurde, wurde nicht umgesetztes *N*,3-Diphenylpropiolamid **78** (52%) reisoliert. Die Zuordnung der Konstitution erfolgte durch NOE-Experimente: Bei Einstrahlung auf die CH₃- bzw. auf die CH-Protonen der Isopropylgruppe in 2-Position wurden jeweils Kontakte zum Pyrrol-NH, aber viel wichtiger zum Amid-NH gefunden, wodurch die Anordnung der Substituenten in 3- und in 4-Position eindeutig bestimmt werden konnte. Diese stimmt mit der Konstitution von Atorvastatin überein.

3.7 Synthese von Pyrrolen aus α -(Alkylidenamino)-nitrilen über Cyanopyrroline als Zwischenprodukt

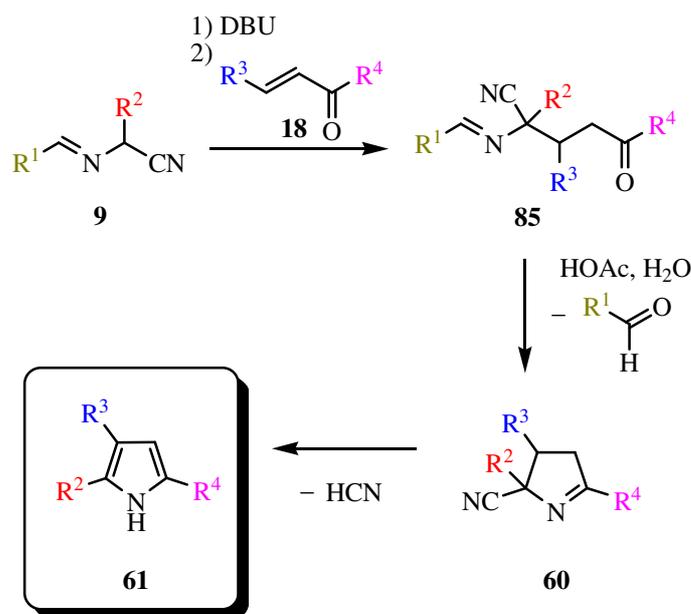
3.7.1 Konzept und mechanistische Betrachtungen

Im Rahmen seiner Dissertation konnte *Nino Meyer* an einem Beispiel zeigen, dass es prinzipiell möglich ist, die 1,4-Additionsprodukte (**83**) aus einem α -(Alkylidenamino)-nitril (**82**) und einer α,β -ungesättigten Carbonylverbindung (Methylvinylketon) durch saure Spaltung des Iminrestes und nachfolgender intramolekularer Iminbildung in das Cyanopyrrolin **84** zu überführen.^[100] Bei der in Schema 53 aufgeführten Reaktion wurde eine 2:1-Mischung aus Benzophenon und dem gewünschten Produkt (**84**) erhalten, die aufgrund der schlechten Detektierbarkeit des Cyanopyrrolins **84** im Dünnschichtchromatogramm nicht weiter durch Flashchromatographie gereinigt werden konnte.^[100]



Schema 53: Synthese von Cyanopyrrolin **84**

Die Problematik der Eliminierung von HCN aus α -unsubstituierten Cyanopyrrolinen, wie z. Bsp. **84**, wurde bereits in Kap. 3.3.1 ausführlich beschrieben. Es wurde nun versucht, durch Einführen eines zusätzlichen Substituenten am CN-tragenden Kohlenstoffatom über die Stufe des Cyanopyrrolins durch eine basenkatalysierte Eliminierung von HCN zum Pyrrolgerüst zu gelangen (Schema 54).

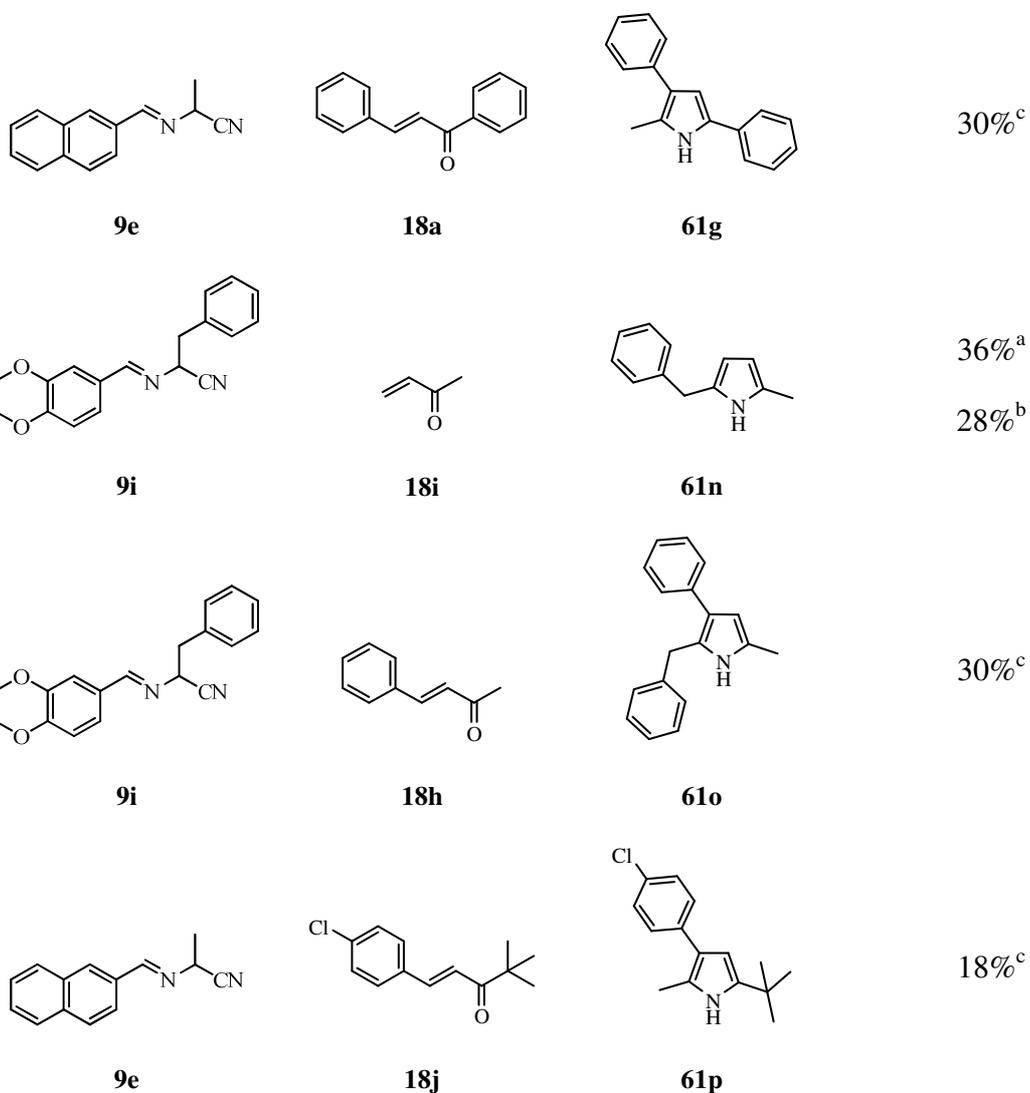
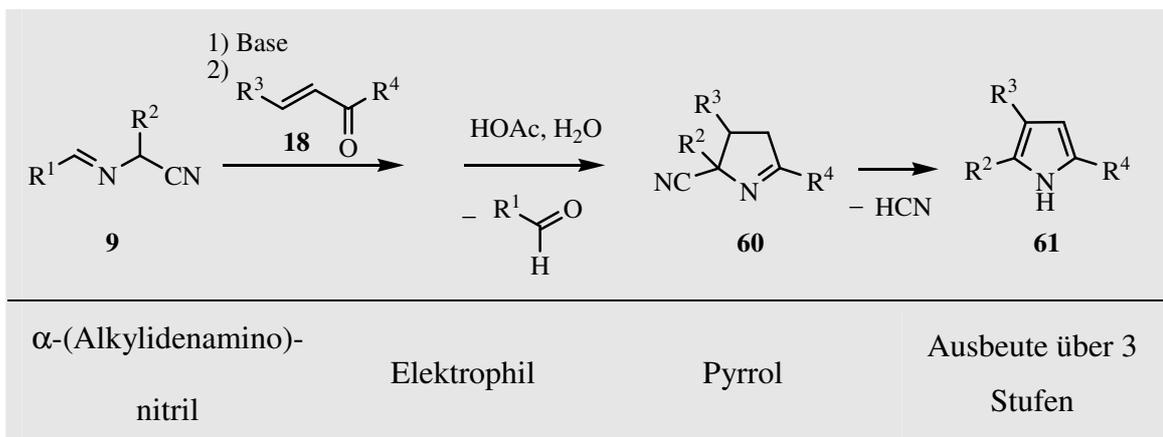


Schema 54: Pyrrole aus Cyanopyrrolinen

3.7.2 Dargestellte Pyrrole

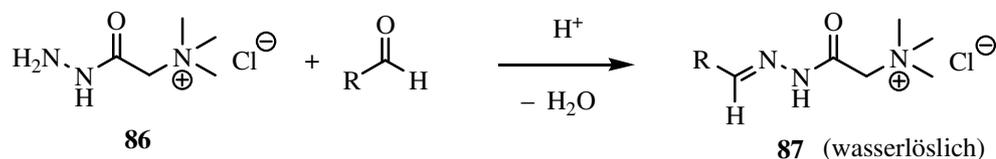
Die in Kap. 3.7.1 vorgestellte Reaktionssequenz wurde anhand einiger Beispiele getestet. In Tabelle 9 sind die Ergebnisse zusammengefasst.

Tabelle 9: Synthetisierte Pyrrole



^a Cyanopyrrolin **60** durch Chromatographie gereinigt; ^b keine Aufreinigung des Cyanopyrrolins **60**; ^c Aldehyd mit Girard Reagenz T vom Cyanopyrrolin **60** abgetrennt

Die Additionsreaktion wurde entweder mit DBU oder *N,N,N',N'*-Tetramethylguanidin (TMG) als Base in absolutem THF durchgeführt und lieferte stets sehr hohe Ausbeuten. Das erhaltene Rohprodukt **82** wurde ohne eine weitere Aufreinigung in die nächste Stufe, die saure Spaltung des Imins, eingesetzt. Dabei entstand jeweils eine äquimolare Mischung aus dem Spaltprodukt (Aldehyd) und dem durch Ringschluß gebildeten Cyanopyrrolin **60**. Die Detektion der zumeist nur schwach UV-aktiven Verbindungen (**60**) erfolgte mit Ninhydrin als Tauchreagenz (je nach Substitutionsmuster schwache violette oder intensive braune Färbung des DC-Flecks). Der Aldehyd wurde entweder durch Säulenchromatographie oder durch Behandeln mit Girard Reagenz T **86** abgetrennt. Bei Zugabe dieses Reagenzes bildet der Aldehyd unter Säurekatalyse ein ionisches Hydrazonderivat **87**, das wasserlöslich ist und somit durch Extraktion aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden kann.



Schema 55: Girard Reagenz T – Wirkungsweise

Diese Methode erwies sich als sehr effektiv. So wurde zum Beispiel bei der Abtrennung von Naphthaldehyd aus der Rohmischung das entsprechende Cyanopyrrolin **60g**, dessen relative Konfiguration (Abbildung 17) mittels NOE-Experimente bestimmt wurde, in einer Ausbeute von 99% und hoher Reinheit isoliert. Die Eliminierung von HCN lieferte das Pyrrol **61g** allerdings nur in einer Ausbeute von 30%, so dass sich die Gesamtausbeute über drei Stufen ebenfalls auf 30% belief.

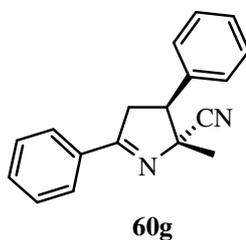
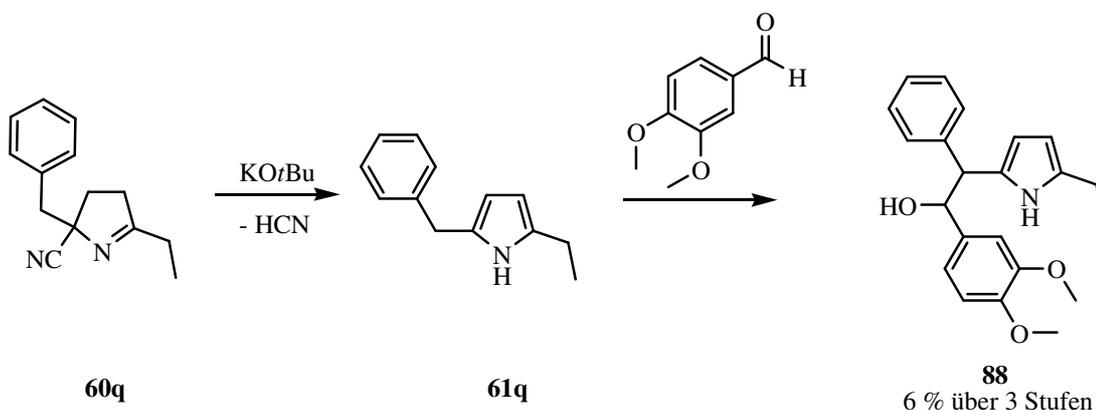


Abbildung 17: Relative Konfiguration in **60g**

Verbleibt der Aldehyd im Reaktionsgemisch, kann es bei der Umsetzung zum Pyrrol zu Nebenreaktionen kommen. So wurde bei Behandlung der Rohmischung aus Cyanopyrrolin (**60q**) und Veratrumaldehyd, die durch die saure Spaltung des 1,4-

Adukt aus **9i** und Ethylvinylketon entstanden waren, mit KOtBu das in Schema 56 aufgeführte Nebenprodukt gebildet. Die benzyliche Position in **61q** ist reaktiv und kann mit Base deprotoniert werden. Anschließend kann nucleophil am Carbonylkohlenstoff des Aldehyds angegriffen werden und das Additionsprodukt **88** entsteht.



Schema 56: Bildung des Nebenproduktes **88**

Die Addition eines α -(Alkylidenamino)-nitrils (**9e**) an 4-Methoxyzimtaldehyd gelang nicht, so dass keine in 2-Position unsubstituierte Pyrrole erhalten werden konnten.

3.8 Synthese von Indolizidinen und Pyrrolizidinen

Man bezeichnet *N*-Heterocyclen mit einem gemeinsamen Stickstoffatom ohne weitere Heteroatome im Ring als 1-Azabicyclo[m.n.0]alkane (Izidine), wobei m und n die Anzahl der C-Atome im entsprechenden Ring angeben ($m \geq n > 0$). Zu dieser Verbindungsklasse werden unter anderem Pyrrolizidine ([3.3.0]), Indolizidine ([4.3.0]), Chinolizidine ([4.4.0]) und deren Derivate gezählt.^[43] In Abbildung 18 sind zunächst einige Beispiele für Indolizidinalkaloide dargestellt. Myrmicarin 237A lässt sich aus der Ameisenart *Myrmicaria eumenoides* (Myrmicinae) isolieren, (+)-Monomorin kommt in den Pharaoameisen (*Monomorium pharaonis*, Myrmicinae) als Spurpheromon vor und dient dieser Spezies als Abwehrstoff und (-)-Swainsonin wird im Pilz *Rhizoctonia leguminicola* gefunden.^[14, 115, 116]

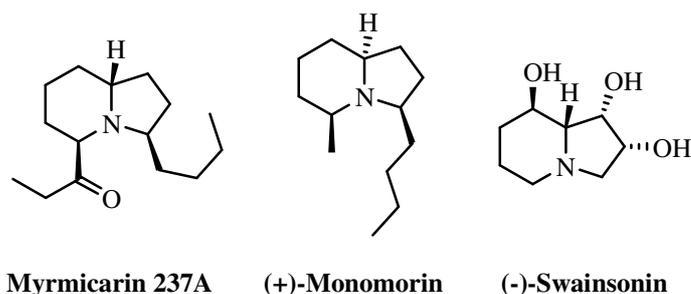


Abbildung 18: Auswahl einiger bekannter Vertreter von Indolizidinen

Sehr viele der bereits charakterisierten Pyrrolizidine leiten sich von den Necinsäuren und 1-Hydroxymethylpyrrolizidin ab und werden deshalb als Necin-Alkaloide aufgefasst. In Abbildung 19 sind einige Grundstrukturen für diese Alkaloid-Klasse abgebildet, die durch Veresterung mit Necinsäuren (Mono- und Dicarbonsäuren) eine große Anzahl weiterer Pyrrolizidin-Alkaloide liefern.^[14, 43, 117]

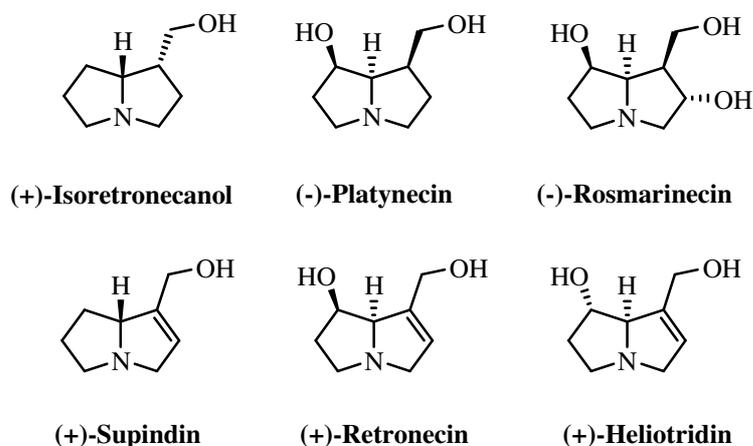
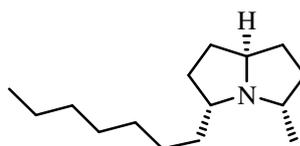


Abbildung 19: Grundstrukturen der Necin-Alkaloide

Weniger weit verbreitete Pyrrolizidine, wie das aus einer in Madagaskar beheimateten Froschart isolierte Pyrrolizidin 223H, sind dialkylierte Pyrrolizidine ohne OH-Funktionalität (Abbildung 20).^[118]



(-)-Pyrrolizidin 223H

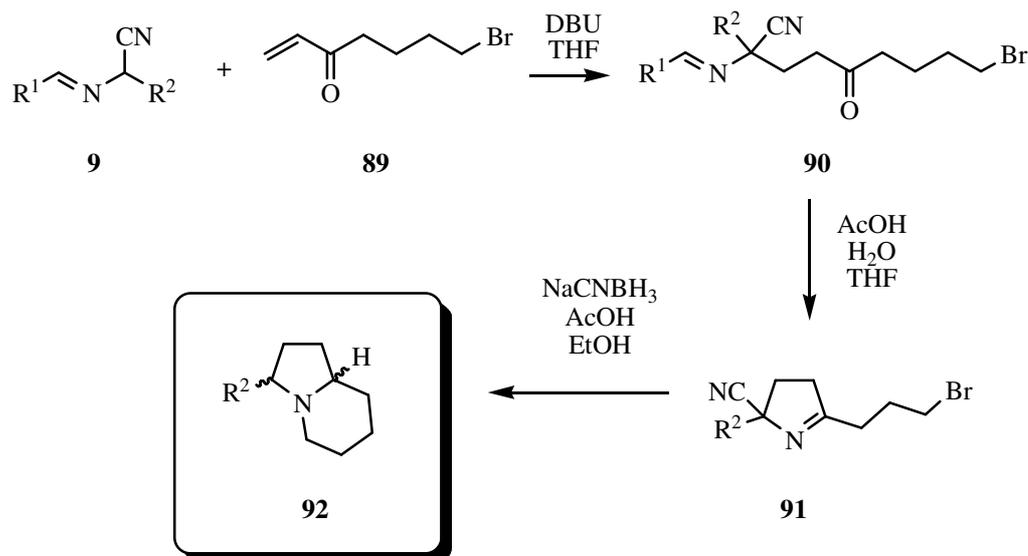
Abbildung 20: Nicht von Necinen abgeleitetes Pyrrolizidin

Pyrrolizidin-Alkaloide zeichnen sich unter Anderem durch mutagene, cancerogene, hepatoxische (leberschädigende) oder cytotoxische Eigenschaften aus.^[117, 119] Aufgrund dieser Eigenschaften sind synthetische Verfahren zur Darstellung von Pyrrolizidinen aber auch von Indolizidinen von Interesse.

3.8.1 Synthese von Indolizidinen

3.8.1.1 Konzept zur Synthese von Indolizidinen

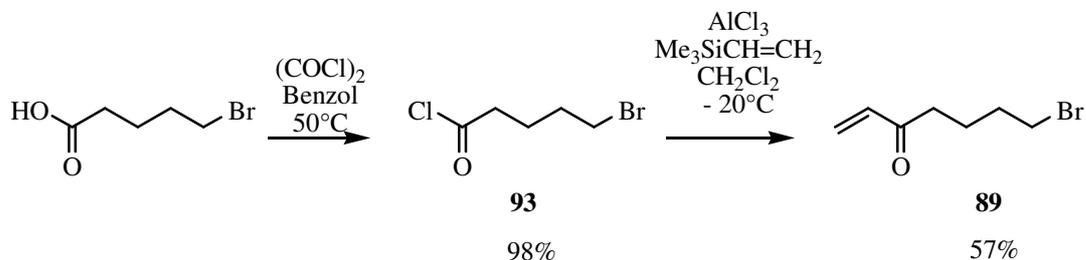
Das Indolizidin-Grundgerüst sollte in einer dreistufigen Synthese aus einem α -(Alkylidenamino)-nitril **9** zugänglich sein. Das Imin **9** sollte an ein α,β -ungesättigtes Keton, das am C-7 eine potentielle Abgangsgruppe trägt (**89**), addiert werden. Die bereits in Kap. 3.7 vorgestellte Ringschlussreaktion ausgehend vom 1,4-Addukt sollte im Anschluss daran das Cyanopyrrolin **91** liefern. Reduktion dieses Intermediates mit NaCNBH_3 zum Pyrrolidin und anschließende intramolekulare nucleophile Substitution sollten unter Ausbildung des Sechsrings zum Indolizidin **92** führen (Schema 57).



Schema 57: Geplante Indolizidinsynthese

3.8.1.2 Durchgeführte Synthesen

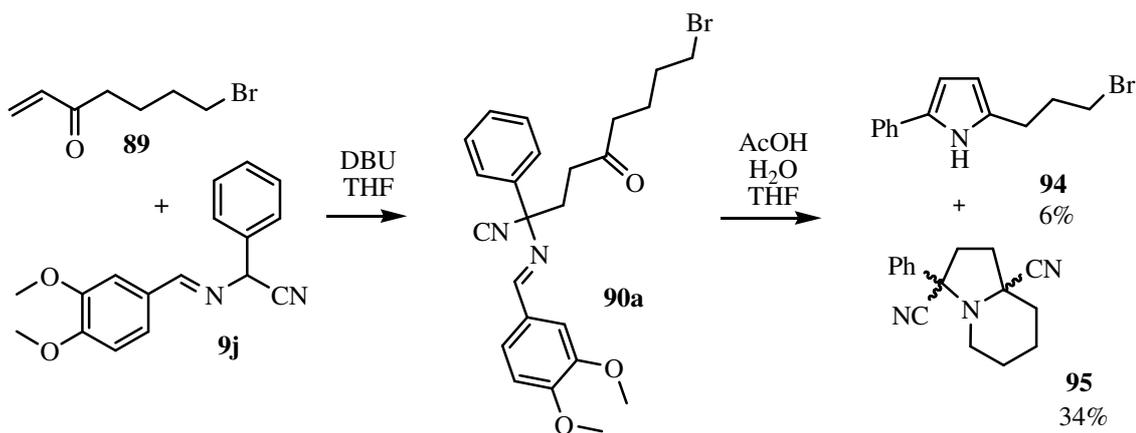
Die Darstellung des α,β -ungesättigten Ketons **89** erfolgte nach einer abgewandelten Vorschrift von *Calas et al.* aus Bromvaleriansäurechlorid **93** und Vinyltrimethylsilan in 57%iger Ausbeute (Schema 58).^[120]

Schema 58: Synthese von **89**

Als Nebenprodukt wurde eine gesättigte Verbindung erhalten, die sich durch Addition von Wasser oder HCl an die Doppelbindung gebildet hatte. Bei zu langem Rühren wurde diese Komponente als Hauptsubstanz isoliert. Dünnschichtchromatographische Kontrolle ließ leicht erkennen, ob **89** entstanden war, denn dieses färbt aufgrund der Doppelbindung bereits in der Kälte intensiv mit Kaliumpermanganat-Lösung an. Im Vergleich dazu färbt sich der DC-Fleck des Nebenproduktes erst in der Hitze an. Die R_f -Werte beider Substanzen sind relativ ähnlich, so dass bei der chromatographischen Reinigung langsam eluiert werden musste. Um eine Polymerisation der gereinigten Verbindung **89** zu vermeiden, wurde vor dem vorsichtigen Entfernen des

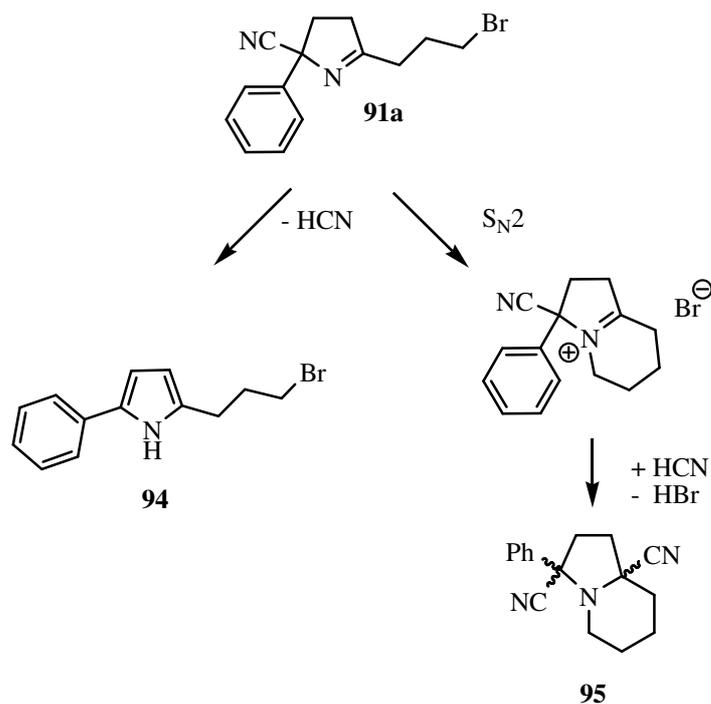
Lösungsmittels im Vakuum eine kleine Spatelspitze Hydrochinon zugesetzt. Das Produkt wurde bei -18°C unter Argon-Atmosphäre im Kühlfach gelagert.

Nach erfolgreicher Darstellung der α,β -ungesättigten Carbonylverbindung **89** wurde diese quantitativ an das Imin **9j** addiert. Nach Behandlung des isolierten 1,4-Adduktes **90a** mit wässriger Essigsäure in THF wurde das Reaktionsgemisch aufgearbeitet und gereinigt. Erstaunlicherweise wurden ein bereits cyclisiertes Produkt **95** und ein Pyrrol **94** isoliert.



Schema 59: Isolierte Produkte nach der sauren Spaltung des 1,4 Adduktes

Erklärt werden kann dieser Befund durch eine bereits auf der Stufe des Cyanopyrrolins **91a** eintretende Cyclisierung. In einer Konkurrenzreaktion wird HCN eliminiert (Bildung von **94**), das sich dann an das ringgeschlossene Produkt addieren kann und **95** gebildet wird (Schema 60).



Schema 60: Möglicher Reaktionsverlauf für die Bildung von **94** und **95**

Probleme bei der säulenchromatographischen Trennung obiger Komponenten ergaben sich aus der schwachen UV-Aktivität von **95**, das zudem in verdünnter Lösung nur schwach mit Ninhydrinreagenz anfärbte.

Wurde die geplante Reaktionssequenz (1,4-Addition, Cyclisierung, Reduktion) in einer Eintopfsynthese durchgeführt, wurde ein Diastereomeregemisch der Indolizidine (**92a**, **syn** und **92a**, **anti**) in einer Ausbeute von 22% bezogen auf das eingesetzte Imin **9j** erhalten. Eine Schwierigkeit bestand darin, dass die im ersten Reaktionsschritt verwendete Base (DBU) die für die Cyclisierung benötigte Essigsäure neutralisierte und eine geringe Pufferwirkung ausübte. Trotz mehrmaliger Zugabe von Essigsäure wurde keine vollständige Cyclisierung des 1,4-Adduktes **90a** erhalten. Um dieses Problem zu umgehen, wurde das Michael-Produkt **90a** nach der 1. Stufe isoliert, dann cyclisiert und ohne Aufreinigung in diesem Schritt weiter mit Natriumcyanoborhydrid reduziert. Die sich dabei bildenden Bor-Komplexe wurden durch längeres Rühren mit Ethanolamin zerstört. Durch saure Extraktion der erhaltenen Indolizidine mit 1N HCl ließen sich die meisten Verunreinigungen bereits entfernen. Nach säulenchromatographischer Trennung wurden zwei Diastereomere von **92a** in einer Gesamtausbeute von 41% über 3 Stufen isoliert (Abbildung 21).

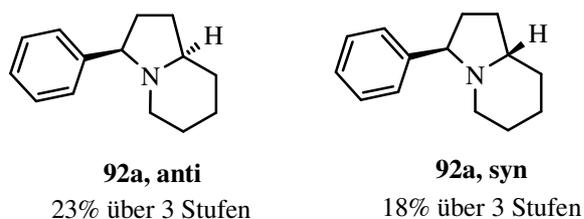


Abbildung 21: Diastereomere Indolizidine **92a** (*syn* und *anti*)

Das Minderdiastereomer (**92a, syn**) konnte als Pikrat kristallisiert werden. Die Kristallstrukturanalyse der erhaltenen nadelförmigen gelben Kristalle zeigte eine *syn*-Anordnung des Brückenwasserstoffatoms zum Phenylrest. Demzufolge muss die relative Konfiguration im Hauptdiastereomer eine *anti*-Stellung der Substituenten aufweisen.

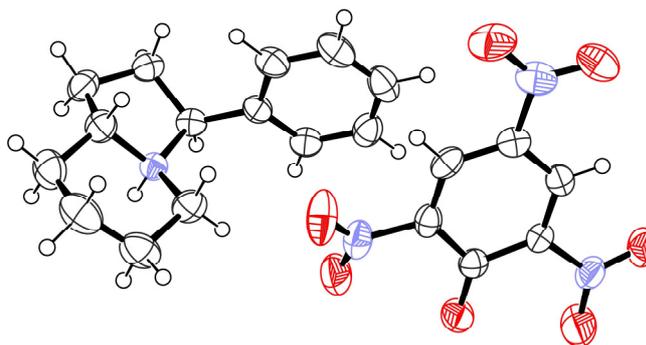
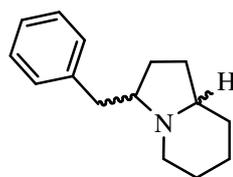


Abbildung 22: Kristallstruktur des Pikrates von Indolizidin **92a, syn**

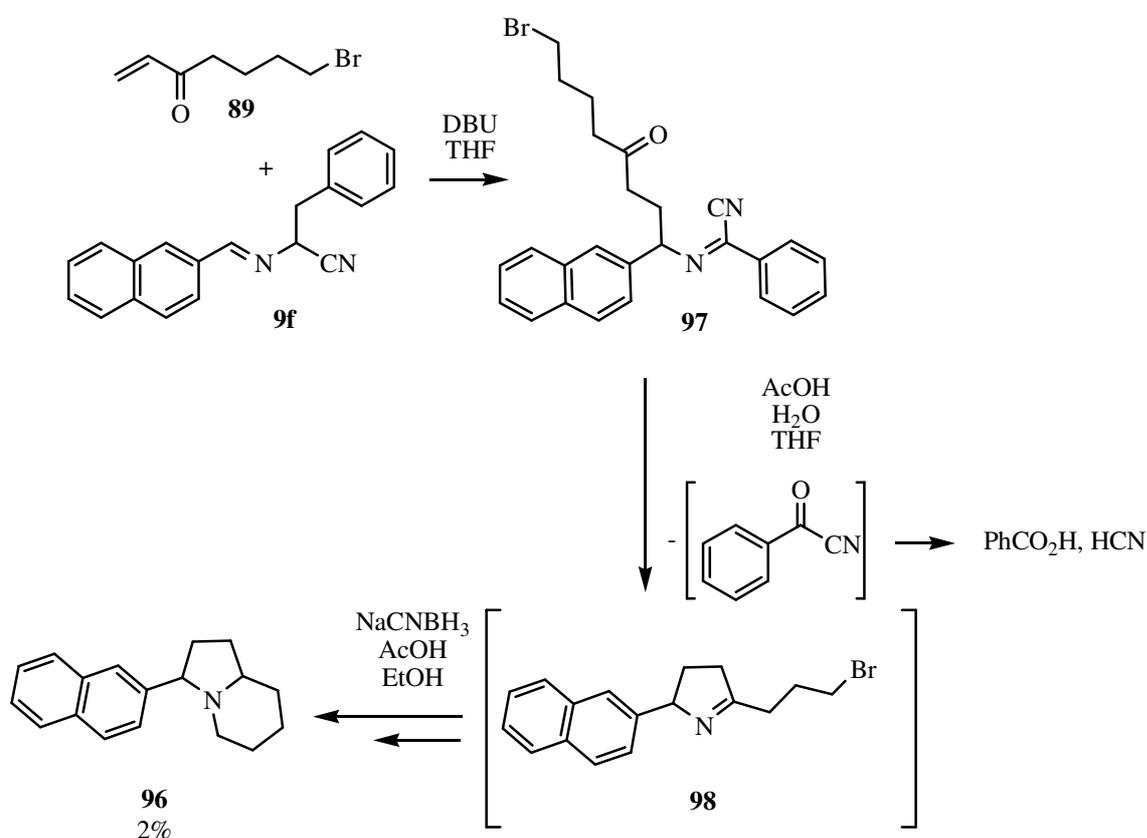
Die in Abbildung 23 dargestellten diastereomeren Indolizidine **92b** konnten analog der oben beschriebenen Synthese in einer Gesamtausbeute von 25% über drei Stufen aus **9f** und **89** synthetisiert werden. Eine Zuordnung der relativen Konfiguration mittels NOESY gelang nicht. Unglücklicherweise konnten auch keine für eine Kristallstrukturanalyse ausreichenden Kristalle von Derivaten dieser Verbindung erhalten werden.

**92b**

Hauptdiastereomer: 14%
Nebendiastereomer: 11%

Abbildung 23: Indolizidin **92b**

Als Nebenprodukt wurde anstatt des in 3-Position benzylsubstituierte ein naphthylsubstituiertes Indolizidin (**96**, 2%) erhalten. Ein möglicher Mechanismus für dessen Bildung ist in Schema 61 dargestellt.

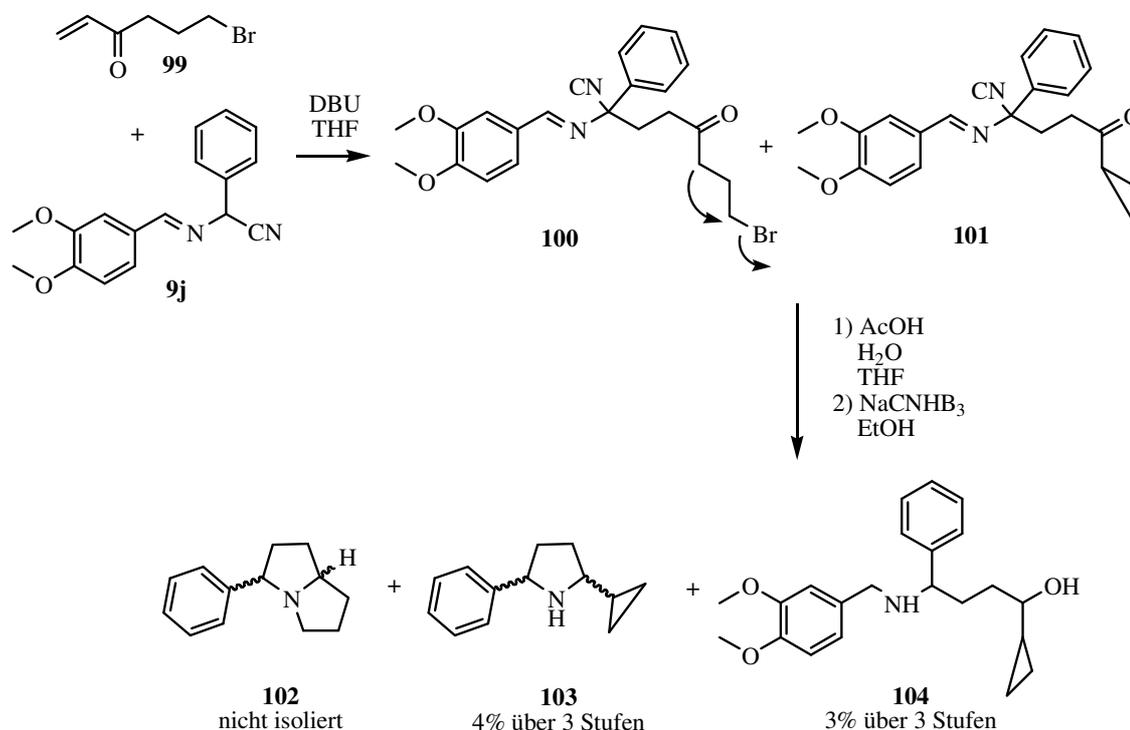
Schema 61: Möglicher Mechanismus für die Synthese von **96**

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des 1,4-Additionsproduktes weist jedoch nicht auf eine Verbindung des Typs **97** hin, so dass der vorgeschlagene Mechanismus wenig wahrscheinlich erscheint. Das gleiche Produkt **96** wurde ebenfalls in sehr geringer

Ausbeute beim misslungenen Versuch zur Darstellung eines Indolizidins mit Methylsubstituent in 3-Position erhalten.

3.8.2 Synthese von Pyrrolizidinen

Durch Verkürzen des Elektrophils **89** um eine CH₂-Einheit sollte es möglich sein, mit der in Kap. 3.8.1 beschriebenen Methode Pyrrolizidine darzustellen. Die Synthese des dafür erforderlichen Eduktes (**99**) erfolgte aus 4-Brombuttersäurechlorid und Vinyltrimethylsilan in 41%iger Ausbeute. Bei der Umsetzung von **99** mit **9j** zum 1,4-Addukt konnte kein reines Produkt **100** isoliert werden. Stattdessen wurde zusätzlich das in Schema 62 gezeigte Nebenprodukt **101** gebildet. Die CH₂-Gruppe in Nachbarstellung zum Carbonylkohlenstoff im Primäradditionsprodukt **100** ist aufgrund der Möglichkeit zur Ausbildung eines Enolates CH-acide, so dass sich leicht unter den gegebenen basischen Bedingungen unter Abspaltung von HBr ein Cyclopropanring (**101**) ausbilden kann. Durch Chromatographie ließen sich die Verbindungen **101** und **100**, die im Verhältnis 1.5 : 1 zu Ungunsten des gewünschten Michael-Adduktes **100** vorlagen, aufgrund eines identischen R_f-Wertes nicht trennen.

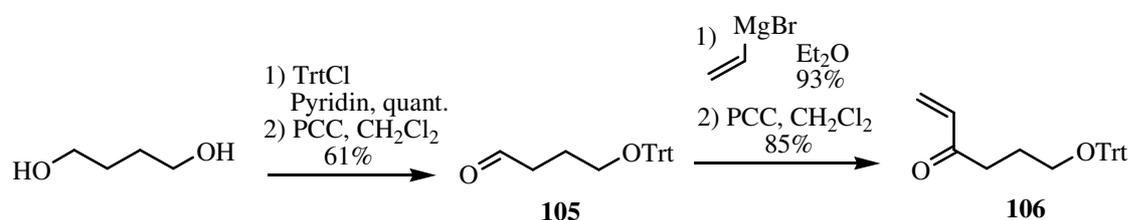


Schema 62: Versuch zur Darstellung des Pyrrolizidins **102**

Nach Cyclisierung und Reduktion wurde das diastereomerenreine Pyrrolidin **103** (4% über drei Stufen) und das vollständig reduzierte 1,4-Addukt **104** (3% über drei Stufen)

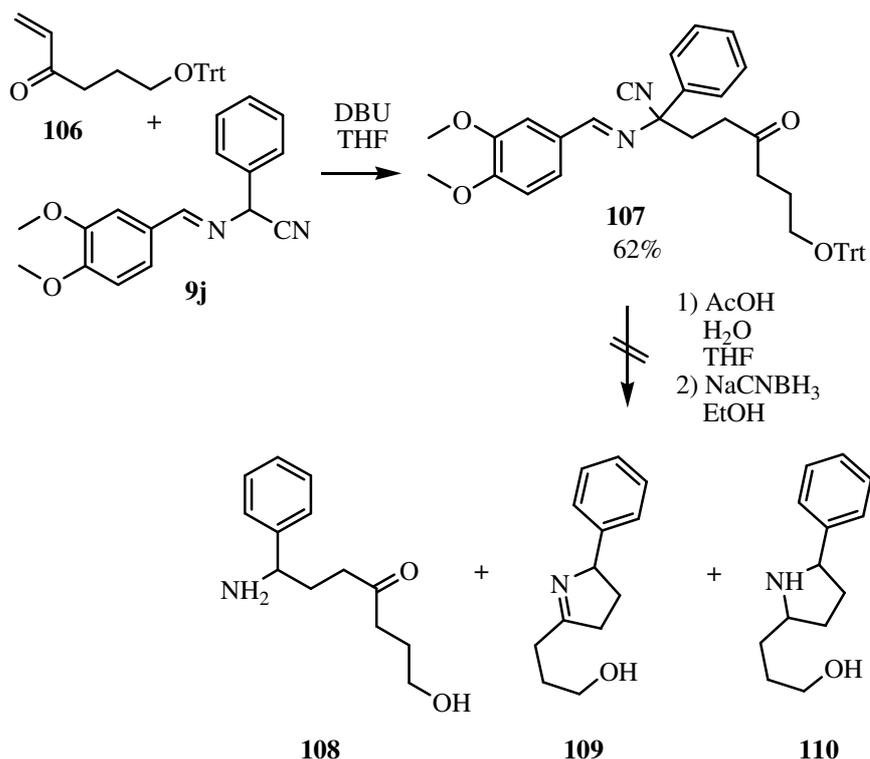
isoliert. Das Pyrrolizidin **102** konnte nicht identifiziert werden. Zudem wurde zusätzlich eine verunreinigte Diastereomerenmischung von **103** gewonnen.

Ein alternatives Elektrophil, das eine Ausbildung des Cyclopropanrings im Additionsschritt nicht unterstützen sollte, stellt die nach Schema 63 synthetisierte tritylgeschützte α,β -ungesättigte Verbindung **106** dar. Ausgehend von 1,4-Butanol wurde durch Reaktion einer der beiden OH-Gruppen mit Tritylchlorid und anschließender Oxidation der freien OH-Funktionalität Aldehyd **105** in 61%-iger Ausbeute erhalten. Dieser wurde in einer Grignard Reaktion mit Vinylmagnesiumbromid zum sekundären Alkohol umgesetzt, der nachfolgend mit PCC zum α,β -ungesättigten Keton **106** oxidiert wurde.^[121]

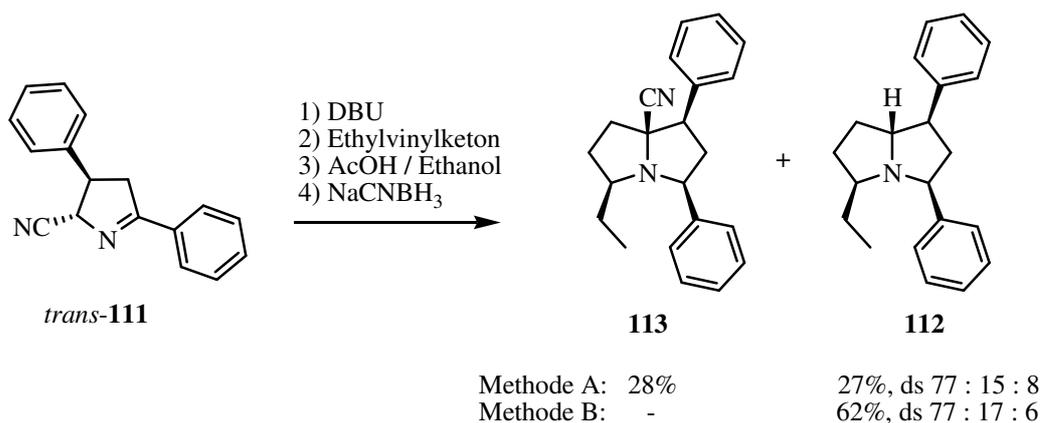


Schema 63: Synthese des Elektrophils **106**

Vinyloge Addition von **9j** an **106** führte in einer Ausbeute von 62% zu **107**. Saure Abspaltung und anschließende Cyclisierung sollte zum Cyanopyrrolin führen, wobei gleichzeitig die OH-Position entschützt werden sollte. Nach dem Reduktionsschritt konnte im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum kein einheitliches Produkt detektiert werden. Mögliche entstandene Verbindungen sind in Schema 64 abgebildet. Eine Auftrennung war aufgrund einer zu geringen Substanzmenge nicht möglich. In einem zu wiederholenden Experiment im größeren Maßstab müsste die OH-Gruppe nach der Entschützung in einen Sulfonsäureester überführt und somit in eine bessere Abgangsgruppe umgewandelt werden. Anschließende intramolekulare $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion sollte zum Cyclisierungsprodukt führen. Alternativ könnte die Cyclisierung ausgehend von der freien OH-Gruppe unter *Mitsunobu*-Bedingungen realisiert werden.

Schema 64: Mögliche Produkte nach Reduktion von **107**

Eine Möglichkeit Pyrrolizidine darzustellen, wurde bereits von *Nino Meyer* im Rahmen seiner Dissertation beschrieben. Dazu setzte er *trans*-3,5-Diphenyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-2-carbonitril **111**^[100, 122] in einer vinylogenen Addition in Gegenwart von DBU mit Ethylvinylketon um. Der Ringschluß zum Pyrrolizidin **112** erfolgte unter reduzierenden Bedingungen (NaCNBH₃, AcOH, Ethanol) in einer Ausbeute von 36% und einer Diastereoselektivität von ds 85 : 12 : 3. Die relative Konfiguration des all-*cis*-Diastereomeres wurde durch NOESY-Experimente ermittelt. Es sollte nun versucht werden, dieses Resultat durch eine Kristallstrukturanalyse zu bestätigen. In einem ersten Wiederholungsexperiment wurde neben dem gewünschten Pyrrolizidin **112** ein weiteres noch nicht vollständig reduziertes Intermediat **113** erhalten. Dem Nebenprodukt **113** konnte durch ein NOESY-Experiment und durch Vergleich der ermittelten Abstände für das all-*cis* Diastereomer **112** ebenfalls eine all-*cis* Konfiguration zugeordnet werden. Eine längere Reaktionszeit und eine teilweise Erhöhung der Reaktionstemperatur im Reduktionsschritt führten dazu, dass nur das gewünschte Pyrrolizidin **112** in einer Ausbeute von 62% erhalten wurde (Schema 65).



Methode A: 3 Äq. NaCNBH₃ (6.5 Std. bei 20°C), Zugabe weiterer 3 Äq. NaCNBH₃ (1.5 Std. bei 20°C)
Methode B: 3 Äq. NaCNBH₃ (24 Std. bei 20°C), Zugabe weiterer 3 Äq. NaCNBH₃ (4 Std. bei 50°C)

Schema 65: Synthese von Pyrrolizidin **112**

Alle Versuche, kristalline Derivate der Verbindung **112** zu synthetisieren, scheiterten. So konnten weder das Pikrat, das Hexachloroplatinat, das Tetrachloraurat noch das Methiodid in kristalliner Form erhalten werden. Somit stützt sich die Zuordnung der relativen Konfiguration weiterhin ausschließlich auf die Ergebnisse der NOESY-Messung.

3.9 Synthese von Pyridinderivaten

Die Alkaloide der Tabakpflanze *Nicotiana tabacum* (Solanaceae) sind wohlbekannt und gut untersucht. Das Pyridingrundgerüst findet sich dabei sowohl in den Hauptalkaloiden wie Nicotin und Anabasin als auch in Nornicotin, 2,3-Bipyridin und (–)-Anatabin wieder (Abbildung 24). Anabasin aber auch Nicotin werden in größeren Mengen aus Tabakpflanzen isoliert und als Schädlingsbekämpfungsmittel eingesetzt. (–)-(*S*)-Nicotin wird zudem zur Raucherentwöhnung als Nicotinplaster appliziert.

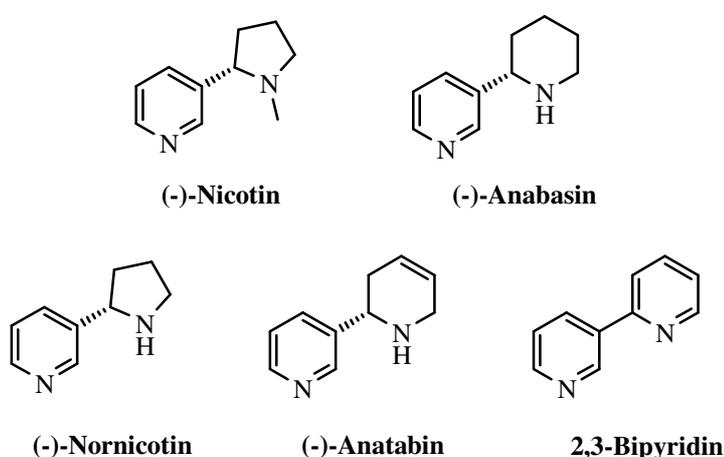


Abbildung 24: Pyridinderivate als Inhaltstoffe der Tabakpflanze

Ein aus einer in Ecuador vorkommenden Giffroschart (*Epipedobates tricolor*) isoliertes Pyridinalkaloid ist das (–)-Epibatidin (Abbildung 25). Bemerkenswert ist dessen schmerzbetäubende Wirkung, die die des (–)-Morphins um den Faktor 100 übertrifft.^[14, 123, 124]

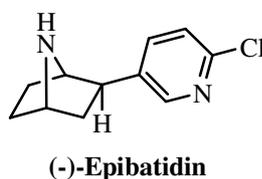
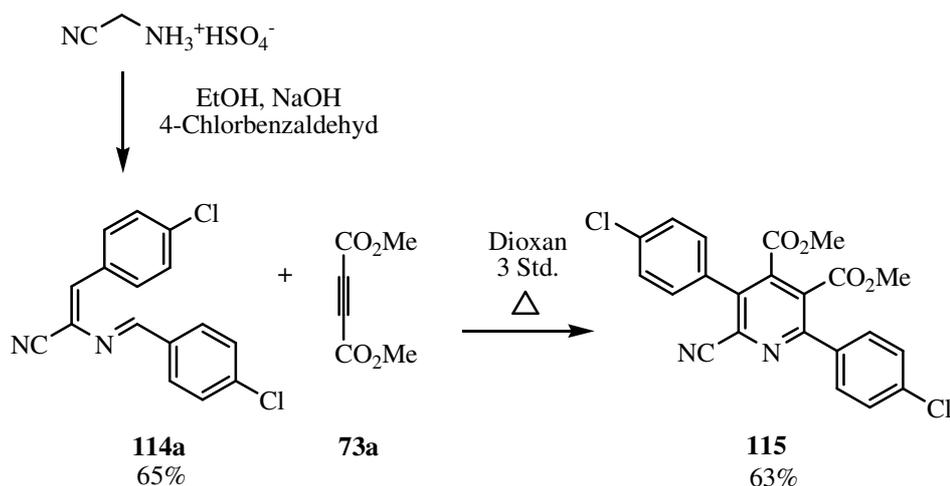


Abbildung 25: Pyridinderivat mit starker schmerzbetäubender Wirkung

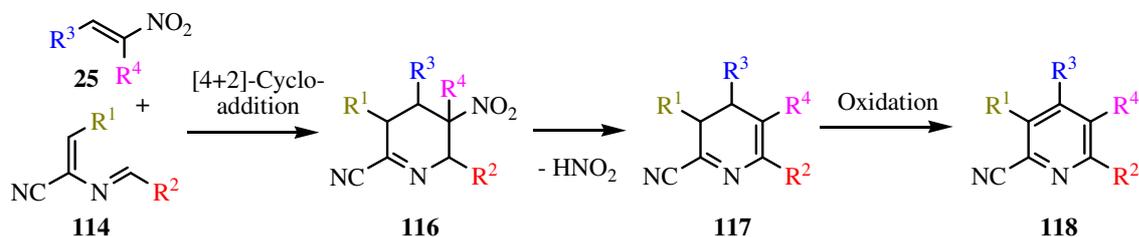
3.9.1 Konzept der geplanten Synthese

In einem Artikel aus dem Jahr 2005 wurde von *Elkholy* folgende Synthese beschrieben: Die Reaktion von Aminoacetonitrilhydrogensulfat mit 2 Äquivalenten 4-Chlorbenzaldehyd im basischen Medium führte zum Imin **114a** in 65%iger Ausbeute. Anschließende Umsetzung mit Acetylendicarbonsäuredimethylester **73a** in einer [4+2]-Cycloaddition lieferte das Pyridinderivat **115** (63%) (Schema 66).



Schema 66: Von *Elkholy* beschriebene Synthese von **115**

Eine Überlegung bestand nun darin, ähnlich der in Kap. 3.4 beschriebenen Pyrrolsynthese ausgehend von Nitroolefinen Pyridine zu synthetisieren. In einer [4+2]-Cycloaddition sollte das Nitroolefin **25** mit dem Dien **114** zunächst zu **116** reagieren, aus dem anschließend HNO_2 abgespalten werden sollte (Bildung von **117**). Nach Oxidation sollte das Pyridinderivat **118** erhalten werden (Schema 67).

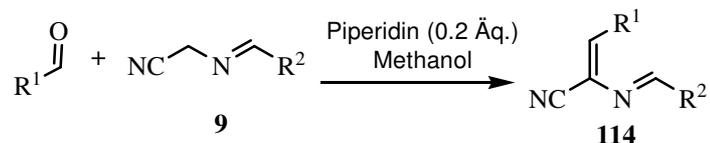


Schema 67: Geplante Pyridinsynthese

3.9.2 Durchgeführte Experimente zur Pyridinsynthese

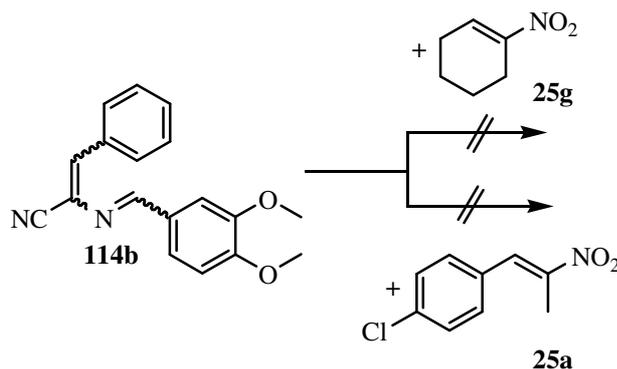
Die Darstellung der ungesättigten Imine **114** erfolgte ähnlich einer Vorschrift für eine Knoevenagel-Reaktion.^[125] Vorteilhaft gegenüber der von *Elkholy* beschriebenen

Variante der Synthese aus Aminoacetonitrilhydrogensulfat ist die Möglichkeit, unterschiedliche Substituenten einzuführen (Schema 68).



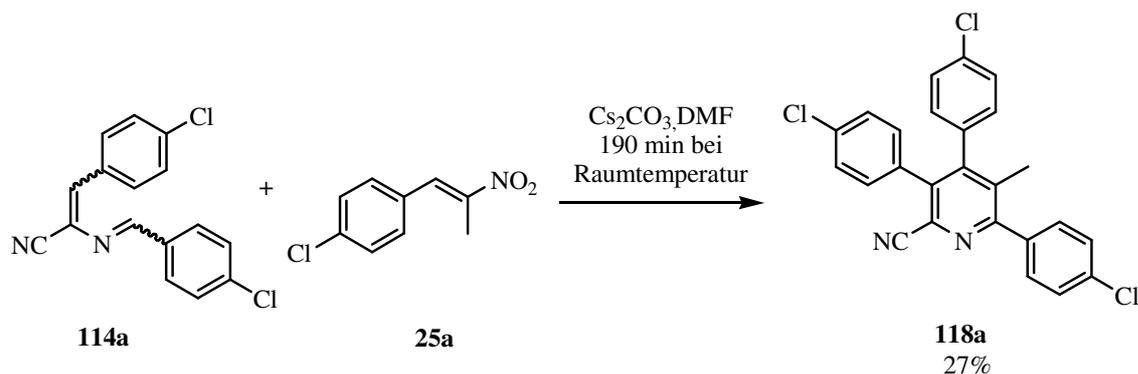
Schema 68: Synthese der Imine **114**

In ersten Experimenten wurde **114b** mit 1-Nitro-1-cyclohexen **25g** umgesetzt, um die Bildung möglicher Regioisomere zu vermeiden. Es konnte jedoch weder unter den von *Elkholy* angegebenen noch unter basischen Bedingungen (Cs_2CO_3 , DMF bzw. Toluol) ein einheitliches Produkt isoliert werden. Stattdessen wurde eine Zersetzung der Edukte beobachtet. Das gleiche gilt für die Umsetzung mit Nitroolefin **25a**.



Schema 69: Erste Versuche zur Pyridinsynthese

Wurde aber auf das von *Elkholy* eingesetzte Imin **114a** – beide Arylsubstituenten sind 4-Chlorphenyl – zurückgegriffen, konnte nach 190 minütigem Rühren (Cs_2CO_3 , DMF) bei Raumtemperatur ein leicht fluoreszierender Fleck im Dünnschichtchromatogramm detektiert werden. Aufarbeitung und anschließende Chromatographie des Rohproduktes ergaben einen rotbraunen Feststoff, dessen Struktur mittels 2D-NMR-, IR- und Massenspektroskopie zugeordnet wurde. Das Pyridinderivat **118a** wurde in 27%iger Ausbeute erhalten (Schema 70).

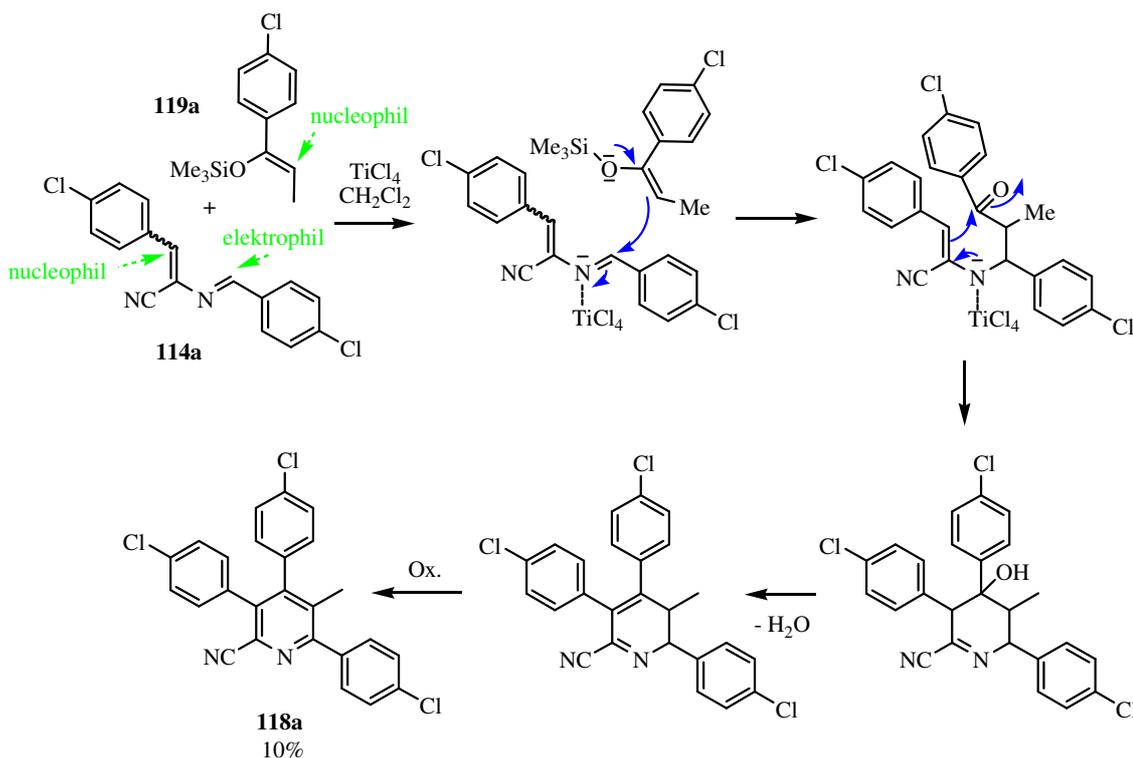


Schema 70: Pyridinderivat **118a**

Zur Optimierung der Methode wurden verschiedene Basen (KO t Bu, KOH, BaO, DBU, NaOH, TBD, TMG, Pyridin, K₂CO₃, Cs₂CO₃) getestet. Eine nur sehr geringe Produktbildung wurde bei Verwendung von BaO, Pyridin und K₂CO₃ erreicht. KO t Bu schied aufgrund einer zu starken Nebenproduktbildung aus. Gute Resultate waren mit DBU und TBD und noch bessere mit Cs₂CO₃ erzielt worden. Bei der anschließenden Testung von Lösungsmitteln (DMF, *i*-PrOH, Dioxan, Acetonitril, THF, CH₂Cl₂, Toluol) erwiesen sich polare Solventien wie DMF, *i*-PrOH und Acetonitril als am besten geeignet. In größeren Ansätzen zeigte sich jedoch, dass DMF sowohl dem Acetonitril (keine vollständige Umsetzung) wie auch dem *i*-PrOH (sehr langsame Umsetzung, Nebenproduktbildung) überlegen war. Wurden beide Edukte ohne Base in siedendem DMF 4 Std. gerührt, wurde das Produkt nur in geringem Maße bei nicht vollständiger Umsetzung gebildet. Kein Umsatz wurde beobachtet, wenn auf den Einsatz eines Lösungsmittels verzichtet und die Reaktion mit aber auch ohne Base in der Schmelze durchgeführt wurde. Der Zusatz von Oxidationsmitteln wie Iod oder DDQ zu einer mit Cs₂CO₃ versetzten Lösung der Edukte in DMF zeigte keinen positiven Effekt. Erst der Einsatz von MnO₂ führte zu einer geringen Erhöhung der Ausbeute (30%). Falls die Oxidation zum Aromaten nach einem Radikalmechanismus verlaufen würde, hätte die Zugabe von Dibenzoylperoxid – einem Radikalstarter – zu besseren Ergebnissen führen müssen. Leider konnte bei diesem Experiment nur sehr wenig des Pyridinderivates **118a** detektiert werden. Erwähnenswert ist ebenfalls, dass kein Produkt erhalten wurde, wenn eine Lösung der Nitroverbindung **25a** zur mit Cs₂CO₃ versetzten Imin (**114a**) - DMF-Lösung getropft wurde.

Eine alternative Syntheseroute zur Darstellung des Pyridinderivates (**118a**) ging von einem Trimethylsilylenolether (**119a**) anstatt eines Nitroolefins aus. Titan-tetrachlorid

als Lewisäure sollte die Elektronendichte am α -Kohlenstoff zum Iminstickstoff erniedrigen, so dass ein nucleophiler Angriff der Silylenoletherkomponente an dieser Stelle erleichtert werden sollte. Nach anschließender Reaktion des Enaminkohlenstoffs mit dem gebildeten Carbonylkohlenstoff, der aus der Silylenoletherkomponente durch Abspaltung von TMS hervorgehen sollte, sollte das Ringschlussprodukt erhalten werden. Abspaltung von Wasser ist gefolgt von einer Oxidation zum Aromaten (Schema 71).



Schema 71: Alternativer Reaktionsweg zu **118a**

Das zuvor bereits aus Imin **114a** und Nitroolefin **25a** synthetisierte Pyridin **118a** wurde nach dieser Methode in einer Ausbeute von 10% isoliert (Schema 71). Analog dazu konnte **118b** aus Imin **114c** und 1-Trimethylsilyloxy-1-phenyl-propen (**119b**) in einer Ausbeute von 8% erhalten werden (Abbildung 26).

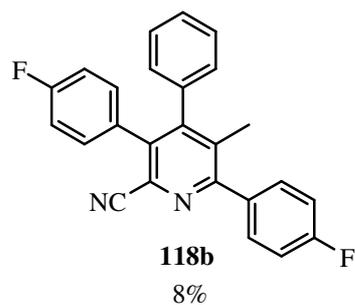
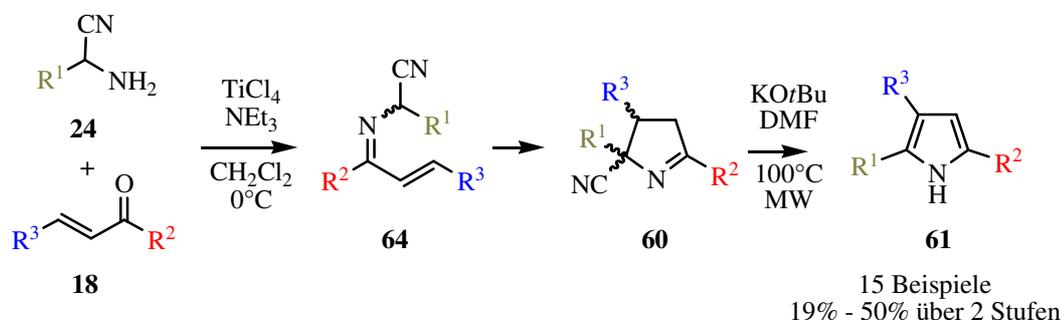


Abbildung 26: Pyridinderivat **118b**

Trotz der oben aufgeführten Optimierungsversuche gelang es nicht, die Ausbeute der synthetisierten Pyridinderivate über 30% zu steigern. Weitere Experimente wurden aufgrund dessen nicht durchgeführt.

4 Zusammenfassung – Summary

In vielen Naturstoffen wird das Strukturelement des Pyrrols gefunden. Zudem sind vielseitige Anwendungen von Pyrrolderivaten in den Materialwissenschaften und in der Medizin bekannt. Ziel dieser Arbeit war es, ausgehend von α -Aminonitrilen **24** und α -(Alkylidenamino)-nitrilen **9** neue modulare Synthesen von Stickstoffheterocyclen – insbesondere von Pyrrolen – zu entwickeln. Es konnte gezeigt werden, dass sich α -Aminonitrile **24** mit α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen **18** zu trisubstituierten Pyrrolen **61** umsetzen lassen (Schema 72, siehe auch Kap. 3.3).

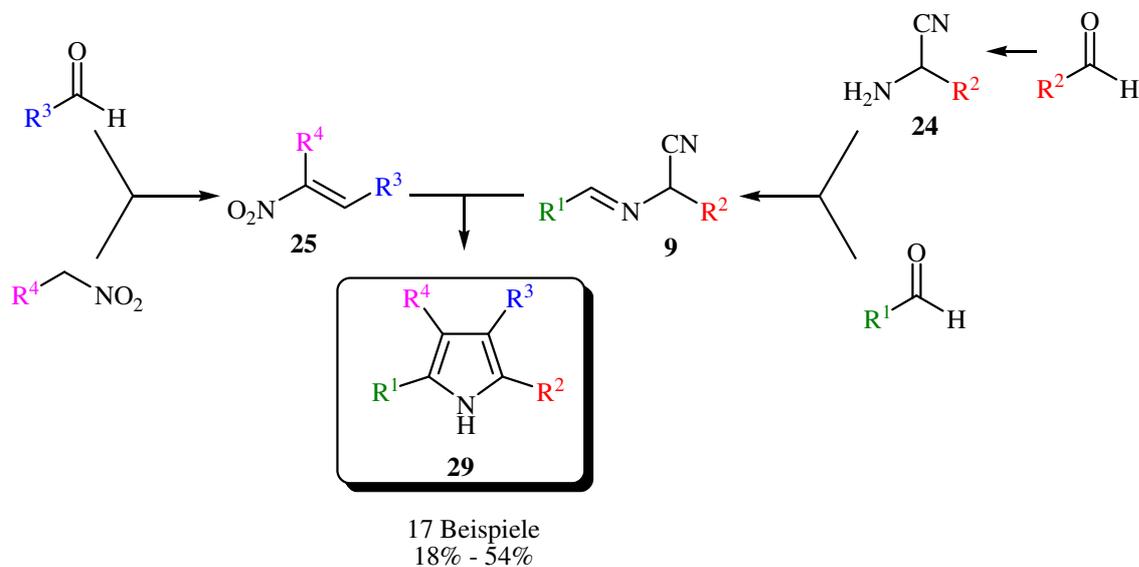


Schema 72: Synthese von Pyrrolen aus α -Aminonitrilen

Je nach Substitutionsmuster können nach einer TiCl_4 -katalysierten Kondensationsreaktion entweder cyclische Cyanopyrroline **60** oder offenkettige Imine **64** erhalten werden, die nach Basenzugabe im folgenden Reaktionsschritt intramolekular ebenfalls zu Cyanopyrrolinen **60** cyclisieren. Basische Eliminierung von HCN liefert die Pyrrole **61** in einer Ausbeute über beide Stufen von 19% bis 50% (Schema 72). Durch Umsetzung mit Zimtaldehyd **18f** werden disubstituierte Pyrrole, allerdings im Vergleich zu den getesteten α,β -ungesättigten Ketonen in einer geringeren Ausbeute über 2 Stufen, erhalten. Beim Einsatz eines cyclischen Enons **18g** sind die Ausbeuten ähnlich gering. Nicht erhalten werden können mit dieser Methode benzylsubstituierte Pyrrole. Grund hierfür ist vermutlich die erhöhte Oxidationsanfälligkeit dieses Substituenten.

Im Vergleich zu α -Aminonitrilen lassen sich α -(Alkylidenamino)-nitrile **9** aufgrund der Bildung eines intermediär stabilisierten Azaallylanion sehr viel leichter deprotonieren. Konjugierte Addition dieser Azaallylanionen an Elektrophile mit einer potentiellen

Abgangsgruppe, wie es zum Beispiel in Nitroolefinen (**25**) der Fall ist, erlauben die Darstellung 2,3,4,5-tetrasubstituierter Pyrrole **29** (Schema 73, siehe auch Kap. 3.4).

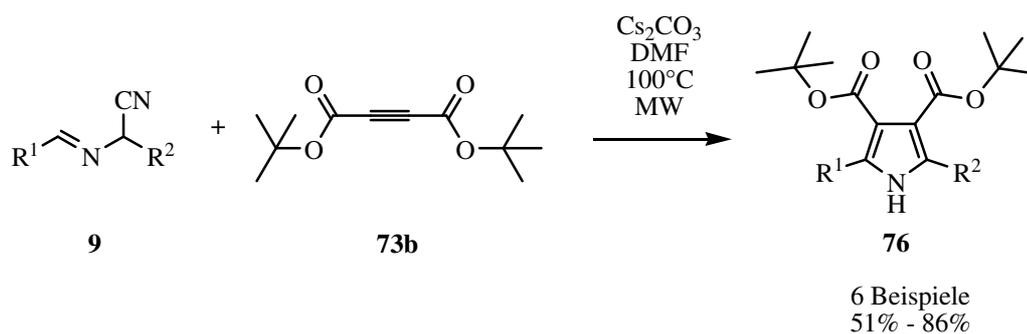


Schema 73: Synthese von tetrasubstituierten Pyrrolen aus α -(Alkylidenamino)-nitrilen

Da die Pronucleophile **9** aus zwei Aldehyden und das Elektrophil **25** in einer *Henry*-Reaktion aus einem Nitroalkan und einem Aldehyd gefolgt von Wassereliminierung leicht zugänglich sind, stellt die entwickelte Methode eine modulare Synthese für hochsubstituierte Pyrrole dar. Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen können tetrasubstituierte Pyrrole **29** in einer hohen Regioselektivität und in überwiegend moderaten bis hohen Ausbeuten durch eine formale Cycloaddition mit anschließender Eliminierung von HCN und HNO₂ erhalten werden. Anstelle konventionellen Heizens kann auf den Einsatz von Mikrowellenstrahlen zurückgegriffen werden (Reaktionstemperatur: 100°C), der die Reaktionszeit erheblich verkürzt und zu verbesserten Ausbeuten führt. Die vorgestellte Reaktionssequenz lässt sich entfernt mit der *Barton* und *Zard* Reaktion^[39] und der *Montforts*-Synthese^[40], die 3,4-disubstituierte Pyrrol-2-carboxylate liefern, vergleichen. Im Gegensatz zur *Grob*-Cyclisierung^[126] ist bei der vorgestellten Pyrrolsynthese keine Bildung von N₂O analog eines *Nef*-Prozesses^[127, 128] involviert. Während viele bekannte Pyrrolsynthesen nur akzeptorsubstituierte Produkte liefern, lassen sich mit der entwickelten Vorschrift Produkte ohne elektronenziehende Substituenten erhalten. Versuche der Darstellung 2,3,4,5-tetraalkyl-substituierter Pyrrole sind bislang nicht erfolgreich verlaufen. Die

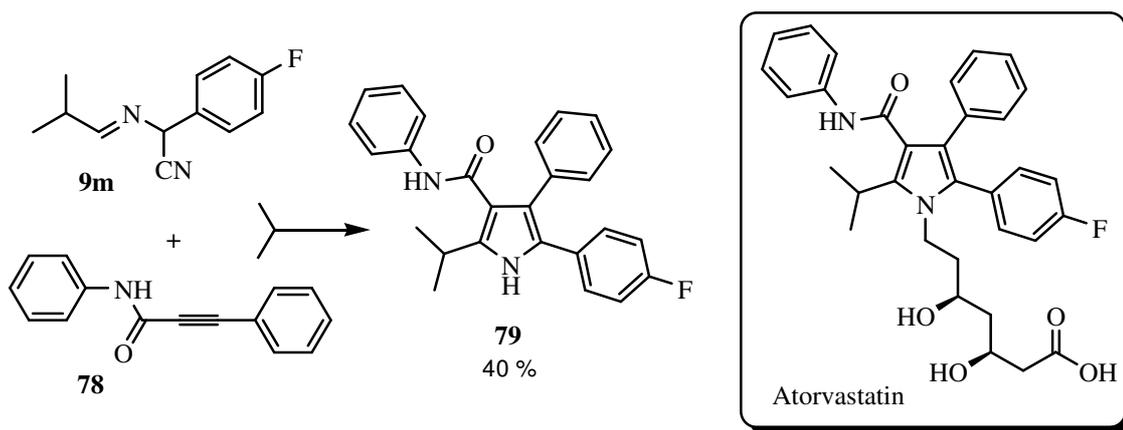
intermediäre Bildung von Enaminen aus den entsprechenden Pronucleophilen (zum Beispiel **9l**) könnte eine mögliche Ursache sein.

Bei Verwendung eines akzeptorsubstituierten Acetylenderivates **73b** werden ähnlich der obigen Methode tetrasubstituierte Pyrrole **76** erhalten (Schema 74, siehe auch Kap. 3.5). Die Ausbeuten sind moderat bis hoch. Dialkylierte oder α -unsubstituierte α -(Alkylidenamino)-nitrile (**9a–d**, **9l**) lassen sich mit dieser Methode nicht umsetzen.



Schema 74: Synthese von Pyrrolen aus α -(Alkylidenamino)-nitrilen

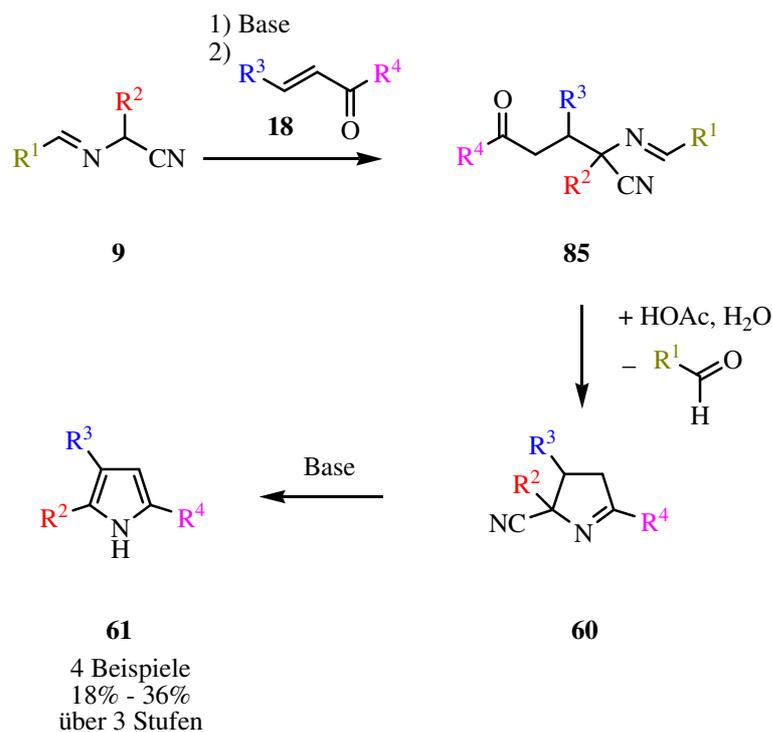
Ein Vorläufer (**79**) des für die Pharmaindustrie sehr bedeutenden Wirkstoffes Atorvastatin (Lipitor®, Sortis®) kann ebenfalls regioselektiv aus **9m** und **78** in einer Ausbeute von 40% hergestellt werden (Schema 75, siehe auch Kap. 3.6).



Schema 75: Synthese eines Atorvastatin-Vorläufers **79**

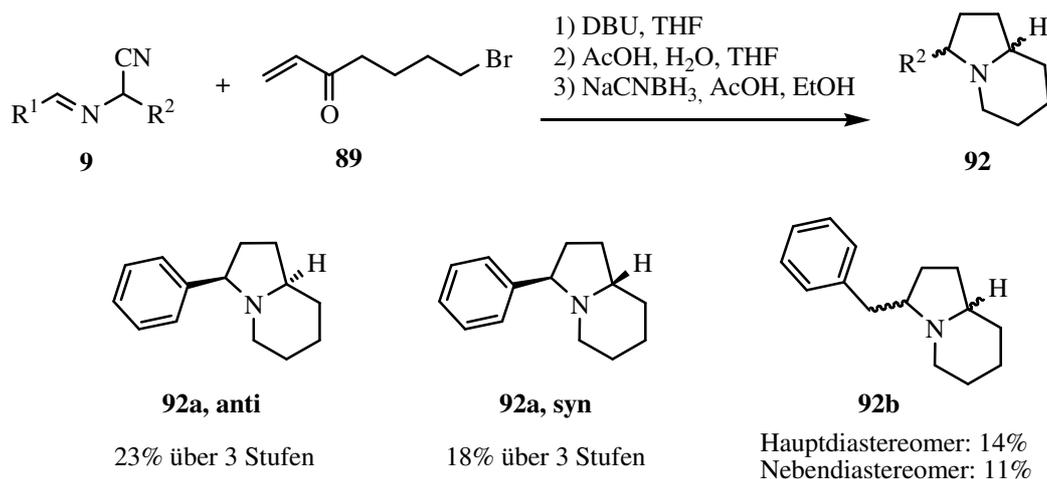
Werden die Produkte der konjugierten Addition von α -(Alkylidenamino)-nitrilen **9** und α,β -ungesättigten Ketonen **18** mit Säure behandelt, so wird das 1,4 Addukt **85** unter

Freisetzung eines Aldehyds, der mittels Girard-Reagenz T aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden kann, gespalten. Das freie Elektronenpaar des Aminstickstoffatoms greift nun intramolekular am Carbonylkohlenstoff an und unter Eliminierung von Wasser wird ein Cyanopyrrolin **60** gebildet. Nach Abspaltung von HCN im basischen Medium werden Pyrrole **61** erhalten (Schema 76, siehe auch Kap. 3.7).



Schema 76: Synthese von Pyrrolen **61** aus Cyanopyrrolinen **60**

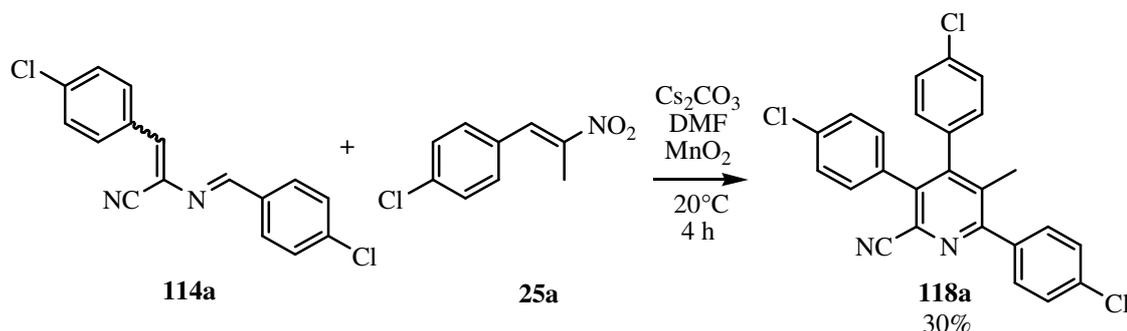
Zusätzlich zu den entwickelten Pyrrolsynthesen können bei Einsatz eines geeigneten Elektrophils (**89**) in einer Additions-, Cyclisierungs-, Reduktionssequenz mit anschließender intramolekularer Cyclisierung Indolizidine **92** synthetisiert werden (Schema 77, siehe auch Kap. 3.8).



Schema 77: Synthese von Indolizidinen

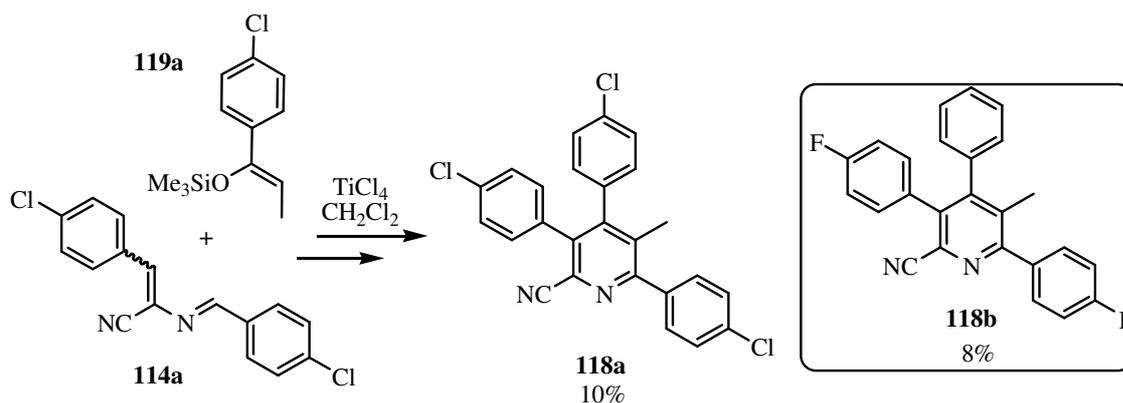
Die Darstellung von Pyrrolizidinen **102** durch analoge Umsetzung mit einem um eine CH₂-Einheit verkürzten Elektrophil gelingt nicht, da als Konkurrenzreaktion intramolekular ein Cyclopropanring unter Abspaltung des Bromids ausgebildet wird (siehe Kap. 3.8.2).

Ein weitere Substanzklasse – Pyridinderivate **118** – ist nach Kondensation eines α -unsubstituierten α -(Alkylidenamino)-nitrils **9** mit einem Aldehyd (Bildung von **114**) durch anschließende Umsetzung mit einem Nitroolefin **25** zugänglich. Leider ist es bislang nicht gelungen, die Ausbeuten dieser regioselektiven Reaktion über 30% zu steigern (Schema 78, siehe auch Kap. 3.9).



Schema 78: Pyridinsynthese

Alternativ können in einer mit Titan-tetrachlorid katalysierten Reaktion Silylenolether **119** als Elektrophile eingesetzt werden, deren Verwendung sich jedoch nicht in einer gesteigerten Ausbeute widerspiegelt (Schema 79, siehe auch Kap. 3.9).



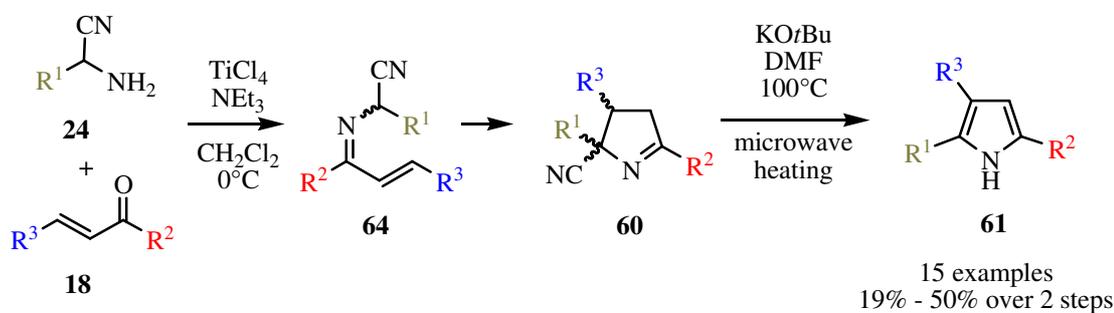
Schema 79: Alternative Pyridinsynthese

Eine zuvor von *Opatz* und *Meyer* vorgestellte zweistufige Pyrrolidinsynthese ausgehend von α -(Alkylidenamino)-nitrilen und α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen konnte trotz umfangreicher Optimierungsexperimente, verschiedener getesteter Verfahren und Ansatzpunkte nicht in eine asymmetrische Variante überführt werden (siehe Kap. 3.2).

Summary

Pyrroles are found as key structural elements in a vast number of natural products. In addition, pyrrole derivatives have found broad application in medicine and materials science. Therefore, modular syntheses of *N*-heterocycles, – especially pyrroles – starting from α -(alkylideneamino)-nitriles **9** or α -aminonitriles **24** were the main goal of this thesis.

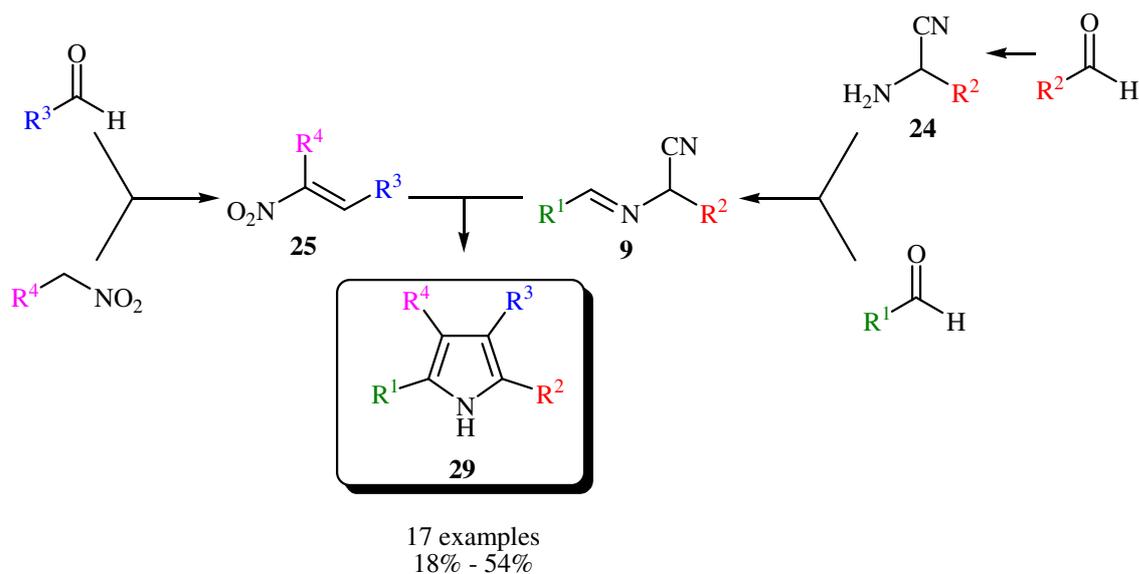
A straightforward access to trisubstituted pyrroles **61** by conversion of *N*-unsubstituted α -aminonitriles **24** and α,β -unsaturated ketones **18** is presented (scheme 80, see also chapter 3.3).



scheme 80: Synthesis of pyrroles **61** from α -aminonitriles **24**

Depending on the substitution pattern, either a cyclic cyanopyrroline **60** or an open chain condensation product **64**, which easily cyclizes to **60** in the following step, are obtained by treatment of the reactants with TiCl_4 and NEt_3 . The additional base-induced elimination of HCN furnishes pyrroles **61** in moderate yields (19 to 50% over two steps, scheme 80). In contrast to α,β -unsaturated ketones, the use of cinnamaldehyde **18f** or cyclic ketones (e.g. **18g**) gave lower yields. Attempts to prepare benzylic substituted pyrroles have so far met with little success. An explanation for this result might be a higher oxidation sensitivity of the benzylic moiety.

α -(Alkylideneamino)-nitriles **9** are significantly more CH-acidic than α -aminonitriles **24** and can already be deprotonated with the amidine base DBU. The conjugate addition of the resulting stabilized azaallyl anions to electrophiles with potential leaving groups, e.g. nitroolefins **25**, allows the synthesis of 2,3,4,5-tetrasubstituted pyrroles **29** (scheme 81, see also chapter 3.4).

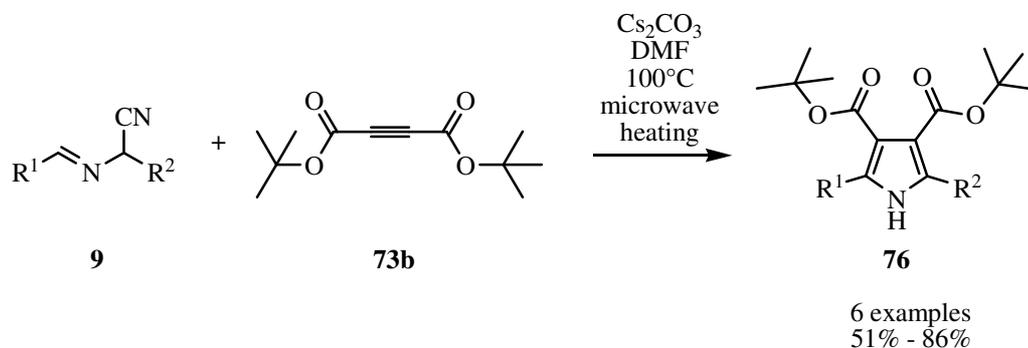


scheme 81: Synthesis of pyrroles **29** from α -(alkylideneamino)-nitriles **9**

Since the pronucleophiles **9** can be obtained from two aldehydes and the electrophiles **25** can be prepared by condensation of an aldehyde and a nitroalkane (*Henry*-reaction) followed by elimination of water, the reported method represents a highly modular synthesis of the pyrrole ring that is amenable to the combinatorial variation of all four substituents. After optimization of reaction conditions, pyrroles **29** can be prepared with high regioselectivity by a formal cycloaddition of α -(alkylideneamino)-nitriles **9** and nitroolefins **25** followed by elimination of HCN and HNO₂. The yields are moderate or high. Microwave irradiation (DMF, 100°C) increases the rate of the pyrrole synthesis compared to conventional heating (complete conversion within two minutes). The presented method is distantly related to the *Barton* and *Zard* reaction^[39] and the *Montforts*-synthesis,^[40] which furnish 3,4-disubstituted pyrrole-2-carboxylates. In contrast to the *Grob* cyclization,^[126] the reaction does not involve the formation of N₂O by means of a *Nef*-process.^[127, 128] While many reported pyrrole syntheses yield only acceptor-substituted products, this protocol also permits the preparation of products devoid of an electron-withdrawing substituent. Attempts to obtain 2,3,4,5-tetraalkyl-substituted pyrroles have not been successful. The intermediate formation of enamines from the pronucleophiles **9** (e.g. **9I**) may account for this behavior.

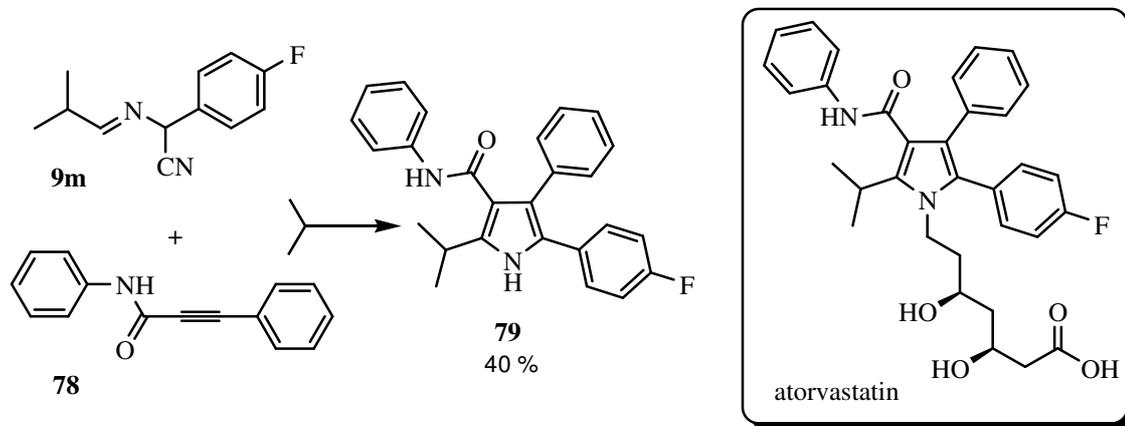
In addition, microwave assisted conversion of di-*tert*-butyl acetylenedicarboxylate **73b** and α -(alkylideneamino)-nitriles **9** furnishes also tetrasubstituted pyrroles **76** in

moderate to good yields (scheme 82, see also chapter 3.5). Dialkylated or α -unsubstituted α -(alkylideneamino)-nitriles (**9a–d**, **9l**) are no suitable starting materials for this protocol.



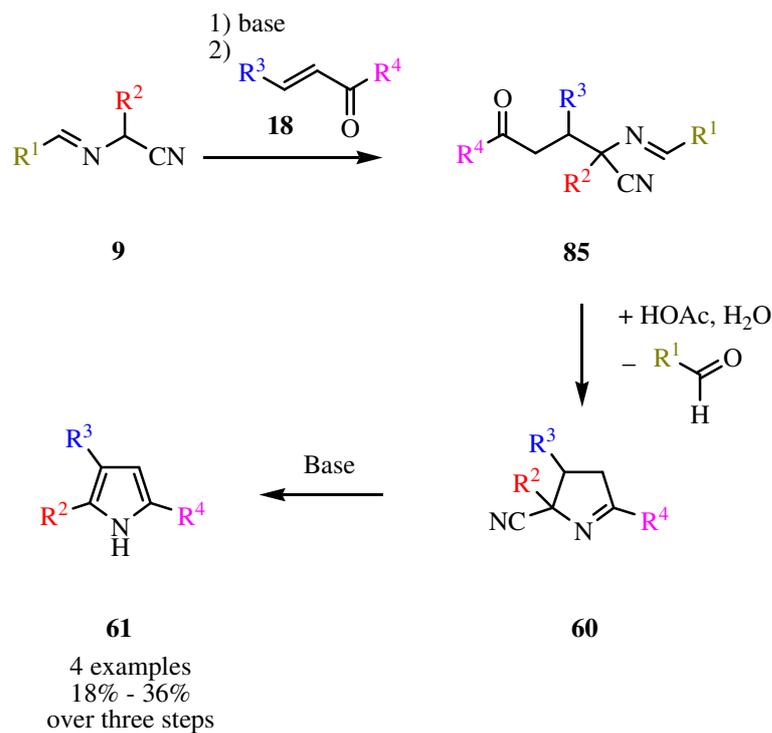
scheme 82: Synthesis of pyrroles **76** starting from α -(alkylideneamino)-nitriles **9**

A precursor (**79**) of the top-selling drug atorvastatin (Lipitor®, Sortis®) is regioselectively synthesized in 40% yield starting from **9m** and **78** (scheme 83, see also chapter 3.6).



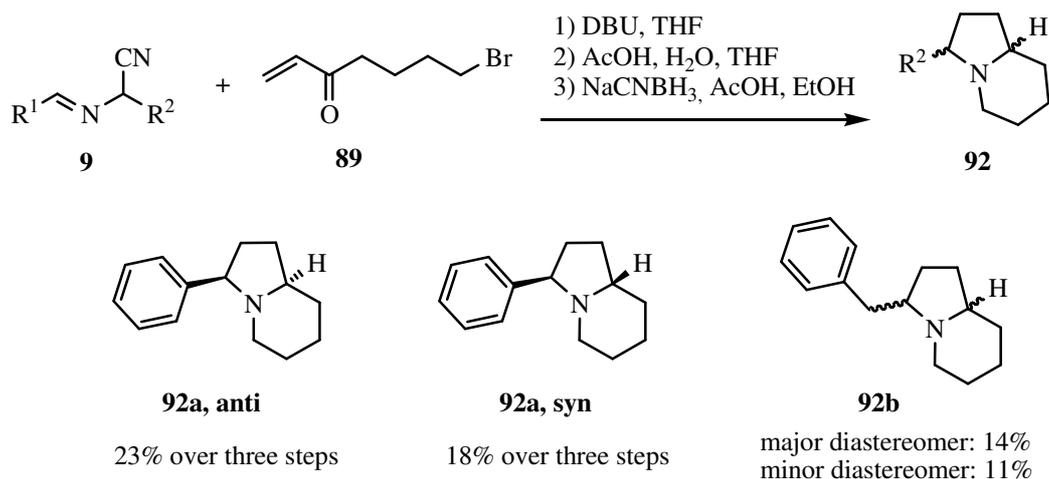
scheme 83: Synthesis of atorvastatin precursor **79**

Cyanopyrrolines **60** are obtained by treatment of the conjugate addition products **85** of α -(alkylideneamino)-nitriles **9** and α,β -unsaturated ketones **18** with aqueous acetic acid. Girard reagent T is an appropriate and effective agent to remove the produced aldehyd from the reaction mixture in form of a water soluble derivative. Followed by base-induced elimination of HCN pyrroles **61** are isolated in moderate yields over three steps (scheme 84, see also chapter 3.7).



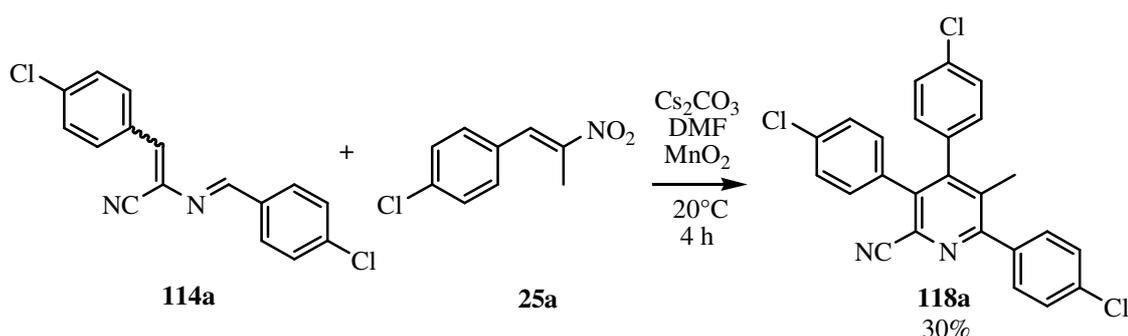
scheme 84: Synthesis of pyrroles **61**

Furthermore, the synthesis of indolizidines by using a bifunctional electrophile (**89**) was investigated (scheme 85, see also chapter 3.8). Firstly, a regular 1,4-addition of the deprotonated α -(alkylideneamino)-nitrile **9** to the unsaturated C–C bond of **89** takes place. Acidic cleavage of the imine bond followed by intramolecular cyclization leads to formation of the five-membered ring. After reduction of the C–N double bond, cyclization occurs in an intramolecular S_N2 reaction.

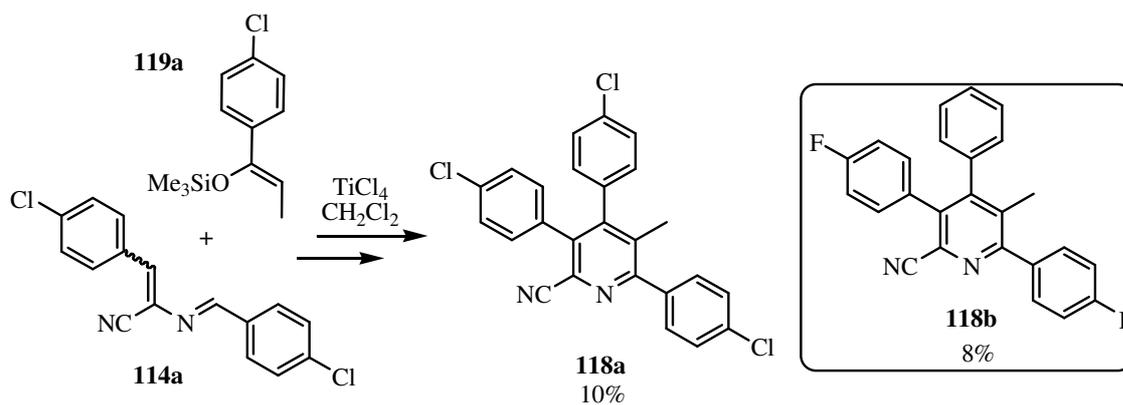
scheme 85: Synthesis of indolizidines **92**

The analogous synthesis of pyrrolizidines **102** using an electrophile with C₆-backbone failed, cyclopropanated products were obtained instead (see chapter 3.8.2).

Pyridines **118**, another interesting class of *N*-heterocycles, have been prepared from nitroolefins **25** and α,β -unsaturated α -(alkylideneamino)-nitriles (e. g. **114a**), which are easily obtained by a condensation reaction of α -(alkylideneamino)-nitriles with an aldehyde. Unfortunately, the yields of this regioselective reaction are quite low and investigations to improve the yields were unsuccessful (scheme 86, see also chapter 3.9).

scheme 86: Synthesis of pyridine **118a**

Silyl enol ethers **119** are suitable electrophiles as well, but no increase of yield is observed in their TiCl₄-catalyzed reactions (scheme 87, see also chapter 3.9).



scheme 87: Alternative approach to pyridines **118**

The research group *Opatz* developed a two step synthesis of polysubstituted pyrrolidines starting from α -(alkylideneamino)-nitriles and α,β -unsaturated ketones. Investigations to extend this method to an asymmetric synthesis were not successful (see chapter 3.2).

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Arbeitstechniken und Messgeräte

Lösungsmittel und Chemikalien

Ethylacetat und Dichlormethan wurden über Calciumhydrid und Cyclohexan und Petrolether über Phosphorpentoxid getrocknet und anschließend destilliert. Absolutes Tetrahydrofuran und absolutes Benzol wurden über einer Kalium-Natrium-Legierung oder nur über Natrium in Anwesenheit von Benzophenon unter Argon-Atmosphäre mehrere Stunden bis zur Blaufärbung unter Rückfluss gekocht und dann destilliert. Absolutes Acetonitril wurde über Phosphorpentoxid getrocknet, zum Sieden erhitzt und anschließend destilliert. Über Molekularsieb aufbewahrt, konnte es mehrere Wochen verwendet werden. Triethylamin wurde über KOH-Plätzchen mehrere Stunden zum Sieden erhitzt und dann destilliert.^[129] Alle weiteren Chemikalien wurden – falls nicht anders vermerkt – ohne vorhergehende Reinigung eingesetzt.

Chromatographie

Für analytische Zwecke wurden DC-Fertigfolien (Kieselgel 60 F₂₅₄) oder DC-Glasplatten (Kieselgel 60 F₂₅₄) der Firma Merck KGaA verwendet. Zum Teil wurden mit Aluminiumoxid N/UV₂₅₄ beschichtete Aluminiumfertigplatten der Firma Macherey-Nagel benutzt. Die Laufmittelgemische sind als Verhältnisse der zusammengegebenen Volumina angegeben. Die Detektion erfolgte zunächst durch UV-Licht ($\lambda = 254 \text{ nm}$), anschließend mittels folgender Anfärbereagenzien:

- „Kaliumpermanganat-Lösung“: Lösung von 0.5 g Kaliumpermanganat und 3 g Natriumcarbonat in 100 mL Wasser
- „Ninhydrin-Lösung“: Lösung von 0.3 g Ninhydrin in 3 mL Essigsäure und 100 mL n-Butanol
- „Seebach-Reagenz“: Lösung von 2.5 g Molybdätophosphorsäure und 1 g Cer-(IV)-sulfat in 6 mL konz. Schwefelsäure und 94 mL Wasser.

Nach Eintauchen der DC-Platten in die entsprechenden Lösungen wurde durch Erhitzen mit einem Heißluftfön entwickelt.

- „Iodkammer“: Verschlossenes Gefäß gefüllt mit ca. 1 cm Kieselgel und so mit elementarem Iod versetzt, dass eine Sättigung der Kammer mit Ioddämpfen gewährleistet war.

Für die unter Stickstoffdruck durchgeführten Säulenchromatographien wurde Kieselgel (32-63 μm Korngröße) der Firma ICN Biomedicals oder Kieselgel (35 –70 μm Korngröße) der Firma Acros eingesetzt.

Mikrowellenunterstützte Reaktionen

Reaktionen, die mittels Mikrowellenstrahlung erhitzt wurden, wurden in der Discover Monomode-Mikrowelle der Firma CEM durchgeführt. Zur Reaktionsführung wurden spezielle Mikrowellenreaktionsgefäße (15 mL, Außendurchmesser: 1.5 cm, Länge: 9 cm) mit druckbeständigem Septum verwendet. Temperatur und Druck wurden vom Gerät durch externe Infrarot-Messung am Gefäßboden bzw. durch einen Piezo-Drucksensor am abgedichteten Druckbehälter kontrolliert. Temperatur und jeweilige Bestrahlungszeit sind im Text angegeben.

Schmelzpunkte

Die Messung der Schmelzpunkte erfolgte an einer Schmelzpunktbestimmungsapparatur nach Dr. Tottoli der Firma Büchi. Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

NMR-Spektroskopie

NMR-Spektren wurden an folgenden Geräten gemessen:

- Bruker AC 300 (300 MHz ^1H -NMR und 75.5 MHz ^{13}C -NMR; Johannes-Gutenberg Universität Mainz)
- Bruker AMX 400 / Avance-II 400 (400 MHz ^1H -NMR und 100.6 MHz ^{13}C -NMR; Johannes-Gutenberg Universität Mainz)
- Bruker AMX 400 (400 MHz ^1H -NMR und 100.6 MHz ^{13}C -NMR, Universität Hamburg)
- Bruker AV 400 (400 MHz ^1H -NMR und 100.6 MHz ^{13}C -NMR, Universität Hamburg)

- Bruker DRX 500 (500 MHz ^1H -NMR und 125.8 MHz ^{13}C -NMR, Universität Hamburg)

2D-Spektren wurden entweder am Bruker AMX 400, am Bruker AV 400 oder am Bruker DRX 500 Spektrometer gemessen.

Die NMR-Signale der Probe wurden auf das Lösungsmittelsignal referenziert. Die dafür verwendeten Werte sind in folgender Tabelle aufgeführt. In Klammern ist die Multiplizität des Signals wiedergegeben.

Tabelle 10: Verwendete Verschiebungen für das Signal nichtdeuterierten Lösungsmittels

Lösungsmittel	δ_{H} [ppm]	δ_{C} [ppm]
Chloroform- d_1	7.26 (s)	77.0 (t)
DMSO- d_6	2.50 (quin)	39.5 (sept)
Methanol- d_4	3.31 (quin)	49.0 (sept)

Zur Auswertung der Spektren wurde die NMR-Software MestRe-C bzw. MestRe Nova der Firma Mestrelab Research verwendet.

Massenspektroskopie

- FD-Massenspektren wurden mit einem Finnigan MAT-95 an der Universität Mainz aufgenommen.

- ESI-Massenspektren wurden mit dem Navigator 1 ESI-Massenspektrometer (Fa. Thermo Quest) des Arbeitskreises Kunz/ Universität Mainz in der Regel mit einer Cone Voltage von 25 V und einem N_2 -Strom von 300 L/h gemessen. Zur Probeninjektion wurde ein Basic-Marathon Autosampler (Fa. Spark) mit einer 20 μL Probenschleife (Probenkonzentration 0.1 mg/mL in Acetonitril) und einem HPLC-Pumpensystem (Fa. Knauer) mit einem nachgeschalteten Flußteiler (Splitverhältnis 10:1) verwendet.

- Hochaufgelöste ESI-Massenspektren (ESI-HRMS) wurden auf einem Waters Q-ToF-Ultima 3-Instrument mit Lockspray-Interface an der Universität Mainz

aufgenommen. Die Proben wurden in Acetonitril gelöst ($c \sim 0.01 \text{ g/L}$). Als externer Standard wurde Leucin-Enkephalin ($1 \text{ ng}/\mu\text{L}$ in $\text{H}_2\text{O}/\text{Acetonitril } 50:50 \text{ vol}\%$) eingesetzt. Die Referenzmasse betrug somit $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 556.2771$.

- FAB-Massenspektren wurden an der Universität Hamburg an einem VG70S – Gerät (Xe-FAB Ionisierung) aufgenommen. Als interner Standard wurde *m*-Nitrobenzylalkohol (*m*-NBA) zugesetzt. Für hochaufgelöste Massenspektren (FAB-HRMS) wurde PEG 300 oder 600 verwendet.

- EI-Massenspektren wurden an der Universität Hamburg an einem MS MAT 311A der Firma Varian MAT vermessen.

Bei den Massenspektren ist der angegebene Wert für m/z derjenige des intensitätsstärksten Signals des Isotopenmusters.

Elementaranalyse

Elementaranalysen wurden im Labor für Mikroanalyse des Instituts für Organische Chemie der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz an einem Vario Micro Cube (Fa. Elementar) durchgeführt. An der Universität Hamburg wurden die Proben mit einem Elementaranalysator CHN-O-Rapid (Fa. Heraeus) vermessen.

IR-Spektroskopie

An der Universität Mainz wurden die IR-Spektren an einem FT-IR-Spektrometer 1760X (He-Ne-Laser, 633 nm) der Firma Perkin Elmer aufgenommen. Zur Messung wurden ölige, harzige und flüssige Substanzen als Film auf NaCl-Platten aufgetragen. Von festen Proben wurde ein Pressling aus trockenem KBr und der Substanz angefertigt und so vermessen.

Die Aufnahme von IR-Spektren an der Universität Hamburg erfolgte an einem FT-IR-Spektrometer ALPHA-P der Firma Bruker. Die Spektren wurden mit der Software Opus 6.5 ausgewertet. Eine Probenpräparation war aufgrund der eingebauten Diamant-ATR-Einheit nicht notwendig.

Bei der Auflistung der Banden wurden jeweils nur die 10 bis 15 stärksten Banden des Spektrums, sowie - wenn vorhanden - die zumeist sehr schwache $\text{C}\equiv\text{N}$ -Bande angegeben.

Drehwerte

Zur Bestimmung der spezifischen Drehwerte wurde ein *Perkin-Elmer* Polarimeter 241 verwendet. Es wurde bei den Wellenlängen $\lambda = 546$ nm und $\lambda = 578$ nm mit einer Quecksilberdampfampe gemessen und auf die Wellenlänge der Natrium-D-Linie extrapoliert. Die Messungen erfolgten bei Raumtemperatur. Die verwendeten Lösungsmittel und Konzentrationen (g/ 100 mL, Lösungsmittel) sind bei den einzelnen Verbindungen vermerkt. Auf die Angabe der Einheit des spezifischen Drehwertes (deg mL / g dm) wird im Folgenden verzichtet.

5.2 Darstellung der Edukte

5.2.1 Darstellung der α -Aminonitrile (24a–24h)

2-Aminopropannitrilhydrochlorid (24a)^[80-82]

Unter Argon-Atmosphäre wurde Acetaldehyd (11.3 mL, 0.2 mol) zu einer Mischung aus THF (60 mL) und 25%iger Ammoniak-Lösung (14 mL) gegeben. Nach 10 min. wurden NH_4Cl (10.7 g, 0.2 mol) und KCN (13.0 g, 0.2 mol) eingetragen und es wurde 1.5 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden Na_2SO_4 (60 g) und Diethylether (160 mL) hinzugegeben und das Rühren wurde beendet. Nach 30 min. wurde die überstehende Lösung abdekantiert und der Rückstand im Kolben mehrmals mit Diethylether gewaschen. Das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phasen wurde i.Vak. entfernt. Der zurückbleibende Sirup wurde mit Ether (300 mL) aufgenommen und mit HCl in Ether solange versetzt bis sich kein weiterer Niederschlag mehr bildete. Das Produkt wurde abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 13.9 g (0.13 mol, 65%) (Lit.: 30%)^[80]

M [$\text{C}_3\text{H}_7\text{ClN}_2$]: 106.55 g/mol

Gelber Feststoff $R_f = 0.1$ (Petrolether/ Ethylacetat 1:1)

Fp: 130°C (Lit. Fp: 130 – 131°C)^[82]

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3418, 2925, 2481, 2261, 2214, 1965, 1591, 1570, 1486, 1452, 1135, 1001$ cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 9.33$ (bs, 3H, NH_3^+), 4.54 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H, CH), 1.55 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3) ppm.

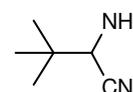
$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, MeOH-d_4): $\delta = 117.7$ (CN), 38.3 (CH), 17.7 (CH_3) ppm.

Elementaranalyse: berechnet für $\text{C}_3\text{H}_7\text{ClN}_2$: C, 33.82%; H, 6.62%; N, 26.29%.
Gefunden: C, 33.49%; H, 6.81%; N, 26.33%.

EI-MS: m/z (%) = 70 (18) $[\text{M-HCl}]^+$, 55 (100) $[\text{M-HCl-CH}_3]^+$, 36 (44).

2-Amino-3,3-dimethylbutannitril (**24b**)^[83]

KCN (719 mg, 11.05 mmol, 1.2 Äq.) und NH_4Cl (985 mg, 18.42 mmol) wurden in 25%iger Ammoniaklösung (15 mL) gelöst. Dazu wurde eine Lösung aus Pivalinaldehyd (1 mL, 793 mg, 9.21 mmol) in Methanol (5 mL) innerhalb von 2 Std. zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde eine weitere Stunde gerührt. Der Ammoniak und das Methanol wurden i. Vak. entfernt. Die wässrige Lösung wurde zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und i. Vak. eingengt. Das Rohprodukt (554 mg) wurde chromatographisch gereinigt (Cyclohexan/ Ethylacetat 2:1). Das Produkt (78 mg, 0.70 mmol, 8%) wurde als farblose Kristalle und das Cyanhydrin (336 mg, 2.97 mmol, 32%) als ein farbloses Öl isoliert.



Ausbeute: 78 mg (0.70 mmol, 8%) (Lit.: Ausbeute nicht angegeben)^[83]

M [$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_2$]: 112.17 g/mol

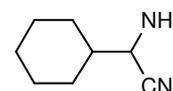
Farblose Kristalle $R_f = 0.27$ (Cyclohexan/ Ethylacetat 3:2), Ninhydrin-Tauchreagenz

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.37$ (s, 1H, CH), 1.82 (bs, 2H, NH_2), 1.09 (s, 9H, 3x CH_3) ppm.

Das Material wurde ohne weitere Charakterisierung zum α -(Alkylidenamino)-nitril **9h** umgesetzt.

2-Amino-2-cyclohexylacetonitril (**24c**)^[84, 85]

Nach einer abgewandelten Vorschrift von *Taillades* et al. wurde **24c** wie folgt hergestellt: In einem Dreihalsrundkolben mit Tropftrichter und Gasauslass wurden KCN (8.52 g, 0.131 mol) und NH_4Cl (11.35 g, 0.212 mol) in



25%iger Ammoniaklösung (150 mL) gelöst. Dazu wurde eine Lösung aus Cyclohexancarbaldehyd (12 g, 0.107 mol) in Ethanol (40 mL) langsam zugetropft. Nachdem 1.5 Std. bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden i. Vak. eingeengt, wobei ein farbloses Öl erhalten wurde. Das Rohprodukt (14.86 g) wurde anschließend über Kieselgel filtriert (Cyclohexan/ Ethylacetat 4:1), so dass farblose Kristalle (9.33 g, 0.068 mol, 63%) von **24c** erhalten wurden.

Ausbeute: 9.33 g (0.068 mol, 63%)

M [C₈H₁₄N₂]: 138.21 g/mol

Farblose Kristalle $R_f = 0.17$ (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1 + 1% Me₂NEt), Ninhydrin Tauchreagenz

Fp: 42 – 43°C (Lit.: Fp: 44 – 45°C)^[85]

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3338$ (m), 2924 (s), 2851 (m), 2223 (w, CN), 1624 (m), 1453 (m), 971 (s), 949 (m), 916 (m), 887 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.51$ (d, $J = 5.9$ Hz, CHCN), 1.94 – 1.43 (m, 8H, CH₂, NH₂), 1.36 – 1.00 (m, 5H, CH₂) ppm.

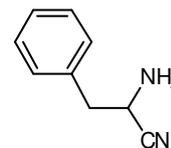
¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 121.4$ (CN), 49.0 (CHCN), 42.0 (Cyclohexyl-C1), 29.2, 28.2, 25.9, 25.6, 25.5 (Cyclohexyl) ppm.

Elementaranalyse: berechnet für C₈H₁₄N₂: C, 69.52%; H, 10.21%; N, 20.27%. Gefunden: C, 69.74%; H, 10.22%; N, 20.34%.

EI-MS: m/z (%) = 138 (4) [M]⁺, 112 (11) [M-CN]⁺, 83 (7) [Cyclohexyl]⁺, 56 (100) [M-Cyclohexyl]⁺, 41 (22).

2-Amino-3-phenylpropionitril (**24d**)^[84]

In einem Dreihalsrundkolben mit Tropftrichter und Gasauslass wurden KCN (4.63 g, 71.08 mmol) und NH₄Cl (6.18 g, 115.5 mol) in 25%iger Ammoniaklösung (84 mL) gelöst. Dazu wurde eine Lösung aus Phenylacetaldehyd (7.0 g, 58.26 mmol) in Ethanol (25 mL) langsam zugetropft. Nachdem eine Std. bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde das Ethanol und der Ammoniak i. Vak. entfernt. Der wässrige Rückstand wurde 2 x mit je 50 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄



getrocknet und i. Vak. aufkonzentriert. Das Produkt wurde durch Einkühlen in flüssigem Stickstoff und Animpfen mit Impfkristallen auskristallisiert. Das Kristallisat wurde abgesaugt, mit wenig kaltem Ether gewaschen und i. Vak. getrocknet. Es wurde ein farbloser Feststoff (4.63 g, 31.61 mmol, 54%) gewonnen, der später hellgelb wurde. Aus der Mutterlauge konnte ein weiteres Kristallisat (2.16 g, 14.48 mmol, 25%) erhalten werden.

Ausbeute: 6.79 g (46.45 mmol, 80%) (Lit.: 76%)^[84]

M [C₉H₁₀N₂]: 146.19 g/mol

Hellgelbe Kristalle R_f = 0.35 (Petrolether/ Ethylacetat 1:1), Ninhydrin Tauchreagenz

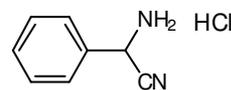
Fp: 39.5 – 40°C (Lit. Fp: 39.5 – 40.5°C)^[84]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.40 – 7.27 (m, 5H, Phenyl), 3.93 (mc, 1H, CH), 3.03 (d, J = 6.8 Hz, 2H, CH₂), 1.61 (bs, 2H, NH₂) ppm.

Elementaranalyse: berechnet für C₉H₁₀N₂: C, 73.94%; H, 6.89%; N, 19.16%. Gefunden: C, 74.25%; H, 7.03%; N, 18.94%.

2-Amino-2-phenylacetonitrilhydrochlorid (24e)^[84]

Nach einer abgewandelten Vorschrift von *Taillades* et al. wurden KCN (15.4 g, 0.236 mol) und NH₄Cl (20 g, 0.374 mol) in 25%iger Ammoniaklösung (250 mL) in einem Dreihalsrundkolben mit Tropftrichter und Gasauslass gelöst. Dazu wurde eine Lösung aus frisch destilliertem Benzaldehyd (19.15 mL, 20.0 g, 0.188 mol) in Methanol (100 mL) innerhalb von 2.5 Std. langsam zuge tropft. Anschließend wurde eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden das Methanol und der Ammoniak im Hochvakuum entfernt. Das rote Öl wurde mit HCl in Ether versetzt. Dabei fielen farblose Kristalle aus, die abgesaugt und mit Ether gewaschen wurden.



Ausbeute: 9.51 g (0.056 mol, 30%)

M [C₈H₉ClN₂]: 168.62 g/mol

Farblose Kristalle R_f = 0.09 (Petrolether/ Ethylacetat 5:1), Ninhydrin-Tauchreagenz

Fp: 168°C (Lit. Fp: 171 – 172°C)^[130]

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2953 (s), 2879 (s), 2820 (s), 2682 (m), 2601 (m), 2577 (m), 1992 (w), 1477 (s), 1111 (m), 763 (m), 694 (m) cm^{-1} .

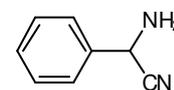
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ = 9.72 (bs, 3H, NH_3^+), 7.68 – 7.26 (m, 5H, Ph), 5.96 (s, 1H, CH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 130.4 (Ph-C1), 130.2 (Ph-C4), 129.1 (2C, Ph-C2,6), 128.4 (2C, Ph-C3,5), 116.2 (CN), 43.1 (CH) ppm.

Elementaranalyse: berechnet für $\text{C}_8\text{H}_9\text{ClN}_2$: C, 56.98%; H, 5.38%; N, 16.61%.
Gefunden: C, 57.56%; H, 5.57%; N, 16.12%.

2-Amino-2-phenylacetonitril (24f)^[84]

In einem Dreihalsrundkolben mit Tropftrichter und Gasauslass wurden KCN (15.4 g, 0.236 mol) und NH_4Cl (20 g, 0.374 mol) in 25%iger Ammoniaklösung (250 mL) gelöst. Dazu wurde eine Lösung aus frisch destilliertem Benzaldehyd (19.15 mL, 20.0 g, 0.188 mol) in Methanol (100 mL) innerhalb von 2.5 Std. langsam zugetropft. Anschließend wurde eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden das Methanol und der Ammoniak im Hochvakuum entfernt. Das Öl wurde mit Ether versetzt. Dabei fielen anorganische farblose Kristalle (21.1 g) aus, die abgesaugt und verworfen wurden. Aus dem Filtrat wurde das Produkt durch Zugabe von Petrolether auskristallisiert, so dass nach Absaugen und Trocknen gelbe Kristalle (8.8 g, 66.6 mmol 35%) isoliert wurden.



Ausbeute: 8.8 g (66.6 mmol, 35%) (Lit: 90%)^[84]

M [$\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2$]: 132.16 g/mol

Gelbe Kristalle R_f = 0.31 Cyclohexan/ Ethylacetat (1:1)

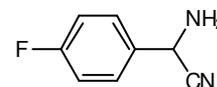
Fp: 55°C (Lit. Fp: 55 – 56°C)^[84]

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3334 (s), 3274 (m), 3185 (m), 2227 (m, CN), 1620 (m), 1494 (m), 1455 (m), 1086 (m), 961 (s), 914 (s), 879 (m), 760 (s), 697 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.38 – 7.33 (m, 5H, Ph), 4.89 (s, 1H, CH), 1.94 (bs, 2H, NH_2) ppm.

2-Amino-2-(4-fluorphenyl)-acetonitril (24g)

In einem Dreihalsrundkolben mit Tropftrichter und Gasauslass wurden KCN (5.04 g, 77.35 mmol) und NH₄Cl (6.90 g, 0.129 mol) in 25%iger Ammoniaklösung (95 mL) gelöst. Dazu wurde eine Lösung aus 4-Fluorbenzaldehyd (8.12 g, 65.43 mmol) in Ethanol (25 mL) innerhalb von 10 min. zutropft. Nach 1 Stunde und 45 min. Rühren bei Raumtemperatur wurde die leicht gelbliche Lösung dreimal mit je 100 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit halbgesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und i. Vak. eingengt. Das Rohprodukt (9.83 g) war noch leicht verunreinigt und wurde aus Ethanol umkristallisiert. Der Beginn der Kristallisation wurde durch Einkühlen in flüssigem Stickstoff eingeleitet. Es wurden farblose Kristalle (5.31 g, 35.4 mmol, 54%) isoliert. Aus der Mutterlauge konnte weiteres Produkt (2.32 g, 15.5 mmol, 24%) als farbloses Kristallinat erhalten werden.



Ausbeute: 7.63 g (50.8 mmol, 78%)

M [C₈H₇FN₂]: 150.15 g/mol

Farblose Kristalle $R_f = 0.38$ (Petrolether/ Ethylacetat 1:1)

Fp: 72 – 73.5°C

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3334$ (m), 3274 (m), 3185 (m), 2227 (m, CN), 1607 (m), 1516 (s), 1247 (s), 1160 (m), 1084 (m), 979 (m), 962 (s), 936 (m), 881 (m), 835 (s) cm⁻¹.

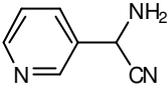
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.56 - 7.48$ (m, 2H, Ar-H_{2,6}), 7.15 – 7.06 (m, 2H, Ar-H_{3,5}), 4.90 (t, $J = 7.5$ Hz, CH), 1.95 (bs, 2H, NH₂) ppm.

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 162.9$ (d, $^1J = 247.5$ Hz, 1C, Ar-C₄), 132.1 (d, $^4J = 3.4$ Hz, 1C, Ar-C₁), 128.4 (d, $^3J = 9.1$ Hz, 2C, Ar-C_{2,6}), 120.7 (CN), 116.0 (d, $^2J = 21.4$ Hz, 2C, Ar-C_{3,5}), 46.6 (CH) ppm.

Elementaranalyse: berechnet für C₈H₇FN₂: C, 63.99%; H, 4.70%; N, 18.66%.
Gefunden: C, 64.01%; H, 4.58%; N, 18.87%.

FD-MS: m/z (%) = 150.1 (100) [M]⁺.

2-Amino-2-(3-pyridyl)-acetonitril (24h)^[87]

In einem Dreihalsrundkolben mit Tropftrichter und Gasauslass wurde KCN (0.716 g, 11.0 mmol) in Wasser (2.8 mL) gelöst. Dazu wurde  Nicotinaldehyd (1.07 g, 9.99 mmol) bei einer Temperatur von 5 – 10°C innerhalb von 5 min. zugetropft. Anschließend wurde Essigsäure (629 µL, 11.0 mmol), ebenfalls bei einer Innentemperatur von 5 – 10°C, innerhalb von 2 min. eingetragen. Es wurde 25 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Laut Vorschrift hätte ein Feststoff (Cyanhydrin) ausfallen sollen, der abgesaugt und später mit NH₄Cl und 25%iger NH₃-Lösung behandelt werden sollte. Da sich jedoch bei diesem Experiment ein öliger Rückstand gebildet hatte, wurden NH₄Cl (2.67 g, 49.8 mmol, 5 Äq.) und NH₃ (aq) (w = 25%, 14.5 mL) direkt zum Reaktionsgemisch gegeben. Die leicht orange farbene Lösung wurde 22.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde dreimal mit CH₂Cl₂ (je 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und i. Vak. eingengt. Das Rohprodukt (833 mg, 3.47 mmol, 35%) wurde ohne weitere Reinigungsschritte umgesetzt, da es kaum Verunreinigungen aufwies.

Ausbeute: 833 mg (3.47 mmol, 35%) (Lit.: 61%)^[87]

M [C₇H₇N₃]: 133.15 g/mol

Orangefarbenes Öl $R_f = 0.20$ (Petrolether/ Ethylacetat 1:1 + 1% HNEt₂, Aluminiumoxid)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3435, 3274$ (m), 2239 (CN), 1640, 1595, 1480, 1430, 1295, 1196, 1090, 1031, 708 cm⁻¹.

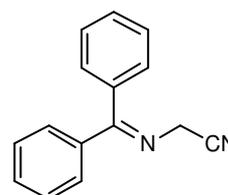
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.78$ (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H2), 8.62 (dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, 1H, H6), 7.90 – 7.86 (m, 1H, H4), 7.35 (ddd, $J = 8.0, 4.8, 0.7$ Hz, H5), 4.97 (bs, 1H, CH), 2.02 (bs, 2H, NH₂) ppm.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 150.4$ (C2), 148.2 (C6), 134.3 (C4), 132.1 (C3), 123.8 (C5), 120.1 (CN), 45.3 (CH) ppm.

5.2.2 Synthese der α -(Alkylidenamino)-nitrile (**82**, **9a–m**)

N-(Diphenylmethylen)-aminoacetonitril (**82**)^[131, 132]

Die Synthese von **82** erfolgte entsprechend einer Literaturvorschrift aus Benzophenonimin, welches in 62%-iger Ausbeute aus Phenylmagnesiumbromid und Benzocarbonitril erhalten wurde.^[133]



Benzophenonimin (16.9 g, 93.3 mmol) und Aminoacetonitrilhydrochlorid (7.66 g, 82.8 mmol) wurden in 300 mL Dichlormethan gelöst. Es wurde 23 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Der farblose Niederschlag wurde abfiltriert und das Lösemittel wurde i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde in 300 mL Diethylether gelöst und mit 300 mL Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und i. Vak. eingengt. Nach Umkristallisation aus Diethylether und Hexan wurde **82** (15.4 g, 69.9 mmol) in Form farbloser Kristalle isoliert.

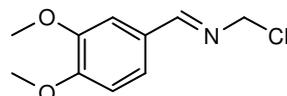
Ausbeute: 15.4 g (69.9 mmol, 84 %) (Lit.: 93 %)^[132]

M [$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2$]: 220.27 g/mol

Fp: 80 – 81 °C (Lit. Fp: 81 – 82 °C)^[132]

(3,4-Dimethoxybenzylidenamino)-acetonitril (**9a**)^[64]

Absol. Dichlormethan (150 mL) wurde vorgelegt, mit MgSO_4 (20 g) versetzt und 10 min. gerührt. Zu dieser Suspension wurden zunächst Aminoacetonitrilhydrochlorid (6.13 g, 66.20 mmol), dann Ethyldimethylamin (6.52 mL, 60.18 mmol) und schließlich Veratrumaldehyd (10.00 g, 60.18 mmol) zugesetzt. Es wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. DC-Kontrolle zeigte, dass das Produkt entstanden war. Allerdings konnte nicht festgestellt werden, ob es zu einer vollständigen Umsetzung gekommen war, da sich das α -(Alkylidenamino)-nitril auf der Dünnschichtplatte teilweise wieder in die Edukte zersetzte. Das MgSO_4 wurde abfiltriert und mit Dichlormethan gewaschen. Die klare gelbe organische Phase wurde mit ges. NaHCO_3 -Lösung (100 mL) und mit Wasser (100 mL) gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Filtration wurde das Lösungsmittel i.



Vak. entfernt. Das Rohprodukt (10.85 g gelblicher Feststoff) wurde in der Wärme in Ethylacetat (30 mL) gelöst. Zugabe von Petrolether (15 mL) und Kratzen mit einem Glasstab führten zur Kristallisation des Produktes. Nachdem 1.5 Std. auf 4°C gekühlt wurde, wurde der Feststoff abgesaugt und mit Petrolether gewaschen. Das Produkt (7.93 g, 38.85 mmol, 65%) wurde i. Vak. getrocknet. Aus der Mutterlauge konnte ein zweites Kristallisat gewonnen werden (1.40 g, 6.84 mmol, 11%).

Ausbeute: 9.33 g (45.68 mol, 76%) (Lit.: 56%)^[64]

M [C₁₁H₁₂N₂O₂]: 204.23 g/mol

Farblose Kristalle R_f = 0.27 (Cyclohexan/ Ethylacetat 5:1 + 1% Me₂NEt)

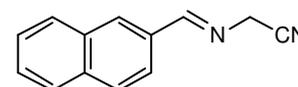
Fp: 92 – 93°C (Lit. Fp: 93 – 94°C)^[64]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.37 (t, J = 1.7 Hz, 1H, CH=N), 7.39 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H-2), 7.20 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H, H-6), 6.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H-5), 4.58 (d, J = 1.7 Hz, 2H, CH₂), 3.91 (s, 6H, OCH₃) ppm.

Elementaranalyse: berechnet für C₁₁H₁₂N₂O₂: C, 64.69%; H, 5.92%; N, 13.72%.
Gefunden: C, 64.91%; H, 6.13%; N, 13.67%.

(2-Naphthylmethylenamino)-acetonitril (9b)^[64]

Naphthaldehyd (10.0 g, 64.0 mmol) wurde in absol. Dichlormethan (50 mL) gelöst und mit MgSO₄ (9.25 g) versetzt. Zu dieser Suspension wurden dann Aminoacetonitrilhydrogensulfat (8.07 g, 38.4 mmol, 0.6 Äq.) und Triethylamin (9.8 mL, 70.3 mmol, 1.1 Äq.) zugesetzt. Es wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das MgSO₄ wurde abfiltriert und mit Dichlormethan gewaschen. Die organische Phase wurde zweimal mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt (13.41 g braunes Öl) wurde zunächst aus Ether/Petrolether umkristallisiert, was jedoch nicht zur vollständigen Aufreinigung führte. Das Material wurde in Dichlormethan gelöst und mit Aktivkohle aufgeköcht. Nach Abfiltrieren der Kohle wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der zurückbleibende Feststoff wurde mit Diethylether gewaschen und getrocknet.



Ausbeute: 4.47 g (23.0 mmol, 60%) (Lit.: 75%)^[64]

M [C₁₃H₁₀N₂]: 194.23 g/mol

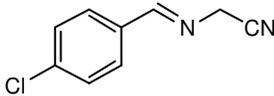
Leicht gelbliche Kristalle $R_f = 0.67$ (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1 + 1% Me₂NEt, Aluminiumoxid)

Fp: 82 – 83°C (Lit. Fp: 86 – 87°C)^[64]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.63$ (t, $J = 1.8$ Hz, 1H, CH=N), 8.10 (bs, 1H, Naph-H1), 7.98 (dd, $J = 8.6, 1.6$ Hz, 1H, Naph-H3), 7.93 – 7.86 (m, 3H, Naph), 7.56 (mc, 2H, Naph), 4.67 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H, CH₂) ppm.

Elementaranalyse: berechnet für C₁₃H₁₀N₂: C, 80.39%; H, 5.19%; N, 14.42%. Gefunden: C, 80.64%; H, 5.33%; N, 14.40%.

2-(4-Chlorbenzylidenamino)-acetonitril (9c)

In eine Suspension aus Magnesiumsulfat (15 g, 0.125 mol) in absolutem Dichlormethan (100 mL) wurden  Aminoacetonitrilhydrochlorid (5.43 g, 58.7 mmol, 1.1 Äq.), Ethyldimethylamin (5.78 mL, 53.4 mmol) und 4-Chlorbenzaldehyd (7.5 g, 53.4 mmol) unter Rühren eingetragen. Es wurde 19 Std. unter Argon-Atmosphäre gerührt. Das Magnesiumsulfat wurde abfiltriert und mehrmals mit Dichlormethan gewaschen. Das Filtrat wurde einmal mit ges. NaHCO₃-Lösung (100 mL), einmal mit Wasser (100 mL) und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und i. Vak. eingeengt. Der hellbeige Feststoff (8.37 g) wurde in der Wärme in Ethylacetat (20 mL) gelöst. Nach Zugabe von Petrolether und Einkühlen in flüssigem Stickstoff kristallisierte das Produkt aus. Es wurden farblose Kristalle (5.29 g, 29.6 mmol, 55%) erhalten. Aus der Mutterlauge wurde eine zweite Portion des Produktes in Form leicht beiger Kristalle (1.52 g, 8.5 mmol, 16%) isoliert. Die Mutterlauge wurde 4 Wochen bei 4°C gelagert. Der dabei ausfallende leicht beige Niederschlag wurde abgesaugt, mit wenig Petrolether gewaschen und an der Luft getrocknet, so dass nochmals Produkt (0.85 g, 4.8 mmol, 9%) gewonnen wurde.

Ausbeute: 7.66 g (42.9 mmol, 80 %)

M [C₉H₇ClN₂]: 178.62 g/mol

Farblose und leicht beige Kristalle $R_f = 0.44$ (Petrolether/ Ethylacetat 2:1)

Fp: 79 – 81°C

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1654 (s), 1595 (s), 1488 (m), 1405 (m), 1319 (m), 1087 (s), 1011 (m), 991 (m), 858 (m), 826 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.47 (s, 1H, HC=N), 7.71 (AA'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2H, Ar-H_{3,5}), 7.42 (BB'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2H, Ar-H_{2,6}), 4.64 (d, J = 1.5 Hz, 2H, CH₂) ppm.

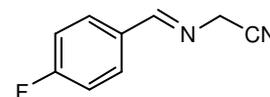
$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 163.2 (HC=N), 137.9 (Ar-C₄), 133.2 (Ar-C₁), 129.8 (2C, Ar-C_{2,6} / Ar-C_{3,5}), 129.1 (2C, Ar-C_{2,6} / Ar-C_{3,5}), 115.2 (CN), 45.5 (CH₂) ppm.

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_2$: C, 60.52%; H, 3.95%; N, 15.68%; gefunden: C, 60.51%; H, 3.98%; N, 15.87%.

FD-MS: m/z (%) = 178.1 (100) $[\text{M}]^+$.

2-(4-Fluorbenzylidenamino)-acetonitril (9d)

Unter Argon-Atmosphäre wurde MgSO_4 (10 g, 83.1 mmol) in abs. CH_2Cl_2 (75 mL) suspendiert. Zu dieser Suspension wurden 4-Fluorbenzaldehyd (4.35 mL, 40.5 mmol), Aminoacetonitrilhydrochlorid (4.09 g, 44.5 mmol) und Ethyldimethylamin (4.40 mL, 40.5 mmol) gegeben. Es wurde 20 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das MgSO_4 wurde abfiltriert und mit CH_2Cl_2 gewaschen. Das Filtrat wurde einmal mit ges. NaHCO_3 -Lösung. (100 mL), einmal mit Wasser (100 mL) und einmal mit ges. NaCl -Lösung. (100 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das erhaltene Rohprodukt wurde aus Petrolether (10 mL) umkristallisiert. Es wurde ein leicht gelblicher Feststoff (2.62 g, 16.2 mmol, 40%) isoliert.



Ausbeute: 2.62 g (16.2 mmol, 40%)

M [$\text{C}_9\text{H}_7\text{FN}_2$]: 162.16 g/mol

Leicht gelbliche Kristalle R_f = 0.51 (Petrolether/ Ethylacetat 1:1)

Fp: 52 – 52.5°C

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3109, 3061, 2896, 2804, 2360, 2241, 1912, 1600, 1554 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH- d_4): δ = 8.48 (s, 1H, HC=N), 7.87 – 7.83 (AA'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2H, Ar-H3,5), 7.22 – 7.18 (BB'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2H, Ar-H2,6), 4.60 (m, 2H, CH₂) ppm.

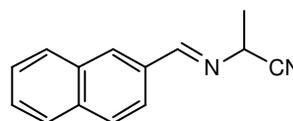
$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, MeOH- d_4): δ = 166.4 (d, $^1J_{\text{C-F}}$ = 252.7 Hz, 1C, Ar-C4), 163.3 (HC=N), 131.3 (d, $^4J_{\text{C-F}}$ = 3.0 Hz, 1C, Ar-C1), 130.8 (d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 8.8 Hz, 2C, Ar-C2,6), 116.2 (d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 22.0 Hz, 2C, Ar-C3,5), 45.6 (CH₂) ppm.

Elementaranalyse berechnet für C₉H₇FN₂: C, 66.66%; H, 4.35%; N, 17.27%; gefunden: C, 66.66%; H, 4.65%; N, 17.28%.

EI-MS: m/z (%) = 162 (100) [M]⁺, 134 (63), 122 (81), 95 (50), 75 (41), 66 (40), 41 (41).

2-[(2-Naphthylmethyl)-amino]-propionitril (**9e**)^[74]

Der 2-Naphthaldehyd (10 g, 64.0 mmol) wurde in 70 mL Dichlormethan gelöst, Magnesiumsulfat (23 g, 191 mmol), 2-Aminopropionitril-hydrochlorid **2a** (8.8 g, 83.0 mmol, 1.3



Äq.) und Triethylamin (9.9 mL, 70.4 mmol, 1.1 Äq.) wurden eingetragen. Es wurde über Nacht unter Argon-Atmosphäre gerührt. Das Magnesiumsulfat wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde i. Vak. bis zum Rückstand eingengt. Dieser wurde in Dichlormethan aufgenommen und einmal mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und i. Vak. eingengt. Umkristallisation aus Diethylether/Petrolether lieferten farblose Kristalle (6.0 g, 28.8 mmol). Aus der Mutterlauge wurden weitere farblose Kristalle (3.83 g, 18.4 mmol) erhalten. Nochmaliges Stehenlassen der Mutterlauge im Kühlschrank ergaben nach Filtration und Waschen mit Petrolether gelbe Kristalle (3.26 g, 15.7 mmol), die laut $^1\text{H-NMR}$ ebenfalls reines Produkt darstellen.

Ausbeute: 13.09 g (62.9 mmol, 98 %) (Lit.: 66%)^[74]

M [C₁₄H₁₂N₂]: 208.26 g/mol

Farblose und gelbe Kristalle R_f = 0.48 (Petrolether/Ethylacetat 2:1)

Fp: 86 – 88 °C (Lit. Fp: 86 – 88 °C)^[74]

IR (Film auf NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2990 (w), 2939 (w), 2869 (w), 2250 (vw, CN), 1635 (s), 1347 (w), 1311 (w), 1123 (m), 973 (m), 869 (m), 827 (s), 757 (s) cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.65 (s, 1H, N=CH), 8.30 (s, 1H, Naph-H1), 8.07 – 7.88 (m, 4H, Naph-H3,4,5,8), 7.62 – 7.52 (m, 2H, Naph-H6,7), 4.95 (q, J = 7.1 Hz, 1H, CNCH), 1.58 (d, J = 7.1 Hz, 3H, CH_3) ppm.

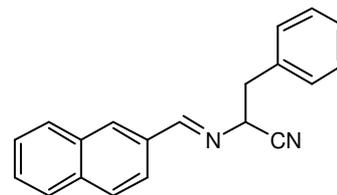
$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, DMSO- d_6): δ = 163.6 (C=N), 134.6 (Naph-C4a), 132.7 (Naph-C2), 132.6 (Naph-C8a), 131.2, 128.9, 128.7, 127.9, 127.9 (teils überlagerte Signale), 127.0, 123.3 (Naph-C3), 120.1 (CN), 52.9 (CCN), 20.9 (CH_3) ppm.

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2$: C, 80.74%; H, 5.81 %; N, 13.45%; gefunden: C, 80.93%; H, 5.85%; N, 13.05%.

FD-MS: m/z (%) = 208.2 (100) [M] $^+$.

2-[(2-Naphthylmethyl)-amino]-3-phenyl-propionitril (**9f**)^[74]

2-Naphthaldehyd (1.6 g, 10.2 mmol) wurde in 10 mL absolutem Dichlormethan gelöst, Magnesiumsulfat (3.68 g, 30.6 mmol), 2-Amino-3-phenylpropionitril **24d** (2.04 g, 14.0 mmol) und Essigsäure (3 mL, 52.4 mmol) wurden



eingetragen. Es wurde 8 Std. unter Argon-Atmosphäre zum Rückfluss erhitzt. Das Magnesiumsulfat wurde abfiltriert und das Filtrat wurde mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingengt. Das Rohprodukt wurde aus Ethylacetat/Cyclohexan umkristallisiert. Es wurden 1.5 g (5.28 mmol) gelbe Kristalle erhalten.

Ausbeute: 1.5 g (5.28 mmol, 52 %)

M [$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2$]: 284.35 g/mol.

Gelbe Kristalle R_f = 0.51 (Petrolether/Ethylacetat 10:1)

Fp: 81 – 83 °C

IR (Film auf NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3061 (w), 3031 (w), 2885 (w), 2232 (vw, CN), 1646 (s, C=N), 1498 (m), 1455 (m), 1342 (w), 1018 (w), 867 (m), 869 (m), 824 (m), 755 (s), 698 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.42 (s, 1H, N=CH), 8.05 (s, 1H, Naph-H1), 8.01 – 7.96 (m, 1H, Naph-H3), 7.92 – 7.82 (m, 3H, Naph-H4,5,8), 7.58 – 7.49 (m, 2H, Naph-

H_{6,7}), 7.37 – 7.24 (m, 5H, Ph), 4.95 – 4.88 (m, 1H, CNCH), 3.38 (dd, $J = 13.6, 5.9$ Hz, 1H, PhCH₂-H_a), 3.24 (dd, $J = 13.6, 7.4$ Hz, 1H, PhCH₂-H_b) ppm.

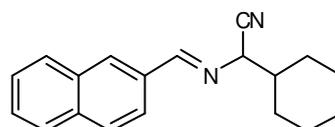
¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 163.3$ (C=N), 135.1 (Ph-C1), 135.1, 132.9, 132.5, 131.4, 129.9 (2C), 128.9, 128.7, 128.6 (2C) (teils überlagerte Signale), 127.9, 127.7, 127.5, 126.7, 123.53, 117.5 (CN), 60.1 (CCN), 40.8 (PhCH₂) ppm.

FD-MS: m/z (%) = 284.2 (100) [M]⁺.

2-[(2-Naphthylmethyl)-amino]-2-cyclohexylacetonitril (9g)

2-Amino-2-cyclohexylacetonitril **24c** (2.0 g, 14.5 mmol)

wurde in absol. Dichlormethan (5 mL) gelöst. 2-Naphthaldehyd (2.49 g, 15.9 mmol, 1.1 Äq.),



Magnesiumsulfat (5.2 g, 43.2 mmol, 3 Äq.) und Essigsäure (4.15 mL, 72.5 mmol, 5 Äq.) wurden eingetragen. Es wurde 6 Std. unter Argon-Atmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Das Magnesiumsulfat wurde abfiltriert und mit Dichlormethan gewaschen. Das Filtrat wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingengt. Das Rohprodukt (3.68 g) wurde aus Diethylether umkristallisiert. Es wurden farblose Kristalle (1.99 g, 7.20 mmol, 50%) erhalten. Aus der Mutterlauge konnten weitere farblose Kristalle (0.94 g, 3.40 mmol, 23%) isoliert werden.

Ausbeute: 2.93 g (10.6 mmol, 73%)

M [C₁₉H₂₀N₂]: 276.38 g/mol.

Farblose Kristalle $R_f = 0.72$ (Cyclohexan/ Ethylacetat 4:1)

Fp: 89 – 90°C

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2925$ (m), 2853 (m), 1646 (m), 1453 (w), 1343 (w), 1122 (w), 1014 (w), 974 (m), 890 (w), 869 (m), 835 (s), 750 (s), 484 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.62$ (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, CH=N), 8.13 (s, 1H, Naph-H1), 8.01 (dd, $J = 8.6, 1.6$ Hz, 1H, Naph), 7.95 – 7.91 (m, 1H, Naph), 7.90 – 7.85 (m, 2H, Naph), 7.60 – 7.51 (m, 2H, Naph), 4.57 (dd, $J = 5.6, 1.4$ Hz, 1H, HC-CN), 2.04 – 1.66 (m, 6H, Cyclohexyl), 1.39 – 1.15 (m, 5H, Cyclohexyl) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 162.9$ (CH=N), 135.3 (Cq), 133.2 (Cq), 133.0 (Cq), 131.5, 129.0, 128.9, 128.1, 127.9, 126.9, 123.9, 117.5 (CN), 64.6 (CHCN), 42.2 (Cyclohexyl-C1), 30.0, 28.9, 26.2, 26.1, 25.9 ppm.

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2$: C, 82.57%; H, 7.29%; N, 10.14%; gefunden: C, 82.53%; H, 7.29%; N, 9.86%.

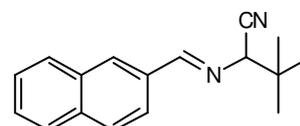
EI-MS: m/z (%) = 276 (100) $[\text{M}]^+$, 194 (98), 167 (96), 155 (43).

ESI-HRMS: berechnet für $[\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2+\text{H}]^+$: $m/z = 277.1705$, gefunden: 277.1707.

2-[(2-Naphthylmethyl)-amino]-3,3-dimethylbutannitril (**9h**)

2-Amino-3,3-dimethylbutannitril **24b** (62 mg, 0.55 mmol)

wurde in absol. Dichlormethan (1 mL) gelöst. 2-Naphthaldehyd (95 mg, 0.61 mmol, 1.1 Äq.), eine Spatelspitze



Magnesiumsulfat und 3 Tropfen Essigsäure wurden eingetragen. Es wurde 1.5 Std. unter Argon-Atmosphäre bei Raumtemperatur und anschließend 2 Std. bei 40°C und dann weitere 24 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit ges. NaHCO_3 -Lösung versetzt und dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingengt. Das Rohprodukt (130 mg) wurde aus Diethylether/ Petrolether umkristallisiert. Es wurden farblose Kristalle (28 mg, 0.11 mmol, 20%) erhalten. Die Mutterlauge wurde eingengt (95 mg).

Ausbeute: 28 mg (0.11 mmol, 20%)

M $[\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2]$: 250.34 g/mol.

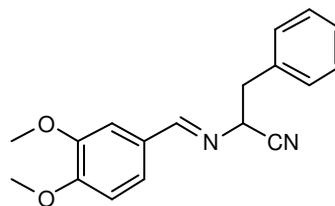
Farblose Kristalle $R_f = 0.78$ (Cyclohexan/ Ethylacetat 3:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.63$ (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, CH=N), 8.13 (s, 1H, Naph-H1), 8.05 (dd, $J = 8.6, 1.6$ Hz, 1H, Naph), 7.96 – 7.85 (m, 3H, Naph), 7.56 (mc, 2H, Naph), 4.38 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, CH), 1.18 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 162.9$ (CH=N), 135.1 (Cq), 132.9 (Cq), 132.8 (Cq), 131.4, 128.8, 127.9, 127.6, 126.7, 123.6, 117.2 (CN), 69.1 (CHCN), 36.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.4 (3C, $(\text{CH}_3)_3$) ppm.

2-(3,4-Dimethoxybenzylidenamino)-3-phenyl-propionitril (9i)^[64, 73, 100]

Zu einer Lösung aus Veratrumaldehyd (2.81 g, 16.93 mmol) und 2-Amino-3-phenylpropionitril **24d** (2.5 g, 17.10 mmol) in absolutem Dichlormethan (30 mL) wurden



Magnesiumsulfat (2.04 g, 16.93 mmol) und 5 Tropfen Essigsäure gegeben. Es wurde 24 Std. unter Argon-Atmosphäre gerührt. Das Magnesiumsulfat wurde abfiltriert und das Filtrat wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (40 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingengt. Das gelbe ölige Rohprodukt (4.81 g) wurde in Diethylether (7 mL) gelöst und mit Cyclohexan versetzt, wobei das Produkt nach Animpfen und Kratzen mit dem Spatel ausfiel. Das Produkt wurde abgesaugt und mit wenig Cyclohexan gewaschen. Es wurden farblose Kristalle (3.54 g, 12.0 mmol, 71%) erhalten. Aus der Mutterlauge wurden weitere, jedoch leicht gelbliche Kristalle (0.66 g, 2.25 mmol, 13%) gewonnen.

Ausbeute: 4.2 g (14.3 mmol, 84%) (Lit.: 66%)^[73]

M [C₁₈H₁₈N₂O₂]: 294.35 g/mol.

Farblose Kristalle R_f = 0.18 (Petrolether/Ethylacetat 4:1)

Fp: 79.5 – 80°C (Lit. Fp: 80 – 81°C)^[64]

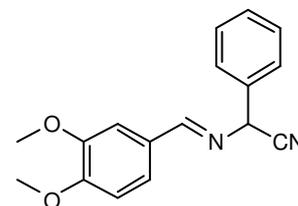
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.21 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, N=CH), 7.41 (d, *J* = 1.8 Hz, Ar-H₂), 7.33 – 7.23 (m, 5H, Ph), 7.18 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H, Ar-H₆), 6.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, Ar-H₅), 4.81 (ddd, *J* = 7.6, 6.0, 1.4 Hz, 1H, CH), 3.96 (s, 3H, OCH₃), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 3.32 (dd, *J* = 13.6, 6.0 Hz, 1H, PhCH₂-H_a), 3.17 (dd, *J* = 13.6, 7.7 Hz, 1H, PhCH₂-H_b) ppm.

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 162.6 (HC=N), 152.3, 149.3 (Ar-C₃, Ar-C₄), 135.2 (Ph-C₁), 129.8 (2C, Ph), 128.6 (2C, Ph), 128.1 (Ar-C₁), 127.4 (Ph-C₄), 124.0 (Ar-C₂), 117.7 (CN), 110.5, 109.1 (Ar-C₅, Ar-C₆), 60.0 (CH), 55.9 (2C, OCH₃), 41.0 (PhCH₂) ppm.

FD-MS: *m/z* (%) = 295.3 (100) [M+H]⁺.

(3,4-Dimethoxybenzylidenamino)-phenylacetonitril (9j)^[64]

Zu einer Lösung aus Aminophenylacetonitril **24f** (3.5 g, 26 mmol) in absolutem Dichlormethan (50 mL) wurden Veratrumaldehyd (4.84 g, 29 mmol), Essigsäure (0.2 mL) und



Magnesiumsulfat (3.5 g, 29 mmol) gegeben. Es wurde 8 Std. unter Argon-Atmosphäre zum Rückfluss erhitzt und anschließend 24 Std. bei 4°C gelagert. Das Magnesiumsulfat wurde abfiltriert und das Filtrat wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (40 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingengt. Das Rohprodukt wurde aus Diethylether/ Petrolether umkristallisiert. Es wurden gelbe Kristalle (4.62 g, 16.5 mmol, 63%) erhalten.

Ausbeute: 4.62 g (16.5 mmol, 63%) (Lit.: 62%)^[100]

M [C₁₇H₁₆N₂O₂]: 280.32 g/mol.

Gelbe Kristalle $R_f = 0.56$ (Cyclohexan/Ethylacetat 4:1)

Fp: 95 – 96°C (Lit. Fp: 95 – 96°C)^[64]

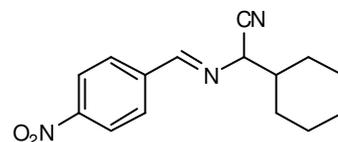
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.52$ (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, N=CH), 7.50 – 7.34 (m, 5H, Ph, Ar-H₂), 7.28 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H, Ar-H₆), 6.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, Ar-H₅), 5.75 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, CH), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 3.92 (s, 3H, OCH₃) ppm.

¹³C-NMR, DEPT (75.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 162.6$ (HC=N), 152.3, 149.3 (Ar-C₃, Ar-C₄), 134.9 (Ph-C₁), 129.1 (2C, Ph), 127.3 (2C, Ph), 128.9 (Ph-C₄), 127.9 (Ar-C₁), 124.4 (Ar-C₂), 117.7 (CN), 110.5, 109.1 (Ar-C₅, Ar-C₆), 61.6 (CH), 55.9 (2C, OCH₃) ppm.

Elementaranalyse berechnet für C₁₇H₁₆N₂O₂: C, 72.84%; H, 5.75 %; N, 9.99%; gefunden: C, 73.01%; H, 5.82%; N, 9.99%.

2-Cyclohexyl-2-(4-nitrobenzylidenamino)-acetonitril (9k)

Zu einer Lösung aus 2-Amino-2-cyclohexylacetonitril **24c** (2g, 14.5 mmol) in absolutem Dichlormethan (5 mL) wurden 4-Nitrobenzaldehyd (2.2 g, 14.6 mmol),



Magnesiumsulfat (5.24 g, 43.5 mmol) und 5 Tropfen Essigsäure unter Rühren zugegeben. Es wurde 6 Std. unter Argon-Atmosphäre gerührt. Das Magnesiumsulfat wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde einmal mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und i. Vak. eingengt. Umkristallisation aus Diethylether lieferten farblose Kristalle (3.26 g, 12.0 mmol, 83%). Aus der Mutterlauge wurden weitere farblose Kristalle (0.29 g, 1.1 mmol, 7%) erhalten.

Ausbeute: 3.55 g (13.1 mmol, 90 %)

M [C₁₅H₁₇N₃O₂]: 271.31 g/mol

Farblose Kristalle $R_f = 0.70$ (Cyclohexan/ Ethylacetat 2:1)

Fp: 76 – 77 °C

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2929$ (m), 1650 (m), 1522 (s), 1345 (s), 1292 (m), 1012 (m), 850 (s), 827 (m), 745 (m), 676 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.56$ (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, HC=N), 8.30 (AA'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2H, Ar-H_{3,5}), 7.97 (BB'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2H, Ar-H_{2,6}), 4.60 (dd, $J = 5.5, 1.7$ Hz, 1H, CH), 2.07 – 1.66 (m, 6H, Cyclohexyl), 1.39 – 1.12 (m, 5H, Cyclohexyl) ppm.

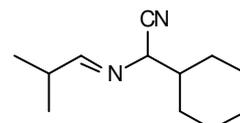
¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 160.5$ (HC=N), 149.8 (Ar-C₄), 140.5 (Ar-C₁), 129.6 (2C, Ar-C_{2,6}) 124.2 (2C, Ar-C_{3,5}), 116.8 (CN), 64.5 (CH), 42.1 (Cyclohexyl-C₁), 30.0, 28.8, 26.1, 25.99, 25.9 (Cyclohexyl).

Elementaranalyse berechnet für C₁₅H₁₇N₃O₂: C, 66.40%; H, 6.32 %; N, 15.49%; gefunden: C, 66.39%; H, 6.42%; N, 15.39%.

EI-MS: m/z (%) = 271 (8) [M]⁺, 189 (100), 83 (34), 55 (49).

2-Cyclohexyl-2-(2-methylpropylidenamino)-acetonitril (9l)

Zu einer Lösung aus 2-Amino-2-cyclohexylacetonitril **24c** (1.02 g, 7.38 mmol) in absolutem Dichlormethan (2.5 mL) wurden Magnesiumsulfat (1.3 g, 10.8 mmol), Isobutyraldehyd (727 μ L,



7.96 mmol) und 5 Tropfen Essigsäure unter Rühren zugegeben. Dabei erwärmte sich das Reaktionsgemisch leicht. Es wurde 23 Std. unter Argon-Atmosphäre gerührt. Das Magnesiumsulfat wurde abfiltriert und mehrmals mit Dichlormethan gewaschen. Das Filtrat und die Waschlösungen wurden vereinigt und einmal mit ges. NaHCO₃-Lösung

(20 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und i. Vak. eingengt. Es wurde ein leicht gelbliches Öl (1.32 g, 6.86 mmol, 93%) erhalten, das für weitere Umsetzung ausreichend rein war.

Ausbeute: 1.32 g (6.86 mmol, 93 %)

M [C₁₂H₂₀N₂]: 192.30 g/mol

Leicht gelbliches Öl $R_f = 0.47$ (Petrolether/ Ethylacetat 5:1), KMnO₄-Tauchbad

IR (Film auf NaCl): $\tilde{\nu} = 2966$ (s), 2932 (s), 2856 (s), 2242 (w, CN), 1667 (s), 1466 (m), 1452 (s), 1391 (m), 1370 (m), 892 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.76$ (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, HC=N), 4.28 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, HC-CN), 2.53 (mc, 1H, CH(CH₃)₂), 1.94 – 1.60 (m, 6H, Cyclohexyl), 1.44 – 1.04 (m, 11H, darin enthalten: 1.11 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H, 2x CH₃)) ppm.

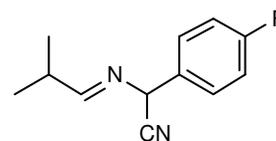
¹³C-NMR, DEPT (75.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 172.2$ (HC=N), 117.3 (CN), 64.1 (CH), 41.3 (Cyclohexyl-C1), 34.2 (CH(CH₃)₂), 29.6, 28.2, 26.0, 25.8, 25.6 (Cyclohexyl), 19.1, 19.0 (2x CH₃) ppm.

ESI-MS: m/z (%) = 193.12 (100) [M+H]⁺, 166.14 (67) [M-CN]⁺.

ESI-HRMS: berechnet für [C₁₂H₂₀N₂+H]⁺: $m/z = 193.1705$, gefunden: 193.1713.

2-(4-Fluorphenyl)-2-(2-methylpropylidenamino)-acetonitril (9m)

Zu einer Lösung aus 2-Amino-2-(4-fluorphenyl)-acetonitril **24g** (2 g, 13.32 mmol) in absolutem Dichlormethan (5 mL) wurden Magnesiumsulfat (2.4 g, 20.0 mmol, 1.5 Äq.), Isobutyraldehyd



(1337 μ L, 14.65 mmol, 1.1 Äq.) und 10 Tropfen Essigsäure unter Rühren zugegeben. Dabei erwärmte sich das Reaktionsgemisch leicht. Es wurde 17 Std. unter Argon-Atmosphäre gerührt. Da die Umsetzung nicht vollständig war, wurden weitere 12 Tropfen Essigsäure hinzugesetzt und 4 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurden nochmals 12 Tropfen Essigsäure eingetragen, 4 Std. gekocht und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Magnesiumsulfat wurde abfiltriert und mehrmals mit Dichlormethan gewaschen. Das Filtrat und die Waschlösungen wurden vereinigt, einmal mit ges. NaHCO₃-Lösung (20 mL) und einmal mit ges. NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und i. Vak.

eingengt. Es wurde ein hellgelbes Öl (2.15 g, 10.5 mmol, 79%) erhalten, das für weitere Umsetzung ausreichend rein war.

Ausbeute: 2.15 g (10.5 mmol, 79%)

$M [C_{12}H_{13}FN_2]$: 204.24 g/mol

Hellgelbes Öl $R_f = 0.69$ (Petrolether/ Ethylacetat 2:1)

IR (Film auf NaCl): $\tilde{\nu} = 2970$ (s), 2933 (m), 2875 (m), 2244 (w, CN), 1662 (s), 1606 (s), 1510 (s), 1468 (m), 1234 (s), 1160 (m), 837 (s) cm^{-1} .

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.97$ (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H, HC=N), 7.42 – 7.36 (m, 2H, Ar-H_{2,6}), 7.14 – 7.06 (m, 2H, Ar-H_{3,5}), 5.52 (bs, 1H, HC-CN), 2.60 (mc, 1H, $CH(CH_3)_2$), 1.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H, 2x CH_3) ppm.

^{13}C -NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 172.9$ (HC=N), 161.1 (d, $^1J_{C-F} = 248.4$ Hz, 1C, Ar-C₄), 130.7 (d, $^4J_{C-F} = 3.3$ Hz, 1C, Ar-C₁), 128.9 (d, $^3J_{C-F} = 8.5$ Hz, 2C, Ar-C_{2,6}), 116.8 (CN), 115.7 (d, $^2J_{C-F} = 22.0$ Hz, 2C, Ar-C_{3,5}), 60.8 (CH), 34.3 ($CH(CH_3)_2$), 18.9 (2C, 2x CH_3) ppm.

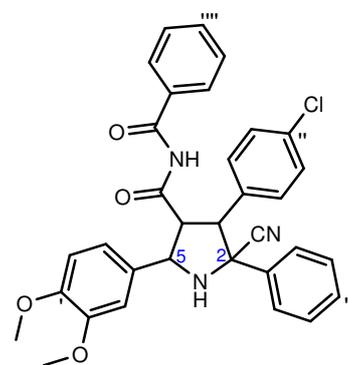
Elementaranalyse berechnet für $C_{12}H_{13}FN_2$: C, 70.57%; H, 6.42%; N, 13.72%; gefunden: C, 70.21%; H, 6.49%; N, 13.45%.

FD-MS: m/z (%) = 256.1 (100), 204.2 (90) $[M]^+$.

5.3 Experimente zur enantioselektiven Darstellung von Pyrrolidinen

Synthese von 46

Unter Argon-Atmosphäre wurde (*S,S*)-[(Salen)Al]₂O (116 mg, 0.10 mmol, 0.05 Äq.), das Imin **9j** (500 mg, 2.400 mmol, 1.2 Äq.) und **45** (571.5 mg, 2.000 mmol, 1.0 Äq.) in abs. THF (7.3 mL) gelöst. Zu dieser Lösung wurde *t*-Butanol (228.1 μ L, 2.400 mmol, 1.2 Äq.) zugesetzt. Es wurde 23 Std. bei Raumtemperatur gerührt und es fiel ein farbloser Feststoff aus. Dieser wurde abgesaugt, mit



Petrolether gewaschen und i. Vak. getrocknet (245.9 mg, 0.434 mmol, 22%). Das Filtrat wurde mit ges. $NaHCO_3$ -Lösung (25 mL) versetzt. Die org. Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde zweimal mit Ethylacetat (je 25 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel i. Vak.

entfernt. Es wurde ein gelber Schaum erhalten, der neben **46** das HCN-Eliminierungsprodukt **47** sowie beide Edukte enthielt.

Ausbeute: 245.9 mg (0.434 mmol, 22%).

M [$C_{33}H_{28}ClN_3O_4$]: 566.05 g/mol

Farbloser Feststoff $R_f = 0.39$ (Petrolether/ Ethylacetat 2 : 1)

$[a]_D^{25} = -0.66^\circ$ [$c = 0.85$, DMSO- d_6]

Fp: 210 – 212°C

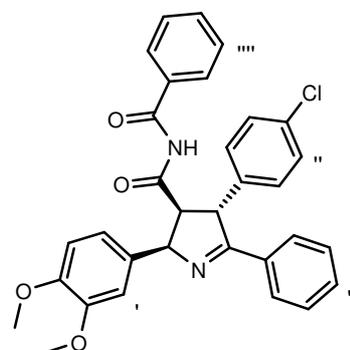
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 1733$ (s), 1517 (m), 1506 (m), 1488 (s), 1257 (m), 1148 (s), 1129 (m), 1025 (m), 807 (m), 716 (s), 698 (m) cm^{-1} .

1H -NMR, COSY, HMBC (500 MHz, 125.8 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10.76$ (bs, 1H, NH), 7.62 – 7.55 (m, 3H, Ph), 7.55 – 7.50 (m, 2H, Ph), 7.49 – 7.40 (m, 5H, Ph), 7.36 (pseudo-d, $J_{app} \approx 8.1$ Hz, 2H, H3'',5''), 7.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H6'), 7.06 (s, 1H, H2'), 7.01 (pseudo-d, $J_{app} \approx 8.1$ Hz, 2H, H2'',6''), 6.88 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H5'), 5.11 (dd, $J = 10.1, 3.8$ Hz, 1H, H5), 5.03 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, H1), 4.85 (bs, 1H, H4), 4.01 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H3), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.59 (s, 3H, OCH₃) ppm.

^{13}C -NMR (125.8 MHz, 500 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 170.7$ (C=O), 166.2 (PhC=O), 148.3, 148.1 (C3'/C4'), 137.1 (C1'''), 133.5 (C1''), 132.9 (C1'), 132.8 (C4''), 132.7 (C1''''), 132.7, 130.3 (2C, C2'',6''), 129.0, 128.6 (2C), 128.3 (2C), 128.2 (2C), 128.1 (2C), 126.0 (2C), 120.5 (C6'), 119.8 (CN), 112.1 (C2') 111.4 (C5'), 69.3 (C2), 60.0 (C5), 57.8 (C3), 55.5 (OCH₃), 55.1 (OCH₃), 53.7 (C4) ppm.

FAB-MS: m/z (%) = 571.4 (100), 569.4 (30), 566.2 (10) $[M]^+$.

In Lösung wandelte sich das offenkettige Produkt **46** unter Abspaltung von HCN in das ringgeschlossene Produkt **47** um. Die in DMSO- d_6 gelöste Substanz (24.3 mg) wurde mit Wasser (10 mL) versetzt. Die wässrige Phase wurde einmal mit CH₂Cl₂ (5 mL) und zweimal mit Ethylacetat (je 5 mL) extrahiert. Nach Waschen der vereinigten organischen Phasen mit Wasser wurde getrocknet



(Na₂SO₄) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das erhaltene gelbe Harz (18.5 mg) wurde aus Ethanol umkristallisiert. Durch Kristallstrukturanalyse wurde die relative Konfiguration bestimmt (siehe Anhang 8.1).

M [C₃₂H₂₇ClN₂O₄]: 539.02 g/mol

Gelbliche Kristalle $R_f = 0.15$ (Petrolether/ Ethylacetat 2 : 1)

Fp: 86 – 88°C

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 1683$ (m), 1513 (m), 1488 (m), 1463 (m), 1255 (s), 1225 (s), 1141 (s), 1024 (s), 1014 (m), 712 (s), 695 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR, COSY, HMBC (400 MHz, 100.6 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 10.70$ (bs, 1H, NH), 7.85 – 7.79 (m, 2H, C2,6'''), 7.60 – 7.48 (m, 3H, H2''',6'', H4'''), 7.45 – 7.34 (m, 7H, H3'',5'', H3''',5''', H3''''',5''''', H4'''''), 7.32 – 7.27 (m, 2H, H2'',6''), 6.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H5'), 6.74 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H2'), 6.67 (dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 1H, H6'), 5.93 (dd, $J = 8.8, 1.4$ Hz, 1H, H5), 5.40 (dd, $J = 4.9, 1.5$ Hz, 1H, H3), 4.32 (mc, 1H, H4), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 3.52 (s, 3H, OCH₃) ppm.

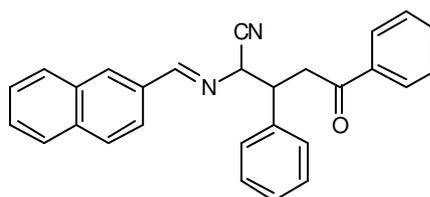
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, 400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 172.9$ (PhC=O), 172.0 (C=O), 166.3 (C=N), 148.2 (C3'/ C4'), 148.1 (C3'/ C4'), 139.9 (C1''), 133.1 (C1'''), 132.8 (C1'''''), 132.6 (C4'''), 131.6 (C4''), 130.9 (C1'), 130.6 (C4'''''), 129.8 (2C, C2'',6''), 129.0 (2C, C3'',5''), 128.5 (2C, C2''''',6'''' / C3''''',5'''''), 128.4 (2C, C2''''',6'''' / C3''''',5'''''), 128.2 (2C, C2''',6''' / C3''',5'''), 128.1 (2C, C2''',6''' / C3''',5'''), 119.8 (C6'), 111.7 (C2'), 111.5 (C5'), 76.3 (C5), 60.5 (C4), 55.5 (2C, 2 x OCH₃), 55.1 (C3) ppm.

FAB-MS: m/z (%) = 539.2 (100) [M+H]⁺.

FAB-HRMS: berechnet für [C₃₂H₂₇ClN₂O₄+H]⁺: $m/z = 539.1738$, gefunden: 539.1755.

2-(2-Naphthylmethylamino)-5-oxo-3,5-diphenylpentannitril (37)

Unter Argon-Atmosphäre wurden **9b** (250 mg, 1.29 mmol) und Chalcon (268.1 mg, 1.29 mmol) in abs. CH₂Cl₂ (20 mL) gelöst. Zu dieser Lösung wurde TMG (161.1 μ L, 1.29 mmol) gegeben. Es wurde 2



Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit ges. NaHCO₃-Lösung (20 mL) versetzt. Die org. Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase

zweimal mit Diethylether (je 15 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Es wurde ein gelbes Harz (502.5 mg, 1.25 mmol, 97%) erhalten.

Ausbeute: 502.5 mg (1.25 mmol, 97%)

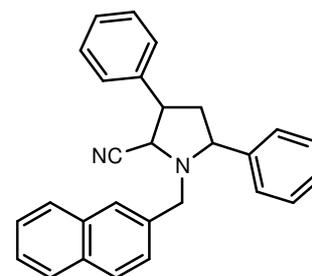
M [$\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$]: 402.49 g/mol

Gelbes Harz $R_f = 0.30$ (Petrolether/ Ethylacetat 3 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, 100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.04 - 7.76$ (m, 7H), 7.60 – 7.20 (m, 10H), 5.16 (mc, 1H, CHCN), 4.20 – 4.05 (m, 1H, CHPh), 3.87 (dd, $J = 17.6, 7.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ha}$), 3.59 (ddd, $J = 17.6, 6.6, 2.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Hb}$) ppm.

1-(2-Naphthylmethyl)-3,5-diphenylpyrrolidin-2-carbonitril (39)

Unter Argon-Atmosphäre wurden **9b** (250 mg, 1.29 mmol) und Chalcon (268.1 mg, 1.29 mmol) in abs. THF (20 mL) gelöst. Zu dieser Lösung wurde TMG (161 μL , 1.29 mmol) gegeben. Es wurde 3 Std. bei Raumtemperatur gerührt (DC: vollständige Umsetzung). Zur gelben Reaktionslösung wurde NaCNBH_3 (323.5 mg, 5.15 mmol, 4 Äq.) und eine Mischung aus Ethanol (4.53 mL, 77 mmol, 60 Äq.) und Essigsäure (442 μL , 7.72 mmol, 6 Äq.) gegeben. Nach Zugabe von 1N NaOH (25 mL) und Abtrennen der org. Phase wurde zweimal mit Ethylacetat (je 25 mL) extrahiert. Die org. Phasen wurden vereinigt, einmal mit 1N HCl (25 mL), einmal mit Wasser (25 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und i. Vak. eingengt. Es wurde ein gelber Feststoff (481.5 mg) erhalten. Beim Versuch den Feststoff zu lösen (Ether, Methanol) konnte das Material nicht vollständig in Lösung gebracht werden. Die unlöslichen Bestandteile (74.4 mg) wurden abgesaugt und i. Vak. getrocknet. Um das Hydrochlorid des Pyrrolidins (**38**) auszufällen, wurde das Filtrat mit etherischer HCl-Lösung versetzt. Das Hydrochlorid fiel trotz Kühlen mit flüssigem Stickstoff nicht aus. Der Ansatz wurde wiederholt.



Ausbeute: 74.4 mg (0.19 mmol, 15%)

M [$\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_2$]: 388.50 g/mol

Farbloses Pulver $R_f = 0.49$ (Petrolether/ Ethylacetat 3 : 1)

Fp: 168 – 169°C

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 1130 (m), 1107 (w), 821 (m), 755 (m), 702 (s), 495 (w), 485 (w), 475 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.87 – 7.78 (m, 3H), 7.70 (s, 1H, Naph-H1), 7.65 – 7.59 (m, 2H), 7.52 – 7.28 (m, 11H), 4.17 (d, J = 14.2 Hz, 1H, Naph CH_2 -Ha), 4.10 – 4.03 (m, 2H, H2, H5), 3.91 (d, J = 14.2 Hz, 1H, Naph CH_2 -Hb), 3.58 (ddd, J = 11.3, 8.6, 6.8 Hz, 1H, H3), 2.57 (td, J = 12.5, 6.2 Hz, 1H, H4a), 2.31 (td, J = 12.5, 11.3 Hz, 1H, H4b) ppm.

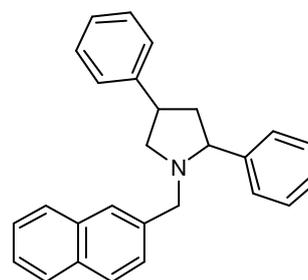
$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 141.3 (Cq), 138.2 (Cq), 133.3 (Cq), 133.2 (Cq), 132.9 (Cq), 128.8 (2C), 128.6 (2C), 128.2, 128.1, 128.0 (2C), 127.8, 127.8, 127.7 (2C), 127.5 (2C), 127.4, 126.2, 125.9, 118.6 (CN), 67.6, 58.6, 55.2, 45.9, 41.7 ppm.

FAB-MS: m/z (%) = 389.2 (17) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 362.2 (49) $[\text{M}-\text{HCN}]^+$.

FAB-HRMS: berechnet für $[\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_2+\text{H}]^+$: m/z = 389.2018, gefunden: 389.2012.

1-(2-Naphthylmethyl)-2,4-diphenylpyrrolidin (38)

Unter Argon-Atmosphäre wurden **9b** (233.1 mg, 1.20 mmol) und Chalcon (249.9 mg, 1.20 mmol) in abs. THF (18.6 mL) gelöst. Zu dieser Lösung wurde TMG (150.3 μL , 1.20 mmol) gegeben. Es wurde 5 Std. bei Raumtemperatur gerührt (DC: vollständige Umsetzung). Zur gelben Reaktionslösung wurde NaCNBH_3 (302 mg, 4.80 mmol, 4 Äq.) und eine Mischung aus Ethanol (4.2 mL, 72 mmol, 60 Äq.) und Essigsäure (412 μL , 7.20 mmol, 6 Äq.) gegeben. Es wurde 15 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Um eine vollständige Reduktion zu erreichen, wurden weitere 2 Äq. NaCNBH_3 (150 mg, 2.40 mmol) zugesetzt, 7 Std. auf 60°C erhitzt und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Zerstörung der Borkomplexe wurde gesättigte Zitronensäurelösung (10 mL) eingetragen. Es wurde 48 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 4N NaOH (60 mL) und Abtrennen der org. Phase wurde dreimal mit Ethylacetat (je 30 mL) extrahiert. Die org. Phasen wurden vereinigt, einmal mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und i. Vak. eingengt. Ein Teil (485.1 mg) des Rohproduktes (494.2 mg) wurde durch Flash-Chromatographie gereinigt. Es wurde ein Diastereomer eines farblosen, zähen Öls (322.2 mg, 0.886 mmol, 75%), das später auskristallisierte, isoliert.



Ausbeute: 322.2 mg (0.886 mmol, 75%)

M [C₂₇H₂₅N]: 363.49 g/mol

Farbloser Feststoff $R_f = 0.61$ (Petrolether/ Ethylacetat 3 : 1)

Fp: 86 – 88°C

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 1491$ (m), 1453 (m), 1133 (m), 1116 (m), 907 (w), 810 (m), 755 (m), 743 (m), 699 (s), 528 (m), 475 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.84 - 7.77$ (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.63 – 7.58 (m, 2H), 7.53 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H, Naph-H3), 7.47 – 7.34 (m, 6H), 7.32 – 7.24 (m, 3H), 7.19 – 7.13 (m, 1H), 4.09 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, NaphCH₂-Ha), 3.66 (dd, $J = 10.2, 6.3$ Hz, 1H, H2), 3.36 (ddd, $J = 17.4, 8.8, 3.5$ Hz, 1H, H4), 3.24 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, NaphCH₂-Hb), 3.18 (dd, $J = 9.8, 3.5$ Hz, 1H, H5a), 2.78 (pseudo-t, $J_{app} = 9.5$ Hz, 1H, H3a), 2.71 (ddd, $J = 12.8, 8.9, 6.3$ Hz, 1H, H5b), 1.93 (ddd, $J = 12.7, 10.2, 8.0$ Hz, 1H, H3b) ppm.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 147.4$ (Cq), 142.9 (Cq), 137.4 (Cq), 133.3 (Cq), 132.6 (Cq), 128.5 (2C), 128.4 (2C), 127.7, 127.6 (2C), 127.6, 127.5, 127.3, 127.1 (2C), 127.0, 126.7, 125.8, 125.8, 125.3, 70.7 (C2), 61.0 (C5), 58.2 (NaphCH₂), 46.0 (C3), 41.5 (C4) ppm.

FAB-MS: m/z (%) = 364.2 (100) [M+H]⁺.

FAB-HRMS: berechnet für [C₂₇H₂₅N+H]⁺: $m/z = 364.2065$, gefunden: 364.2057.

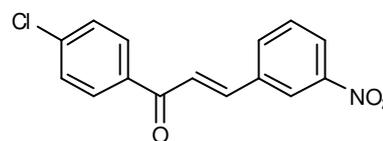
Die Synthese von **41** wurde von Dr. Nino Meyer im Rahmen seiner Dissertation optimiert und bereits veröffentlicht.^[64, 100]

5.4 Pyrrole aus α -Aminonitrilen und α,β -ungesättigten Ketonen

5.4.1 Synthese der α,β -ungesättigten Ketone

trans-4-Chlor-3'-nitrochalcon (18d)

Hergestellt nach einer allgemeinen Vorschrift für Aldolreaktionen:^[125] Unter Argonatmosphäre wurden 4-



Chloracetophenon (4.52 mL, 34.8 mmol) und 3-Nitrobenzaldehyd (5.3 g, 34.8 mmol) in

Methanol (6 mL) gelöst. Zu dieser Lösung wurde eine 15%ige wässrige KOH-Lösung (0.7 mL) getropft. Dabei fiel ein orangefarbener Niederschlag aus. Es wurde 90 min. bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Essigsäure neutralisiert. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Das Rohprodukt (9.42 g) wurde aus siedendem Ethanol umkristallisiert. Nach dem Trocknen wurde ein leicht gelbliches Pulver (8.23 g, 28.6 mmol, 82%) erhalten.

Ausbeute: 8.23 g (28.6 mmol, 82%)

M [C₁₅H₁₀ClNO₃]: 287.70 g/mol

Leicht gelbliches Pulver $R_f = 0.35$ (Cyclohexan/ Ethylacetat 5:1)

Fp: 143–145°C

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1667$ (s), 1608 (s), 1588 (m), 1570 (m), 1523 (s), 1352 (s), 1335 (m), 1291 (m), 1214 (m), 1089 (m), 1010 (m), 826 (m), 801 (m), 742 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.52$ (s, 1H, Ar-H2'), 8.20 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, Ar-H4'), 8.00 (AA'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2H, Ar-H2'',6''), 7.92 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, Ar-H6'), 7.85 (d, $J_{trans} = 15.7$ Hz, 1H, =CH), 7.66 – 7.59 (m, 2H, Ar-H5', =CH), 7.51 (BB'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2H, Ar-H3'',5'') ppm.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 188.3$ (C=O), 148.8 (C3'), 142.1 (CH=), 139.8, 136.5, 135.9, 134.3, 130.1, 130.2 (2C), 129.1 (2C), 124.8, 124.1, 122.3 (OCCH=) ppm.

Elementaranalyse: berechnet für C₁₅H₁₀ClNO₃: C, 62.62%; H, 3.50%; N, 4.87%. Gefunden: C, 62.51%; H, 3.59%; N, 4.73%.

EI-MS: m/z (%) = 287 (43) [M]⁺, 252 (74) [M – Cl]⁺, 240 (13), 176 (38) [M – 4-Cl-C₆H₄]⁺, 139 (100) [4-Cl-C₆H₄CO]⁺, 111 (68) [4-Cl-C₆H₄]⁺, 75 (31).

5.4.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Pyrrole (61a–m)

Synthese der Vorstufe

In einem ausgeheizten Kolben mit Septum wurde unter Argon-Atmosphäre abs. Dichlormethan (5 mL) vorgelegt und auf 0°C abgekühlt. In zwei separaten, ebenfalls ausgeheizten Gefäßen wurden das α -Aminonitril (1.2 mmol) und die ungesättigte Carbonylverbindung (1.44 mmol, 1.2 Äq.) unter Argon-Atmosphäre vorgelegt und jeweils in Dichlormethan (2.5 mL) gelöst. Wurden α -Aminonitrilhydrochloride

eingesetzt, wurden diese suspendiert. Durch Zusatz von Triethylamin (232 μL) wurden in diesen Fällen die Amine in Freiheit gesetzt und lösten sich. Zum auf 0°C abgekühlten Dichlormethan wurden zunächst eine 1 molare TiCl_4 -Lösung in Dichlormethan (1.2 mmol, 1 Äq.) und anschließend Triethylamin (732 μL , 5.282 mmol, 4.4 Äq.) eingetragen. Dabei wurde die Lösung braun bis dunkelbraun. Wurde bereits Triethylamin zur Freisetzung der Amine aus den Hydrochloriden verwendet, reduzierte sich dessen Menge auf 500 μL . Innerhalb von einer Minute wurden beide Eduktlösungen gleichzeitig mittels Einmalspritzen zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde zunächst bei 0°C gerührt. Je nach Umsatz (DC-Kontrolle) wurde anschließend bei Raumtemperatur gerührt oder direkt aufgearbeitet. Dazu wurde Wasser eingetragen, wobei ein schleimiger Niederschlag ausfiel, und zunächst 10-20 min gerührt. Es wurde viermal mit je 15 mL Dichlormethan extrahiert. Störend machte sich dabei der Niederschlag (anorganische Titanverbindungen) bemerkbar, der die Phasentrennung erschwerte. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (20 mL), einmal mit Wasser (20 mL) und einmal mit gesättigter NaCl -Lösung (20 mL) gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4 wurde das Lösemittel i. Vak. entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde entweder chromatographisch gereinigt oder direkt zum Pyrrol umgesetzt.

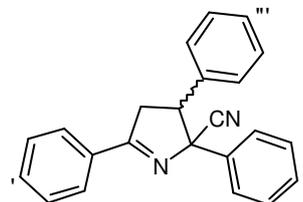
- Pyrrolsynthese

In einem mit Argon geflutetem Mikrowellengefäß wurde das Produkt der 1. Stufe in DMF (100 μL pro 10 mg Substanz) gelöst und mit Kalium-*tert*-butanolat (1.1 Äq.) versetzt. Hierbei kam es zu einer intensiven Färbung der Lösung. Es wurde 3 min auf 100°C durch Bestrahlung mit Mikrowellen erhitzt (CEM Discover, Luftkühlung, IR-Temperaturkontrolle, maximale Leistung 150 W). Nach Druckausgleich wurde die Mischung mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (5 – 10 mL) versetzt und viermal mit Ethylacetat (je 5 – 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit Wasser (10 – 20 mL) und einmal mit gesättigter NaCl -Lösung (10 – 20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und i. Vak. eingengt. Die Rohprodukte wurden durch Chromatographie über Kieselgel gereinigt. Die dabei verwendeten Laufmittel sind in den einzelnen Versuchsvorschriften angegeben.

2,3,5-Triphenyl-1*H*-pyrrol (61a)

Stufe 1: 2,3,5-Triphenyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-2-carbonitril (60a)

In einem kleinerem Maßstab hergestellt analog der allgemeinen Synthesevorschrift aus Chalcon (150.8 mg, 0.724 mmol), **24e** (148.8 mg, 0.882 mmol), 1 molarer TiCl₄-Lösung in Dichlormethan (0.72 mL, 0.72 mmol) und



Triethylamin (439 μ L, 3.169 mmol, 4.4 Äq.) in CH₂Cl₂. Es wurde 30 min bei 0°C und 3.5 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Die Kontrolle per Dünnschichtchromatographie zeigte vollständigen Umsatz für das Chalcon und ließ bereits Spuren von Pyrrol **61a** erkennen. Nach der Aufarbeitung wurden 228.8 mg (98%) eines braunen Harzes erhalten, das ohne weitere Aufreinigung zum Pyrrol umgesetzt wurde.

In einem weiteren Versuch wurden Chalcon (250.3 mg, 1.20 mmol), **24e** (243.4 mg, 1.44 mmol, 1.2 Äq.), 1 molare TiCl₄-Lösung in Dichlormethan (0.72 mL, 0.72 mmol) und *N*-Methylmorpholin (582 μ L, 5.28 mmol, 4.4 Äq.) an Stelle von Triethylamin in CH₂Cl₂ umgesetzt. Es wurde eine Stunde bei 0°C und 22 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Trotz der unvollständigen Umsetzung für das Chalcon (DC-Kontrolle) wurde das dunkelbraune Reaktionsgemisch aufgearbeitet. Eine Portion (253.0 mg) des Rohproduktes (356.5 mg) wurde säulenchromatographisch (Toluol) gereinigt. Es wurde nicht umgesetztes Chalcon (53.3 mg, 0.256 mmol, 30%) und ein Diastereomergemisch des Produktes **60a** im Verhältnis 1.7 : 1 in Form eines braunen Harzes (87.1 mg, 0.270 mmol, 32%) erhalten. Die relative Konfiguration konnte mittels NOESY nicht zweifelsfrei bestimmt werden.

M [C₂₃H₁₈N₂]: 322.40 g/mol

Braunes Harz R_f: 0.38 (Petrolether/Ethylacetat 5:1)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2240 (vw, CN), 1605 (m), 1573 (m), 1494 (m), 1448 (m), 1343 (m), 1025 (m), 758 (s), 732 (m), 690 (s) cm⁻¹.

Hauptdiastereomer:

¹H-NMR, COSY, HMBC (400 MHz, 100.6 MHz, CDCl₃): δ = 8.10 – 8.07 (m, 2H, H2',6'), 7.62 – 7.49 (m, 3H, H3',5', H4'), 7.17 – 7.04 (m, 6H, H3'',5'', H4'', H3''',5''', H4'''), 7.00 – 6.94 (m, 2H, H2'',6''), 6.84 – 6.79 (m, 2H, H2''',6'''), 4.38

(t, $J = 8.4$ Hz, CH), 3.67 – 3.59 (m, 1H, CH₂-H_a), 3.39 (dd, $J = 17.1, 8.4$ Hz, CH₂-H_b) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, 400 MHz, CDCl₃): $\delta = 178.4$ (C5), 136.3 (C1'''), 134.3 (C1''), 132.9 (C1'), 132.5 (C4'), 129.1 (2C, C3',5'), 128.7 (2C, C2',6'), 128.5 (C4''), 128.4 (2C, C2''',6'''), 128.4 (2C, C3'',5'' / C3''',5'''), 128.3 (2C, C3'',5'' / C3''',5'''), 127.8 (C4'''), 126.7 (2C, C2'',6''), 121.8 (CN), 79.7 (C2), 56.2 (CH), 41.0 (CH₂) ppm.

Charakteristische ¹H-NMR-Verschiebungen für das Nebendiastereomer:

¹H-NMR, COSY, HMBC (400 MHz, 100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.06 - 8.03$ (m, 2H, H2',6'), 3.72 (dd, $J = 10.1, 7.9$ Hz, CH), 3.67 – 3.59 (m, 2H, CH₂) ppm.

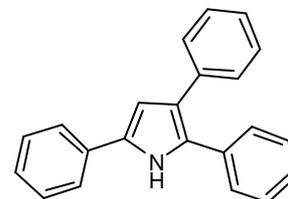
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, 400 MHz, CDCl₃): $\delta = 178.4$ (C5), 139.4 (C1'''), 136.2 (C1''), 133.2 (C1'), 132.4 (C4'), 129.0 (2C), 129.0 (2C), 128.9 (2C), 128.8, 128.6 (2C), 128.6 (2C), 128.5, 125.9 (2C), 118.3 (CN), 81.9 (C2), 58.9 (CH), 42.0 (CH₂) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 322 (31) [M]⁺, 218 (100), 115 (41).

FAB-HRMS: berechnet für [C₂₃H₁₈N₂+H]⁺: $m/z = 323.1548$, gefunden: 323.1546.

Stufe 2: 2,3,5-Triphenyl-1H-pyrrol (61a)^[134]

Eine Portion (98.5 mg, 0.306 mmol) des Rohproduktes aus Stufe 1 wurde analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit KO^tBu (37.7 mg, 0.336 mmol) in DMF (0.99 mL) umgesetzt.



Ein Teil (83.4 mg) des Rohproduktes (92.9 mg) wurde chromatographisch gereinigt (Petrolether/ Ethylacetat 8:1), so dass **61a** (34.5 mg, 0.117 mmol, 42%) in Form eines hellgelben Feststoffes isoliert wurde.

Ausbeute über 2 Stufen: 41%

M [C₂₂H₁₇N]: 295.38 g/mol

Leicht gelber Feststoff R_f : 0.42 (Petrolether/Ethylacetat 8:1)

Fp: 134 – 136°C (Lit. Fp: 135 – 137°C)^[134]

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3425$ (w), 3058 (w), 1603 (m), 1486 (m), 1451 (w), 1261 (w), 1071 (w), 955 (w), 757 (s), 695 (s), 586 (w), 593 (m), 506 (m) cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 11.4$ (bs, 1H, NH), 7.79 (AA'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2H), 7.42–7.31 (m, 6H), 7.30–7.26 (m, 4H), 7.25–7.15 (m, 3H), 6.76 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, C4) ppm.

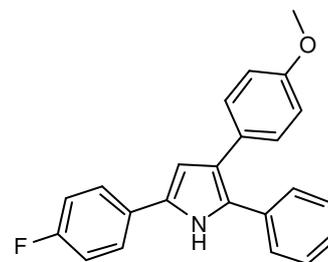
$^{13}\text{C-NMR}$, PENDANT (100.6 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 136.5$ (Cq), 132.8 (Cq), 132.2 (Cq), 131.9 (Cq), 129.3 (Cq), 128.5 (2C), 128.2 (4C), 128.0 (2C), 127.8 (2C), 126.6, 125.8, 125.5, 123.8 (2C), 122.6 (Cq), 107.9 (C4) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 295 (100) $[\text{M}]^+$.

ESI-HRMS: berechnet für $[\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}]^+$: $m/z = 295.1361$, gefunden: 295.1353.

5-(4-Fluorphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-2-phenyl-1H-pyrrol (61b)

Stufe 1: Die Synthese erfolgte analog der allgemeinen Synthesevorschrift aus 4-Methoxy-4'-fluorchalcon (307.8 mg, 1.20 mmol), **24f** (190.6 mg, 1.44 mmol, 1.2 Äq.), 1 molarer TiCl_4 -Lösung in Dichlormethan (1.2 mL, 1.2 mmol) und Triethylamin (732 μL , 5.28 mmol, 4.4 Äq.) in CH_2Cl_2 . Es wurde 140 min bei 0°C und 3.5 Std. bei Raumtemperatur



gerührt. Die Kontrolle per Dünnschichtchromatographie (Petrolether/ Ethylacetat 8:1) zeigte vollständigen Umsatz für das Chalcon. Nach der Aufarbeitung wurden 424.9 mg (96%) eines braunen Harzes erhalten, das ohne weitere Aufreinigung zum Pyrrol umgesetzt wurde.

$R_f = 0.18$ (Petrolether/ Ethylacetat 8:1)

Stufe 2: Eine Portion (68.5 mg, 0.185 mmol) des Rohproduktes aus Stufe 1 wurde analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit $\text{KO}t\text{Bu}$ (22.8 mg, 0.203 mmol) in DMF (0.69 mL) umgesetzt. Ein Teil (50.5 mg) des Rohproduktes (63.5 mg) wurde chromatographisch gereinigt (Cyclohexan/ Ethylacetat 10:1), so dass **61b** (26.5 mg, 0.077 mmol, 53%) in Form eines gelblichen Harzes isoliert wurde.

Ausbeute über 2 Stufen: 50%

M $[\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{FNO}]$: 343.39 g/mol

Leicht gelbliches Harz $R_f = 0.38$ (Cyclohexan/ Ethylacetat 5:1)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 1511$ (m), 1493 (s), 1242 (s), 1173 (m), 833 (m), 799 (m), 764 (m), 696 (m), 519 (m), 507 (m) cm^{-1} .

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11.29 (bs, 1H, NH), 7.81 (mc, 2H, H_{2,6}), 7.41 – 7.37 (m, 2H), 7.33 (pseudo-t, *J*_{app} ≈ 7.6 Hz, 2H), 7.26 – 7.17 (m, 5H), 6.85 (BB'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2H, H_{3',5'}), 6.66 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, C₄), 3.74 (s, 3H, OCH₃) ppm.

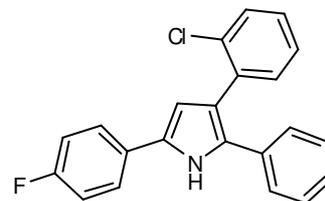
¹³C-NMR, PENDANT (125.8 MHz, DMSO-d₆): δ = 160.6 (d, ¹*J*_{C,F} = 242.8 Hz, 1C, 4-F-Ph-C₄), 157.4 (Cq), 133.0 (Cq), 130.9 (Cq), 129.1 (Cq), 129.0 (2C), 128.9 (Cq), 128.7 (Cq), 128.3 (2C), 127.9 (2C), 126.4 (C_{4''}), 125.7 (d, ³*J*_{C,F} = 8.2 Hz, 2C, 4-F-Ph-C_{2,6}), 122.4 (Cq), 115.4 (d, ²*J*_{C,F} = 22.0 Hz, 2C, 4-F-Ph-C_{3,5}), 113.8 (2C), 108.0 (C₄), 55.0 (OCH₃) ppm.

EI-MS: *m/z* (%) = 343 (100) [M]⁺, 328 (30), 298 (10), 84 (69), 69 (26), 56 (92), 41 (59).

FAB-HRMS: berechnet für [C₂₃H₁₈FNO]⁺: *m/z* = 343.1372, gefunden: 343.1360.

3-(2-Chlorphenyl)-5-(4-fluorphenyl)-2-phenyl-1H-pyrrol (61c)

Stufe 1: Die Synthese erfolgte analog der allgemeinen Synthesevorschrift aus 2-Chlor-4'-fluorchalcon (312.8 mg, 1.20 mmol), **24e** (242.8 mg, 1.44 mmol, 1.2 Äq.), 1 molarer TiCl₄-Lösung (1.2 mL, 1.2 mmol) und Triethylamin (732



µL, 5.28 mmol, 4.4 Äq.) in CH₂Cl₂. Es wurde 80 min bei 0°C gerührt. Die Kontrolle mittels Dünnschichtchromatographie zeigte vollständigen Umsatz für das Chalcon. Nach Aufarbeitung wurden 464.1 mg (quant.) eines braunen Harzes erhalten, das ohne weitere Aufreinigung zum Pyrrol umgesetzt wurde.

*R*_f = 0.35 (Cyclohexan/ Ethylacetat 5:1)

Stufe 2: Eine Portion (112.9 mg, 0.301 mmol) des Rohproduktes aus Stufe 1 wurde analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit KO^tBu (37.2 mg, 0.331 mmol) in DMF (1.13 mL) umgesetzt. Ein Teil (105.0 mg) des Rohproduktes (111.2 mg) wurde chromatographisch gereinigt (Toluol), so dass **61c** (44.6 mg, 0.128 mmol, 45%) in Form eines leicht rosafarbenen Harzes isoliert wurde. Anzumerken ist, dass keine ausreichende Aufreinigung erhalten wird, wenn das Rohprodukt mit Cyclohexan/ Ethylacetat 5:1, Cyclohexan/ Toluol 5:1 bzw. 1:1 über Kieselgel chromatographiert wird. Bei Verwendung von reinem Toluol ist darauf zu achten, dass die Elutionsgeschwindigkeit hinreichend klein zu wählen ist.

Ausbeute über 2 Stufen: 45%

M [C₂₂H₁₅ClFN]: 347.81 g/mol

Leicht rosafarbenes Harz R_f: 0.70 (Toluol); 0.48 (Cyclohexan/ Ethylacetat 5:1)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3414 (m), 1489 (s), 1226 (m), 1158 (w), 830 (m), 793 (m), 758 (s), 729 (m), 695 (s), 544 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 11.41 (bs, 1H, NH), 7.83 (mc, 2H, H2',6'), 7.49 (mc, 1H), 7.33 – 7.15 (m, 10H), 6.62 (d, J = 2.7 Hz, 1H, C4) ppm.

¹³C-NMR, PENDANT (100.6 MHz, DMSO-d₆): δ = 160.6 (d, $^1J_{C,F}$ = 243.6 Hz, 1C, 4-F-Ph-C4), 135.8 (Cq), 132.9 (Cq), 132.5 (Cq), 132.4, 130.7 (Cq), 130.1 (Cq), 129.5, 128.8 (d, $^4J_{C,F}$ = 2.9 Hz, 1C, 4-F-Ph-C1), 128.3, 128.1 (2C), 127.0, 126.4 (2C), 126.1, 125.8 (d, $^3J_{C,F}$ = 8.1 Hz, 2C, 4-F-Ph-C2,6), 120.1 (Cq), 115.3 (d, $^2J_{C,F}$ = 21.3 Hz, 2C, 4-F-Ph-C3,5), 109.3 (C4) ppm.

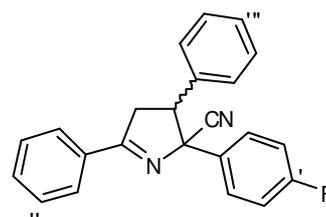
EI-MS: m/z (%) = 347 (100) [M]⁺, 312 (34), 189 (12), 156 (22), 103 (20), 84 (37), 69 (14), 56 (53), 40 (46).

FAB-HRMS: berechnet für [C₂₂H₁₅ClFN]⁺: m/z = 347.0877, gefunden: 347.0880.

2-(4-Fluorphenyl)-3,5-diphenyl-1H-pyrrol (61d)

Stufe 1: 2-(4-Fluorphenyl)-3,5-diphenyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-carbonitril (60d)

Die Synthese erfolgte analog der allgemeinen Synthesevorschrift aus Chalcon (250.4 mg, 1.20 mmol), **24g** (216.9 mg, 1.45 mmol, 1.2 Äq.), 1 molarer TiCl₄-Lösung (1.2 mL, 1.2 mmol) und Triethylamin (732 μ L, 5.28 mmol, 4.4 Äq.) in CH₂Cl₂. Es wurde 2 Std. bei 0°C gerührt. Die



Kontrolle mittels Dünnschichtchromatographie zeigte vollständigen Umsatz für das Chalcon. Nach Aufarbeitung wurden 388.4 mg (1.14 mmol, 95%) eines braunen Harzes erhalten. Ein Teil (240.1 mg) des Rohproduktes wurde chromatographisch gereinigt (Petrolether/ Ethylacetat 8:1 + 1% Me₂NEt). Dabei wurden bereits geringe Mengen des Pyrrols **61d** (10.4 mg gelber Film) isoliert. Eine zweite Fraktion lieferte ein Gemisch diastereomerer Cyanopyrrolone (95.4 mg, 0.280 mmol, 38%).

M [C₂₃H₁₇FN₂]: 340.39 g/mol

Ausbeute: 95.4 mg (0.280 mmol, 38%)

Hellgrünes Harz $R_f = 0.45$ (Petrolether/Ethylacetat 5:1)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 1602$ (m), 1507 (m), 1448 (w), 1344 (m), 1231 (m), 1160 (m), 1048 (w), 1026 (w), 832 (m), 758 (m), 692 (s), 603 (m) cm^{-1} .

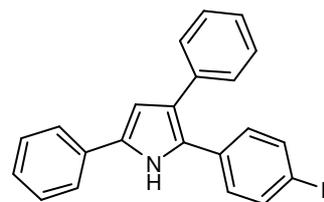
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.09 - 8.06$ (m, 0.8 H, $\text{H}^{2''}, 6''^b$), 8.05 – 8.02 (m, 1.2 H, $\text{H}^{2''}, 6''^a$), 7.62 – 6.77 (m, 12H^{a+b}), 4.37 (t, $J = 8.0$ Hz, 0.4 H, CH^b), 3.69 – 3.62 (m, 2.2 H, $\text{CH}_2\text{-H}_a^b$, CH^a , CH_2^a), 3.39 (dd, $J = 17.2, 8.0$ Hz, 0.4 H, $\text{CH}_2\text{-H}_b^b$) ppm.

FAB-MS: m/z (%) = 341.2 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 314.2 (17), 236.1 (36).

FAB-HRMS: berechnet für $[\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{FN}_2+\text{H}]^+$: $m/z = 341.1454$, gefunden: 341.1459.

Stufe 2: 2-(4-Fluorphenyl)-3,5-diphenyl-1H-pyrrol (61d)^[135]

Eine Portion (119.2 mg, 0.350 mmol) des Rohproduktes aus Stufe 1 wurde analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit $\text{KO}t\text{Bu}$ (43.2 mg, 0.385 mmol) in DMF (1.2 mL) umgesetzt. Ein Teil (170.7 mg) des Rohproduktes (190.8 mg) wurde



chromatographisch gereinigt (Petrolether/ Ethylacetat 8:1), so dass **61d** (45.2 mg, 0.144 mmol, 46%) in Form eines leicht gelblichen Schaumes isoliert wurde.

Ausbeute über 2 Stufen: 44%

Die Ausbeute über 2 Stufen verringerte sich auf 22%, wenn das gereinigte Material aus Stufe 1 eingesetzt wurde.

M $[\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{FN}]$: 313.37 g/mol

Leicht gelblicher Schaum $R_f: 0.68$ (Petrolether/ Ethylacetat 5:1)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 1691$ (m), 1508 (m), 1488 (m), 1220 (m), 838 (m), 812 (m), 752 (s), 691 (s), 541 (m), 518 (m), 499 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 11.40$ (bs, 1H, NH), 7.78 (pseudo-d, $J_{\text{app}} \approx 7.8$ Hz, 2H), 7.44 – 7.35 (m, 4H), 7.29 – 7.26 (m, 4H), 7.20 (pseudo-t, $J_{\text{app}} \approx 8.6$ Hz, 4H), 6.75 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, C4) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, PENDANT, HMBC (100.6 MHz, 400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 161.0$ (d, $^1J_{\text{C,F}} = 244.0$ Hz, 1C, 4-F-Ph-C4), 136.3 (Cq), 132.2 (Cq), 131.8 (Cq), 129.9 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 8.1$ Hz, 2C, 4-F-Ph-C2,6), 129.2 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 2.9$ Hz, 1C, 4-F-Ph-C1), 128.5 (2C), 128.2

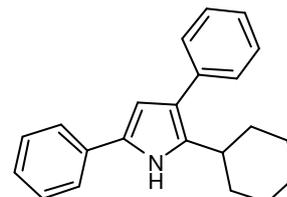
(2C), 127.8 (2C), 125.8, 125.5, 123.8 (2C), 122.5 (C5), 115.1 (d, $^2J_{C,F} = 21.3$ Hz, 2C, 4-F-Ph-C3,5), 107.8 (C4, C2) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 313 (100) [M]⁺.

FAB-HRMS: berechnet für [C₂₂H₁₆FN]⁺: $m/z = 313.1267$, gefunden: 313.1272.

2-Cyclohexyl-3,5-diphenyl-1H-pyrrol (61e)

Stufe 1: Die Synthese erfolgte analog der allgemeinen Synthesevorschrift aus Chalcon (249.4 mg, 1.20 mmol), **24c** (199.1 mg, 1.44 mmol, 1.2 Äq.), 1 molarer TiCl₄-Lösung (1.2 mL, 1.2 mmol) und Triethylamin (732 µL, 5.28 mmol, 4.4 Äq.)



in CH₂Cl₂. Es wurde 165 min bei 0°C gerührt. Die Kontrolle mittels Dünnschichtchromatographie zeigte vollständigen Umsatz für das Chalcon. Nach der Aufarbeitung wurden 399.2 mg (quant.) eines rotbraunen Harzes erhalten.

Stufe 2: Eine Portion (150.9 mg, 0.459 mmol) des Rohproduktes aus Stufe 1 wurde analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit KO^tBu (56.7 mg, 0.505 mmol) in DMF (1.5 mL) umgesetzt. Ein Teil (145.3 mg) des Rohproduktes (151.0 mg) wurde chromatographisch gereinigt (Petrolether/ Ethylacetat 8:1), so dass reines **61e** (51.2 mg, mmol, 0.170 mmol, 38%) in Form eines gelblichen Harzes isoliert wurde.

Ausbeute über 2 Stufen: 38%

M [C₂₂H₂₃N]: 301.42 g/mol

Leicht gelbliches Harz R_f: 0.60 (Petrolether/ Ethylacetat 5:1)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2927$ (m), 2917 (m), 2848 (w), 1603 (m), 1493 (m), 1447 (m), 978 (w), 755 (s), 695 (s), 665 (w), 514 (s), 502 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10.77$ (bs, 1H, NH), 7.69 (pseudo-d, $J_{app} \approx 7.4$ Hz, 2H, C5-Ph-H2,6), 7.40 – 7.30 (m, 6H, Ph), 7.20 (pseudo-t, $J_{app} \approx 7.1$ Hz, 1H, Ph-H4), 7.14 (pseudo-t, $J_{app} \approx 7.3$ Hz, 1H, Ph-H4), 6.53 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, C4), 2.80 (mc, 1H, Cyclohexyl-CH), 1.77 (mc, 7H, Cyclohexyl), 1.29 (bs, 3H, Cyclohexyl) ppm.

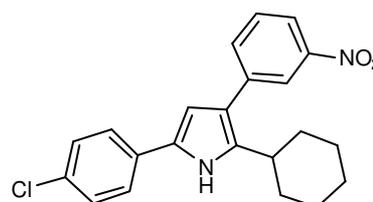
¹³C-NMR, PENDANT (100.6 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 137.1$ (Cq), 135.6 (Cq), 132.7 (Cq), 129.7 (Cq), 128.3 (2C), 128.2 (2C), 127.6 (2C), 125.1 (Ph-C4), 124.9 (Ph-C4), 123.4 (2C), 120.6 (Cq), 105.6 (C4), 35.3 (Cyclohexyl-C1), 32.5 (2C, Cyclohexyl-C2,6), 26.3 (2C, Cyclohexyl-C3,5), 25.4 (Cyclohexyl-C4) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 301 (64) $[M]^+$, 258 (49), 244 (15), 232 (13), 83 (20), 70 (15), 55 (50), 43 (100).

FAB-HRMS: berechnet für $[C_{22}H_{23}N]^+$: m/z = 301.1831, gefunden: 301.1828.

5-(4-Chlorphenyl)-2-cyclohexyl-3-(3-nitrophenyl)-1H-pyrrol (61f)

Stufe 1: Die Synthese erfolgte analog der allgemeinen Synthesevorschrift aus **18d** (496.2 mg, 1.73 mmol), **24c** (286.0 mg, 2.07 mmol, 1.2 Äq.), 1 molarer $TiCl_4$ -Lösung (1.74 mL, 1.74 mmol) und Triethylamin (1.06 mL, 7.65



mmol) in CH_2Cl_2 . Es wurde 150 min bei $0^\circ C$ gerührt. Die Kontrolle mittels Dünnschichtchromatographie zeigte vollständigen Umsatz für das Chalcon. Nach der Aufarbeitung wurden 636.3 mg eines braunen Harzes erhalten. Ein Teil des Rohproduktes (626.0 mg) wurde über Kieselgel filtriert (Petrolether/ Ethylacetat 9:1). Es wurde eine gelbliche wachsartige Substanz erhalten (500.2 mg, 1.23 mmol, 72%).

Stufe 2: Eine Portion (102.5 mg, 0.251 mmol) des gereinigten Materials aus Stufe 1 wurde analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit $KOtBu$ (31.0 mg, 0.276 mmol) in DMF (1.03 mL) umgesetzt. Ein Teil (92.9 mg) des Rohproduktes (98.2 mg) wurde chromatographisch gereinigt (Toluol), so dass reines **61f** (42.3 mg, 0.111 mmol, 47%) in Form eines gelben Feststoffes isoliert wurde.

Ausbeute über 2 Stufen: 34%

$M [C_{22}H_{21}ClN_2O_2]$: 380.87 g/mol

Gelber Feststoff R_f : 0.75 (Toluol)

Fp: 227 – 229°C

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3394 (m), 2922 (m), 1530 (m), 1515 (s), 1347 (s), 1087 (m), 802 (m), 741 (m), 722 (m), 588 (s), 502 (m) cm^{-1} .

1H -NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 11.00 (bs, 1H, NH), 8.11 (bs, 1H, 3- NO_2 - C_6H_4 -H2), 8.06 (pseudo-d, $J_{app} \approx 8.0$ Hz, 1H, 3- NO_2 - C_6H_4 -H4), 7.80 – 7.74 (m, 3H, 3- NO_2 - C_6H_4 -H6, 4-Cl- C_6H_4 -H2,6), 7.68 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, 3- NO_2 - C_6H_4 -H5), 7.42 (pseudo-d, $J_{app} \approx 8.5$ Hz, 2H, 4-Cl- C_6H_4 -H3,5), 6.76 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, C4), 2.80 (mc, 1H, Cyclohexyl-CH), 1.80 (mc, 6H, Cyclohexyl), 1.72 (mc, 1H, Cyclohexyl), 1.31 (mc, 3H, Cyclohexyl) ppm.

^{13}C -NMR, PENDANT (100.6 MHz, DMSO- d_6): δ = 148.0 (3- NO_2 - C_6H_4 -C3), 138.5 (3- NO_2 - C_6H_4 -C1), 137.1 (Cq), 133.8, 131.2 (Cq), 129.8, 129.7 (Cq), 129.3 (Cq), 128.4 (2C), 125.2 (2C), 121.4, 119.7, 118.6, 106.2 (C4), 35.4 (Cyclohexyl-C1), 32.3 (2C, Cyclohexyl-C2,6), 26.2 (2C, Cyclohexyl-C3,5), 25.3 (Cyclohexyl-C4) ppm.

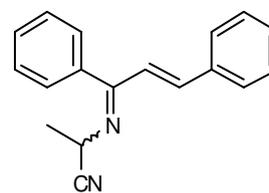
EI-MS: m/z (%) = 380 (100) $[\text{M}]^+$, 350 (13), 337 (58), 331 (15), 290 (14), 40 (21).

FAB-HRMS: berechnet für $[\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2]^+$: m/z = 380.1292, gefunden: 380.1302.

3,5-Diphenyl-2-methyl-1H-pyrrol (61g)

Stufe 1: 2-(1,3-Diphenylallylidenamino)-propanitril (64g)

Die Synthese erfolgte analog der allgemeinen Synthesevorschrift aus Chalcon (249.4 mg, 1.20 mmol), **2a** (154.3 mg, 1.45 mmol, 1.2 Äq.), 1 molarer TiCl_4 -Lösung (1.2 mL) und Triethylamin (732 μL) in CH_2Cl_2 . Es wurde 70 min bei 0°C und 180 min bei



Raumtemperatur gerührt. Die Kontrolle mittels Dünnschichtchromatographie zeigte vollständigen Umsatz für das Chalcon. Nach der Aufarbeitung wurden 290.9 mg (1.12 mmol, 93%) eines rotbraunen Harzes erhalten. Vom Rohprodukt wurden 184.0 mg chromatographisch über Kieselgel gereinigt (Petrolether/ Ethylacetat 8:1 + 1% Me_2NEt). Dabei wurde ein Diastereomerenmisch im Verhältnis 4 : 1 in Form eines hellgelben Harzes (65.9 mg, 0.253 mmol, 33%) erhalten. Die relative Konfiguration wurde nicht bestimmt.

M [$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2$]: 260.33 g/mol

Hellgelbes Harz R_f = 0.30 (Petrolether/ Ethylacetat 5:1 + 1% Me_2NEt)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2210 (vw, CN), 1624 (w), 1602 (m), 1447 (m), 1301 (m), 1027 (w), 971 (m), 779 (w), 754 (s), 694 (s), 561 (m) cm^{-1} .

^1H -NMR, COSY, HMBC (400 MHz, 100.6 MHz, CDCl_3 , Isomerenverhältnis a : b = 4:1: δ = 7.70 – 7.67 (m, 0.4 H, Ph^b), 7.56 – 7.48 (m, 3H, Ph^{a+b}), 7.45 – 7.38 (m, 3H, Ph^{a+b}), 7.36 – 7.30 (m, 2.4 H, Ph^{a+b}), 7.22 – 7.18 (m, 1.8 H, Ph^{a+b}), 7.15 (d, $J_{\text{trans}} = 16.3$ Hz, 0.8 H, $=\text{CHPh}^a$), 7.07 (d, $J_{\text{trans}} = 16.3$ Hz, 0.2 H, $=\text{CHPh}^b$), 6.89 (d, $J_{\text{trans}} = 16.3$ Hz, 0.2 H, $=\text{CHC}^b$), 4.81 (q, $J = 6.9$ Hz, 0.2 H, CH^b), 4.22 (q, $J = 6.8$ Hz, 0.8 H, CH^a), 1.74 (d, $J = 6.9$ Hz, 0.6 H, CH_3^b), 1.52 (d, $J = 6.8$ Hz, 2.4 H, CH_3^a) ppm.

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, 400 MHz, CDCl_3) Hauptisomer: $\delta = 173.7$ (C=N), 142.8 (HC=CN), 135.4 (Ph-C1''), 134.2 (Ph-C1'), 131.1 (=CHPh), 129.5 (Ph-C4'), 129.3 (Ph-C4''), 129.1 (2C, Ph-C3',5'), 128.8 (2C, Ph-C3'',5''), 127.6 (Ph-C2'',6''), 127.2 (Ph-C2',6'), 120.3 (CN), 47.8 (CH), 20.9 (CH_3) ppm.

Charakteristische ^{13}C -NMR Verschiebungen für das Nebenisomer:

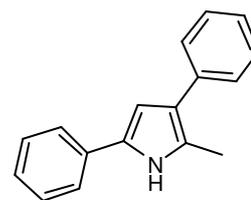
^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, 400 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.6$ (C=N), 142.8 (HC=CN), 139.4, 135.0 (Ph-C1'', Ph-C1'), 119.3 (=CHPh), 120.3 (CN), 46.4 (CH), 21.1 (CH_3) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 260 (52) $[\text{M}]^+$, 259 (100), 206 (91), 131 (16), 103 (23), 77 (45), 51 (27).

ESI-HRMS: berechnet für $[\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2+\text{H}]^+$: $m/z = 261.1392$, gefunden: 261.1404.

Stufe 2: 3,5-Diphenyl-2-methyl-1H-pyrrol (61g)^[136]

Eine Portion (90.0 mg, 0.346 mmol) des Rohproduktes aus Stufe 1 wurde analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit KO t Bu (42.7 mg, 0.381 mmol) in DMF (0.9 mL) umgesetzt. Ein Teil (61.9 mg)



des Rohproduktes (77.6 mg) wurde chromatographisch gereinigt (Toluol), so dass reines **61g** (29.6 mg, 0.127 mmol, 46%) in Form eines leicht gelblichen Harzes isoliert wurde.

Ausbeute über 2 Stufen: 43%

M $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}]$: 233.31 g/mol

Leicht gelbliches Harz $R_f = 0.50$ (Toluol)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3418$ (w), 3053 (w), 1604 (m), 1523 (w), 1494 (m), 1448 (m), 1352 (w), 1152 (m), 804 (w), 754 (s), 691 (s), 647 (m), 523 (m) cm^{-1} .

^1H -NMR (500 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 11.13$ (bs, 1H, NH), 7.63 (pseudo-d, $J_{\text{app}} \approx 8.2$ Hz, 2H, Ph), 7.46 – 7.42 (m, 2H, Ph), 7.35 (pseudo-dd, $J_{\text{app}} \approx 13.6, 7.4$ Hz, 4H, Ph), 7.19 – 7.11 (m, 2H, Ph), 6.70 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, C4), 2.41 (s, 3H, CH_3) ppm.

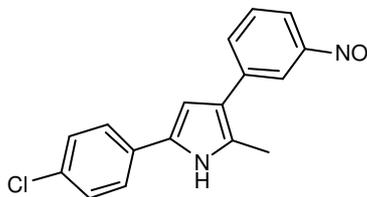
^{13}C -NMR (100.6 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 136.8$ (Cq), 132.6 (Cq), 129.2 (Cq), 128.5 (2C), 128.3 (2C), 126.6 (2C), 125.8 (Cq), 125.1, 124.7, 123.0 (2C), 121.2 (Cq), 105.3 (C4), 12.6 (CH_3) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 233 (100) [M]⁺, 40 (35).

FAB-HRMS: berechnet für [C₁₇H₁₅N]⁺: m/z = 233.1205, gefunden: 233.1193.

5-(4-Chlorphenyl)-2-methyl-3-(3-nitrophenyl)-1H-pyrrol (61h)

Stufe 1: Die Synthese erfolgte analog der allgemeinen Synthesevorschrift aus **18d** (345.9 mg, 1.20 mmol), **24a** (154.3 mg, 1.45 mmol, 1.2 Äq.), 1 molarer TiCl₄-Lösung (1.2 mL) und Triethylamin (732 µL) in CH₂Cl₂. Es



wurde 85 min bei 0°C und 85 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Kontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 5:1) zeigte vollständigen Umsatz für das Chalcon. Nach der Aufarbeitung wurde ein braunes zähes Harz (415.9 mg, 1.224 mmol, quant.) erhalten.

R_f = 0.17 (Cyclohexan/ Ethylacetat 5:1)

Stufe 2: Eine Portion (125.2 mg, 0.368 mmol) des Rohproduktes aus Stufe 1 wurde analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit KO^tBu (45.5 mg, 0.405 mmol) in DMF (1.25 mL) umgesetzt. Ein Teil (115.0 mg) des Rohproduktes (150.8 mg) wurde chromatographisch gereinigt (Cyclohexan/ Ethylacetat 10:1 → 8:1), so dass reines **61h** (35.1 mg, 0.112 mmol, 40%) in Form eines orange farbenen Feststoffes isoliert wurde.

Ausbeute über 2 Stufen: 40%

M [C₁₇H₁₃ClN₂O₂]: 312.75 g/mol

Orangefarbener Feststoff R_f: 0.34 (Cyclohexan/ Ethylacetat 3:1)

Fp: 179 – 182°C

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 1526 (m), 1509 (m), 1488 (m), 1341 (s), 824 (m), 782 (m), 736 (s), 721 (m), 672 (m), 499 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 11.41 (bs, 1H, NH), 8.22 (s, 1H, H2), 8.01 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H, H4), 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H6), 7.70 (AA'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2H, H2',6'), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H5), 7.42 (BB'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2H, H3',5'), 6.95 (d, J = 2.7 Hz, 1H, C4), 2.47 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR, PENDANT (100.6 MHz, DMSO-d₆): δ = 148.2 (Cq, Ar-C3), 138.4 (Cq, Ar-C1), 132.7 (Ar-C6), 131.2 (Cq), 129.9 (Ar-C5), 129.7 (Cq), 128.7 (Cq), 128.6 (2C, Ar-

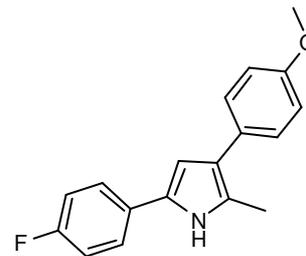
C2',6'), 127.8 (Cq), 124.8 (2C, Ar-C3',5'), 120.2 (Ar-C4), 119.3 (Ar-C2), 119.2 (Cq, C3), 106.0 (C4), 12.7 (CH₃) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 312 (100) [M]⁺, 282 (11), 266 (21), 251 (11).

FAB-HRMS: berechnet für [C₁₇H₁₃ClN₂O₂]⁺: m/z = 312.0666, gefunden: 312.0656.

5-(4-Fluorphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-1H-pyrrol (61i)

Stufe 1: Die Synthese erfolgte analog der allgemeinen Synthesevorschrift aus 4-Methoxy-4'-fluorchalcon (307.5 mg, 1.20 mmol), **24a** (153.4 mg, 1.44 mmol, 1.2 Äq.), 1 molarer TiCl₄-Lösung (1.2 mL) und Triethylamin (732 µL) in CH₂Cl₂.



Es wurde 3.5 Std. bei 0°C gerührt. Die Kontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 5:1) zeigte vollständigen Umsatz für das Chalcon. Nach der Aufarbeitung wurde ein brauner fester Schaum (354.5 mg, 1.15 mmol, 96%) erhalten.

R_f = 0.22 (Cyclohexan/ Ethylacetat 5:1)

Stufe 2: Eine Portion (126.5 mg, 0.410 mmol) des Rohproduktes aus Stufe 1 wurde analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit KO^tBu (50.6 mg, 0.451 mmol) in DMF (1.27 mL) umgesetzt. Ein Teil (89.1 mg) des Rohproduktes (105.8 mg) wurde chromatographisch gereinigt (Cyclohexan/ Ethylacetat 10:1 → 8:1), so dass **61i** (40.3 mg, 0.143 mmol, 42%) in Form eines leicht gelben Harzes, das später kristallisierte, isoliert wurde.

Ausbeute über 2 Stufen: 40%

M [C₁₈H₁₆FNO]: 281.32 g/mol

Leicht gelblicher Feststoff R_f = 0.36 (Cyclohexan/ Ethylacetat 5:1)

Fp: 106 – 109°C (Zers.)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 1506 (s), 1223 (s), 1175 (m), 1152 (m), 1024 (m), 831 (s), 811 (m), 793 (s), 604 (m), 533 (m), 522 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 11.03 (bs, 1H, NH), 7.64 (mc, 2H, Ar-H2,6), 7.33 (AA'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2H, H2',6'), 7.18 (pseudo-t, $J_{app} \approx 8.9$ Hz, 2H, Ar-

H3,5), 6.93 (BB'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2H, H3',5'), 6.58 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, C4), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 2.36 (s, 3H, CH₃) ppm.

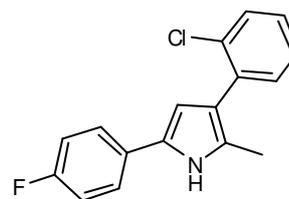
¹³C-NMR, PENDANT (100.6 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 160.1$ (d, $^1J_{C,F} = 241.6$ Hz, 1C, Ar-C4), 156.8 (Ar-C4'), 129.5 (d, $^4J_{C,F} = 3.1$ Hz, 1C, Ar-C1), 129.3 (Cq), 128.1 (Cq), 127.7 (2C, Ar-C2',6'), 124.9 (Cq), 124.7 (d, $^3J_{C,F} = 7.6$ Hz, 2C, Ar-C2,6), 121.0 (C3), 115.4 (d, $^2J_{C,F} = 21.3$ Hz, 2C, Ar-C3,5), 113.8 (2C, Ar-C3',5'), 105.2 (C4), 12.4 (CH₃) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 281 (100) [M]⁺, 266 (43), 55 (20), 41 (13).

FAB-HRMS: berechnet für [C₁₈H₁₆FNO]⁺: $m/z = 281.1216$, gefunden: 281.1222.

3-(2-Chlorphenyl)-5-(4-fluorphenyl)-2-methyl-1H-pyrrol (61j)

Stufe 1: Die Synthese erfolgte analog der allgemeinen Synthesevorschrift aus 2-Chlor-4'-fluorchalcon (313.4 mg, 1.202 mmol), **24a** (154.9 mg, 1.454 mmol, 1.2 Äq.), 1 molarer TiCl₄-Lösung (1.2 mL) und Triethylamin (732 μ L) in CH₂Cl₂.



Es wurde 135 min bei 0°C und 60 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Kontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 5:1) zeigte vollständigen Umsatz für das Chalcon. Nach der Aufarbeitung wurde ein rötliches Harz (355.2 mg, 1.136 mmol, 95%) erhalten, das ohne weitere Aufreinigung zum Pyrrol umgesetzt wurde.

$R_f = 0.23$ (Cyclohexan/ Ethylacetat 5:1)

Stufe 2: Eine Portion (125.7 mg, 0.402 mmol) des Rohproduktes aus Stufe 1 wurde analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit KO^tBu (49.6 mg, 0.442 mmol) in DMF (1.25 mL) umgesetzt. Ein Teil (139.5 mg) des Rohproduktes (161.8 mg) wurde chromatographisch gereinigt (Cyclohexan/ Ethylacetat 15:1), so dass reines **61j** (30.9 mg, 0.108 mmol, 31%) in Form eines leicht gelben Harzes isoliert wurde.

Ausbeute über 2 Stufen: 30%

M [C₁₇H₁₃ClFN]: 285.74 g/mol

Leicht gelbliches Harz $R_f = 0.26$ (Cyclohexan/ Ethylacetat 10:1)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 1527$ (m), 1491 (s), 1226 (s), 1155 (m), 832 (s), 808 (m), 757 (s), 744 (m), 590 (m), 524 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11.20 (bs, 1H, NH), 7.64 (mc, 2H, Ar-H2',6'), 7.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar-H6), 7.36 – 7.32 (m, 2H, Ar), 7.30 – 7.25 (m, 1H, Ar), 7.18 (pseudo-t, *J*_{app} ≈ 8.9 Hz, 2H, Ar-H3',5'), 6.51 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, C4), 2.18 (s, 3H, CH₃) ppm.

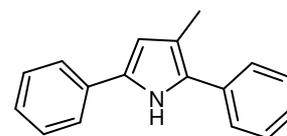
¹³C-NMR, PENDANT (125.8 MHz, DMSO-d₆): δ = 160.2 (d, ¹*J*_{C,F} = 241.9 Hz, 1C, Ar-C4'), 135.4 (Ar-C1), 132.4 (Ar-C2), 132.0, 129.6, 129.4 (d, ⁴*J*_{C,F} = 2.9 Hz, 1C, Ar-C1'), 128.1 (Cq), 127.6, 126.9 (Cq), 126.9, 124.8 (d, ³*J*_{C,F} = 7.9 Hz, 2C, Ar-C2',6'), 119.1 (C3), 115.5 (d, ²*J*_{C,F} = 21.3 Hz, 2C, Ar-C3',5'), 107.1 (C4), 55.0 (OCH₃), 12.0 (CH₃) ppm.

EI-MS: *m/z* (%) = 285 (100) [M]⁺, 249 (19), 69 (61), 55 (29), 41 (23).

FAB-HRMS: berechnet für [C₁₇H₁₃ClFN]⁺: *m/z* = 285.0721, gefunden: 285.0714.

3-Methyl-2,5-diphenyl-1*H*-pyrrol (61k)^[137]

Stufe 1: Die Synthese erfolgte analog der allgemeinen Synthesevorschrift aus **18e** (184.7 mg, *w* = 95%, 1.20 mmol), **24e** (242.8 mg, 1.44 mmol, 1.2 Äq.), 1 molarer TiCl₄-Lösung



(1.2 mL) und Triethylamin (732 μL) in CH₂Cl₂. Es wurde 120 min bei 0°C gerührt. Die Kontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (Petrolether/ Ethylacetat 5:1) zeigte vollständigen Umsatz für das α,β-ungesättigte Keton. Nach der Aufarbeitung wurde ein braunes Harz (308.4 mg, 1.19 mmol, 99%) erhalten, das ohne weitere Aufreinigung zum Pyrrol umgesetzt wurde.

R_f = 0.44 (Cyclohexan/ Ethylacetat 5:1)

Stufe 2: Eine Portion (124.9 mg, 0.480 mmol) des Rohproduktes aus Stufe 1 wurde analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit KO*t*Bu (59.2 mg, 0.528 mmol) in DMF (1.25 mL) umgesetzt. Ein Teil (137.1 mg) des Rohproduktes (155.5 mg) wurde chromatographisch gereinigt (Toluol), so dass **61k** (30.4 mg, 0.130 mmol, 31%) in Form eines leicht gelben Feststoffes isoliert wurde.

Ausbeute über 2 Stufen: 31%

M [C₁₇H₁₅N]: 233.31 g/mol

Leicht gelblicher Feststoff *R_f* = 0.62 (Toluol)

Fp: 100 – 101°C (Lit. Fp: 100 – 101°C)^[137]

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3451 (m), 1602 (m), 1491 (m), 1467 (m), 1439 (m), 1263 (m), 807 (m), 755 (s), 702 (m), 692 (s), 660 (m), 506 (s), 494 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.00 (bs, 1H, NH), 7.73 – 7.70 (m, 2H, Ph), 7.58 – 7.55 (m, 2H, Ph), 7.45 – 7.40 (m, 2H, Ph), 7.37 – 7.32 (m, 2H, Ph), 7.26 – 7.21 (m, 1H, Ph), 7.17 – 7.13 (m, 1H, Ph), 6.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H, C4), 2.21 (s, 3H, CH_3) ppm.

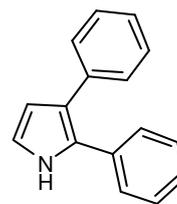
$^{13}\text{C-NMR}$, PENDANT (100.6 MHz, DMSO-d_6): δ = 133.2 (Cq), 132.5 (Cq), 131.0 (Cq), 129.2 (Cq), 128.5 (2C), 128.3 (2C), 126.5 (2C), 125.5, 125.4, 123.7 (2C), 116.8 (Cq), 109.7 (C4), 12.8 (CH_3) ppm.

FAB-MS: m/z (%) = 234.2 (42) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 233.2 (100) $[\text{M}]^+$.

FAB-HRMS: berechnet für $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}]^+$: m/z = 233.1205, gefunden: 233.1204.

2,3-Diphenyl-1H-pyrrol (**611**)^[138]

Stufe 1: Die Ansatzgröße war analog der allgemeinen Synthesevorschrift gewählt worden. So wurden entsprechende Mengen Zimtaldehyd (151 μL , 158.6 mg, 1.20 mmol), **24e** (242.9 mg, 1.44 mmol, 1.2 Äq.), 1 molare TiCl_4 -Lösung (1.2 mL) und Triethylamin (732 μL) in CH_2Cl_2 umgesetzt. Entgegen der üblichen Vorgehensweise wurde nicht bei 0°C sondern bei -50°C gerührt. Die Kontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 5:1) zeigte nach 120 min. vollständigen Umsatz für den Zimtaldehyd. Nach der Aufarbeitung wurde ein hellbraunes Harz (323.0 mg, quant. Ausbeute) erhalten, das ohne weitere Aufreinigung zum Pyrrol umgesetzt wurde.



R_f = 0.28 (Cyclohexan/ Ethylacetat 5:1)

Stufe 2: Eine Portion (133.4 mg, 0.542 mmol) des Rohproduktes aus Stufe 1 wurde analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit KOtBu (66.9 mg, 0.596 mmol) in DMF (1.33 mL) umgesetzt. Ein Teil (126.0 mg) des Rohproduktes (153.4 mg) wurde chromatographisch gereinigt (Cyclohexan/ Ethylacetat 10:1), so dass reines **611** (20.0 mg, 0.091 mmol, 21%) in Form eines braunes Feststoffes isoliert wurde.

Ausbeute über 2 Stufen: 21%

M $[\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}]$: 219.28 g/mol

Brauner Feststoff R_f = 0.43 (Cyclohexan/ Ethylacetat 5:1)

Fp: 125 – 126°C (Zers.) (Lit. Fp: 127°C)^[138]

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3331 (m), 1504 (m), 1492 (m), 1101 (m), 893 (m) 772 (m), 757 (s), 740 (s), 687 (s), 669 (s), 605 (m), 580 (m), 551 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11.19 (bs, 1H, NH), 7.32 – 7.28 (m, 4H, Ph), 7.26 – 7.23 (m, 4H, Ph), 7.23 – 7.18 (m, 1H, Ph), 7.17 – 7.12 (m, 1H, Ph), 6.88 (t, J = 2.6 Hz, 1H, H5), 6.25 (t, J = 2.6 Hz, 1H, H4) ppm.

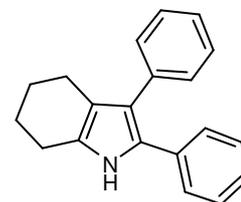
¹³C-NMR, PENDANT (100.6 MHz, DMSO-d₆): δ = 137.1 (Ph-C1'), 133.3 (Ph-C1), 128.3 (2C, Ph-C3,5 oder Ph-C3',5'), 128.2 (2C, Ph-C3,5 oder Ph-C3',5'), 127.9 (2C, Ph-C2,6 oder Ph-C2',6'), 127.3 (Cq), 127.3 (2C, Ph-C2,6 oder Ph-C2',6'), 126.2 (Ph-C4 oder Ph-C4'), 125.3 (Ph-C4 oder Ph-C4'), 121.0 (Cq), 118.6 (C5), 110.0 (C4) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 219 (100) [M]⁺, 129 (22), 117 (68), 103 (51), 90 (36), 83 (18), 77 (30), 55 (43), 40 (28).

FAB-HRMS: berechnet für [C₁₆H₁₃N]⁺: m/z = 219.1048, gefunden: 219.1058.

2,3-Diphenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol (61m)

Stufe 1: Die Synthese erfolgte analog der allgemeinen Synthesevorschrift aus **18g** (224.1 mg, 1.20 mmol), **24e** (243.1 mg, 1.44 mmol, 1.2 Äq.), 1 molarer TiCl₄-Lösung (1.2 mL) und Triethylamin (732 μ L) in CH₂Cl₂. Es wurde 90 min bei 0°C gerührt. Die Kontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 5:1) zeigte vollständigen Umsatz für das α,β -ungesättigte Keton. Nach der Aufarbeitung wurde ein grünes Harz (356.2 mg, 1.186 mmol, 99%) erhalten.



R_f: 0.73 (Cyclohexan/ Ethylacetat 5:1)

Stufe 2: Eine Portion (140.1 mg, 0.466 mmol) des Rohproduktes aus Stufe 1 wurde analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit KO^tBu (57.6 mg, 0.513 mmol) in DMF (1.40 mL) umgesetzt. Ein Teil (132.5 mg) des Rohproduktes (160.1 mg) wurde chromatographisch gereinigt (Cyclohexan/ Ethylacetat 15:1), so dass noch leicht verunreinigtes **61m** (19.7 mg, 0.072 mmol, 19%) in Form eines gelben Films isoliert wurde.

Ausbeute über 2 Stufen: 19%

M [$C_{20}H_{19}N$]: 273.37 g/mol

Gelber Film R_f : 0.62 (Cyclohexan/ Ethylacetat 5:1)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2925 (m), 1599 (m), 1527 (m), 1503 (m), 1491 (m), 1442 (m), 1070 (m), 785 (m), 755 (m), 695 (s), 593 (m), 510 (m) cm^{-1} .

1H -NMR, COSY, HMBC (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.71 (bs, 1H, NH), 7.39 – 7.13 (m, 9H, Ph), 7.07 (mc, 1H, Ph-H4'), 2.60 (t, J = 5.9 Hz, 2H, H₂-4), 2.34 (t, J = 5.7 Hz, 2H, H₂-7), 1.77 (mc, 2H, H₂-5), 1.67 (mc, 2H, H₂-6) ppm.

^{13}C -NMR, PENDANT, HMBC, HSQC (100.6 MHz, DMSO- d_6): δ = 136.9, 133.6 (C1'/C1''), 130.2 (C3), 129.4 (2C, C2'',6''), 128.1 (4C, C3',6', C3'',6''), 127.6 (C3a), 126.3 (2C, C2',6'), 125.3 (C4''), 125.2 (C4'), 119.8 (C2), 116.6 (C7a), 23.5 (C6), 22.9 (C5), 22.5 (C4), 22.1 (C7) ppm.

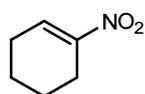
EI-MS: m/z (%) = 273 (100) [M]⁺, 244 (52), 40 (36).

FAB-HRMS: berechnet für [$C_{20}H_{19}N$]⁺: m/z = 273.1518, gefunden: 273.1516.

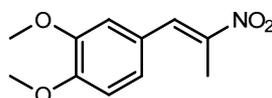
5.5 Pyrrole aus α -(Alkylidenamino)-nitrilen und Nitroolefinen

5.5.1 Synthese der Elektrophile

1-Nitrocyclohexen **25g** (w = 99%) wurde von der Firma Aldrich bezogen und ohne weitere Aufreinigung in die Synthesen eingesetzt. Die Verbindung 3,4-Dimethoxy-1-(2-nitropropenyl)-benzol **25b** wurde von Dipl. Chem. Johannes Liermann synthetisiert und zur Verfügung gestellt.



25g



25b

2-Nitropropen^[139]

In einem 50 ml Zweihalskolben wurde Phthalsäureanhydrid (16.7 g, 0.113 mol, 2 Äq.) geschmolzen. Anschließend wurde 2-Nitropropanol (5.929 g, 0.056 mol, 1 Äq.) hinzugegeben. Das Produkt wurde anschließend unter Vakuum in eine Kühlfalle destilliert, die in einem Trockeneis - Acetonbad gekühlt wurde (Ölbadtemperatur: 150 – 160°C; Druck: 60 – 70 mbar). Es wurde eine grünliche Flüssigkeit (2.545 g, 29.25 mmol, 27%) isoliert. Zu beachten ist, dass das Produkt nicht lange gelagert werden sollte, da bereits nach wenigen Tagen bei –18°C eine Vielzahl von Zersetzungsprodukten im ¹H-NMR detektiert wurden.



Ausbeute: 2.545 g (29.25 mmol, 27%) (Lit.: 94%)^[139]

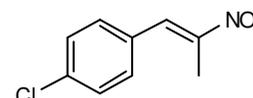
M [C₃H₅NO₂]: 87.08 g/mol

Grünliche Flüssigkeit R_f = 0.13 (Petrolether/ Ethylacetat 4:1), KMnO₄-Tauchbad

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.49 (s, 1H, =CH₂), 5.79 (bs, 1H, =CH₂), 2.29 (s, 3H, CH₃) ppm.

(E)-1-(4'-Chlorphenyl)-2-nitropropen (25a)^[140]

4-Chlorbenzaldehyd (5.62 g, 40 mmol) und Ammoniumacetat (3.08 g, 40 mmol) wurden über Nacht in 1-Nitroethan (40 mL) zum Sieden erhitzt. Überschüssiges 1-Nitroethan wurde i. Vak. entfernt. Der ölige Rückstand wurde in Ethylacetat (50 mL) gelöst, zweimal mit ges. NaHCO₃-Lösung (je 50 mL) und einmal mit ges. NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt, so dass ein brauner Feststoff (7.9 g) erhalten wurde. Das Material wurde aus CH₂Cl₂/ EtOH (5 mL/ 5 mL) umkristallisiert. Der Feststoff wurde abgesaugt und mit wenig eiskaltem Ethanol gewaschen. Dabei wurden gelbliche Kristalle **25a** (1.87 g, 9.5 mmol, 24%) gewonnen. Aus der Mutterlauge wurde ein weiteres Kristallinat (1.56 g, 7.9 mmol, 20%) erhalten.



Ausbeute: 3.43 g (17.4 mmol, 44%) (Lit.: 95%)^[140]

M [C₉H₈ClNO₂]: 197.62 g/mol

Leicht gelbe Kristalle R_f = 0.49 (Petrolether/Ethylacetat 5:1)

Fp: 84.5 – 85°C (Lit. Fp: 84 – 85°C)^[140]

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 1507 (s), 1489 (s), 1407 (m), 1304 (s), 1282 (s), 1087 (s), 842 (m), 831 (s), 816 (s), 721 (m), 697 (m), 512 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.03 (s, 1H, =CH), 7.44 (AA'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2H, H_{2,6}), 7.37 (BB'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2H, H_{3,5}), 2.44 (d, J = 1.0 Hz, 3H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 148.3 (C-NO₂), 136.3 (Ar-C₄), 132.5 (=CH), 131.4 (2C, Ar), 131.1 (Ar-C₁), 129.5 (2C, Ar), 14.2 (CH₃) ppm.

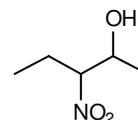
Elementaranalyse berechnet für C₉H₈ClNO₂: C, 54.70%; H, 4.08 %; N, 7.09%. Gefunden: C, 54.63%; H, 4.11%; N, 7.13%.

FD-MS: m/z (%) = 197.6 (100%) [M]⁺.

FAB-HRMS: berechnet für [C₉H₈ClNO₂+H]⁺: m/z = 198.0322, gefunden: 198.0323.

3-Nitropentan-2-ol (71)^[141]

In einem Zweihalskolben (250 mL) wurde 1-Nitropropan (9.0 g, 0.101 mol, 1 Äq.) vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. Acetaldehyd (4.45 g, 0.101 mol, 1 Äq.) wurde zugegeben und zwei bis drei Minuten gerührt. Im Anschluss wurde basisches Aluminiumoxid (Aktivitätsstufe 1) (20 g, 0.196 mol, ~ 2 Äq.) hinzugegeben und die Reaktionsmischung wurde 24 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dreimal mit je 40 mL Dichlormethan aufgeschlemmt und abgesaugt. Die vereinigten Extrakte wurden erneut filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt (9.2 g) wurde destillativ gereinigt. Es wurde eine farblose zähe Flüssigkeit (5.36 g, 0.04 mol, 40 %) erhalten, die zwei diastereomere Formen des Produktes beinhaltet.



Ausbeute: 5.36 g (0.04 mol, 40%) (Lit.: 80%)^[141]

M [C₅H₁₁NO₃]: 133.15 g/mol

Farblose Flüssigkeit R_f = 0.20 (Petrolether/ Ethylacetat 5:1), KMnO₄-Tauchbad

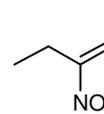
Sdp.: 105 – 106°C (17 mbar) (Lit. Sdp.: 100°C (10 Torr))^[141]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, Diastereomergemisch a:b = 1.25:1): δ = 4.31 (mc, 1H, HCNO₂^{a+b}), 4.13 (mc, 1H, HCOH^{a+b}), 2.43 (d, J = 4.8 Hz, 1H, OH^b), 2.37 (d, J = 6.9

Hz, 1H, OH^a), 2.12 – 1.75 (m, 2H, CH₂^{a+b}), 1.25 (pseudo-t, $J_{\text{app}} \approx 6.8$ Hz, 3H, CH₃^{a+b}), 0.99 – 0.93 (m, 3H, CH₃^{a+b}) ppm.

(*E*)-3-Nitropent-2-en (25c)^[142]

3-Nitropentan-2-ol **71** (3.1692 g, 23.8 mmol, 1 Äq.) wurde in absolutem Ether (24 mL) gelöst und unter Argonatmosphäre mit DMAP (1.454 g, 11.9 mmol, 0.5 Äq.) in Essigsäureanhydrid (3.037 g, 29.75 mmol, 1.25 Äq.) versetzt. Nach 48-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurden 30 mL einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung hinzugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer ges. NaHCO₃-Lösung, dann mit einer ges. NaCl-Lösung sowie mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und i. Vak. eingeengt. Das ¹H-NMR Spektrum zeigte, dass vorwiegend das Edukt zurückgewonnen wurde. Aus diesem Grunde wurde das Rohprodukt erneut umgesetzt. Das Rohprodukt (2.37 g) wurde mit absolutem Ether (20 mL) versetzt. Anschließend wurde unter Argonatmosphäre DMAP (1.08 g) hinzugegeben und unter Rühren gelöst. Unter Wasserbadkühlung wurde das Essigsäureanhydrid zur Reaktionslösung getropft. Da nach 24 Std. die Kontrolle mittels Dünnschichtchromatographie zeigte, dass die Edukte noch nicht vollständig umgesetzt waren, wurde die Lösung vorsichtig für 20 Minuten auf 35 °C erhitzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit ges. NaHCO₃-Lösung (20 mL) versetzt und dreimal mit Ether (je 20 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser und mit einer ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. aufkonzentriert. Die konzentrierte Mischung wurde dann durch Säulenchromatographie gereinigt (Petrolether/ Ethylacetat 8:1). Es wurde ein hellgelbes Öl (427.2 mg, 3.71 mmol, 16%) isoliert.



Ausbeute: 427.2 mg (3.71 mmol, 16%) (Lit.: 69%)^[142]

M [C₅H₉NO₂]: 115.13 g/mol

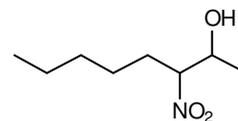
Hellgelbes Öl $R_f = 0.56$ (Petrolether/ Ethylacetat 8:1), KMnO₄-Tauchbad

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.12$ (q, $J = 7.5$ Hz, 1H, =CH), 2.58 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH₂), 1.83 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₃CH), 1.09 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₃CH₂) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 115 (5) $[M]^+$, 99 (13), 73 (20), 57 (100), 55 (43), 45 (30), 43 (87), 41 (60).

3-Nitrooctan-2-ol

Zur Darstellung des Produktes wurde nach einer Vorschrift von *Rosini et al.* vorgegangen, die ähnliche Nitroalkohole synthetisiert hatten. In einem Zweihalskolben (250 mL) wurde 1-Nitrohexan (5.0 g, 0.038 mol, 1 Äq.) vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. Acetaldehyd (1.67 g, 0.038 mol, 1 Äq.) wurde zugegeben und zwei bis drei Minuten gerührt. Im Anschluss wurde basisches Aluminiumoxid (Aktivitätsstufe 1) (7.75 g, 0.076 mol, 2 Äq.) hinzugegeben und die Reaktionsmischung wurde 72 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 x mit je 40 mL Dichlormethan aufgeschlämmt und abgesaugt. Die vereinigten Extrakte wurden erneut filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt (5.2 g) wurde säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/ Ethylacetat 6:1 → 4:1). Es wurde ein hellgelbes Öl (1.53 g, 8.73 mmol, 23%) erhalten.



Ausbeute: 1.53 g (8.73 mmol, 23%)

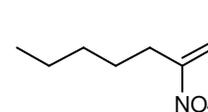
M $[C_8H_{17}NO_3]$: 175.23 g/mol

Hellgelbes Öl $R_f = 0.39$ (Petrolether/ Ethylacetat 5:1), $KMnO_4$ -Tauchbad

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$, Diastereomeregemisch a:b \approx 1.1:1): $\delta = 4.43 - 4.34$ (m, 1H, $HCNO_2^{a+b}$), 4.19 – 4.06 (m, 1H, $HCOH^{a+b}$), 2.33 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, OH^a), 2.24 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, OH^b), 2.10 – 1.91 (m, 1H, CH_2^{a+b}), 1.81 – 1.66 (m, 1H, CH_2^{a+b}), 1.38 – 1.18 (m, 9H, CH_3, CH_2^{a+b}), 0.86 (mc, Hz, 3H, CH_3^{a+b}) ppm.

(*E*)-3-Nitrooct-2-en (25d)^[142]

Zur Darstellung des Produktes wurde nach einer Vorschrift von *Le Gall et al.* vorgegangen, die Verbindungen ähnlichen Types beschrieben haben. In absolutem Ether (8 mL) wurde 3-Nitro-octan-2-ol (1 g, 5.74 mmol, 1 Äq.) gelöst. Anschließend wurde unter Argonatmosphäre DMAP (0.351 g, 2.87 mmol, 0.5 Äq.) hinzugegeben und unter Rühren gelöst. Unter Wasserbadkühlung wurde Essigsäureanhydrid (0.732 g, 7.175 mmol, 1.25 Äq.) zur



Reaktionslösung getropft. Es wurde 20 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit ges. NaHCO₃-Lösung (10 mL) versetzt und dreimal mit Ether (je 10 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser und mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. aufkonzentriert. Das Rohprodukt (973 mg) wurde durch Flashchromatographie gereinigt (Petrolether/ Ethylacetat 8:1). Reines Produkt (**25d**) wurde als eine hellgelbe Flüssigkeit (71.2 mg, 0.45 mmol, 8%) isoliert. Weiterhin wurde eine mit Edukt verunreinigte Fraktion (440 mg) als eine leicht bläuliche Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 71.2 mg (0.45 mmol, 8%)

M [C₈H₁₅NO₂]: 157.21 g/mol

Hellgelbe Flüssigkeit $R_f = 0.58$ (Petrolether/ Ethylacetat 8:1)

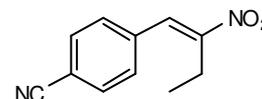
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.15$ (q, $J = 7.5$ Hz, 1H, =CH), 2.56 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, CH₂), 1.86 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₃), 1.55 – 1.40 (m, 2H, CH₂), 1.32 – 1.25 (m, 4H, 2 CH₂), 0.87 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (125.8 MHz, CDCl₃): $\delta = 152.9$ (C-NO₂), 131.3 (=CH), 31.3 (CH₂), 27.3 (CH₂), 26.0 (CH₂), 22.3 (CH₂), 13.9 CH₃), 13.4 (CH₃) ppm.

IR (Film auf NaCl): $\tilde{\nu} = 2958$ (m), 2932 (m), 2862 (m), 1672 (w), 1520 (s), 1458 (m), 1380 (m), 1336 (s), 1113 (w), 1010 (w), 844 (m), 724 (m) cm⁻¹.

(E)-4-(2-Nitro-but-1-enyl)-benzonitril (**25e**)

4-Cyanobenzaldehyd (1.92 g, 14.64 mmol) und Ammoniumacetat (1.12 g, 14.64 mmol) wurden über Nacht in 1-Nitropropan (20 mL) zum Sieden erhitzt. Überschüssiges 1-Nitropropan wurde i. Vak. entfernt. Der ölige Rückstand wurde in Ethylacetat (40 mL) gelöst, mit ges. NaHCO₃-Lösung (40 mL), Wasser (40 mL) und ges. NaCl-Lösung (40 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt, so dass ein brauner Feststoff (2.71 g) erhalten wurde. Das Material wurde aus Ethanol/ Petrolether umkristallisiert. Dabei wurde **25e** als ein leicht ockerfarbener Feststoff (0.34 g) gewonnen. Weiteres Produkt (0.85 g) wurde aus der Mutterlauge isoliert, nachdem diese 50 Std. bei 4°C gelagert wurde. Nach Absaugen dieses Feststoffes wurde das



Filtrat aufkonzentriert und über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 10:1). Es wurden gelbe Kristalle (0.27 g) erhalten.

Ausbeute: 1.46 g (7.22 mmol, 50%)

M [$C_{11}H_{10}N_2O_2$]: 202.21 g/mol

Leicht ockerfarbene und gelbe Kristalle R_f : 0.35 (Petrolether/Ethylacetat 5:1)

Fp: 109 – 110°C

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2230 (s), 1650 (m), 1517 (s), 1502 (m), 1456 (m), 1441 (m), 1326 (s), 1285 (m), 948 (m), 935 (m), 843 (m), 808 (m) cm^{-1} .

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.95 (s, 1H, β -CH), 7.73 (AA'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2H, H2,6), 7.48 (BB'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2H, H3,5), 2.80 (q, J = 7.4 Hz, 2H, CH_2), 1.25 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH_3) ppm.

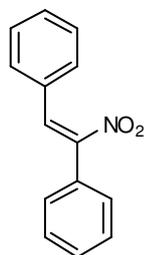
transient NOE: Einstrahlung auf 2.80 ppm (CH_2) verstärkt die Signale bei 7.48 ppm (H3,5, 1.0%) und 1.25 (CH_3 , 1.5%) ppm.

^{13}C -NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 155.4 (C- NO_2), 137.0 (C4), 132.6 (2C, Ar), 130.6 (β -CH), 129.9 (2C, Ar), 118.0, 133.3 (C1, CN), 20.7 (CH_2), 12.5 (CH_3) ppm.

Elementaranalyse berechnet für $C_{11}H_{10}N_2O_2$: C, 65.34%; H, 4.98 %; N, 13.85%.
Gefunden: C, 65.33%; H, 4.87%; N, 13.86%.

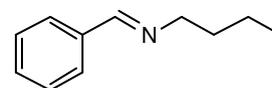
FD-MS: m/z (%) = 202.1 (100%) $[M]^+$.

(Z)- α -Nitrostilben (25f)^[143]



Edukt 1: N-Benzylidenbutan-1-amin^[143]

Benzaldehyd (1.06 g, 10 mmol) und *n*-Butylamin (0.73 g, 10 mmol) wurden in einen 25 mL Rundkolben eingewogen. Dabei



kam es zu einer starken Erwärmung des Gemisches. Nach Zugabe von abs. Benzol (10

mL) wurde 45 min. unter Verwendung eines Wasserabscheiders zum Sieden erhitzt. Das überschüssige Benzol wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Imin wurde als eine leicht gelbliche Flüssigkeit (1.50 g, 9.3 mmol, 93%) erhalten.

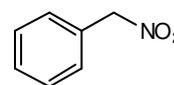
Ausbeute: 1.50 g (9.3 mmol, 93%)

Leicht gelbliche Flüssigkeit $R_f = 0.51$ (Petrolether/ Ethylacetat 5:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.27$ (s, 1H, HC=N), 7.75 – 7.70 (m, 2H, Ph-H2,6), 7.43 – 7.37 (m, 3H, Ph-H3,5, Ph-H4), 3.62 (dt, $J_t = 7.0$ Hz, $J_d = 1.3$ Hz, 2H, NCH_2), 1.69 (mc, 2H, CH_2), 1.39 (mc, 2H, CH_2), 0.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_3) ppm.

Edukt 2: (Nitromethyl)-benzol^[127]

Zu einer wässrigen Lösung aus Benzylbromid (1.59 mL, 2.29 g, 13.4 mmol) wurde AgNO_2 (8.24 g, 53.6 mmol, 4 Äq.) zugegeben. Um die Reaktionsmischung vor Lichteinwirkung zu schützen, wurde der Kolben mit Aluminiumfolie umwickelt. Es wurde 2.5 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Der voluminöse Niederschlag wurde abgenutscht, 5x mit je 10 mL Wasser und dann 4x mit je 10 mL Ethylacetat gewaschen. Das Filtrat wurde zweimal mit je 50 mL und einmal mit 25 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit Wasser (50 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und i. Vak. eingeeengt. Es wurde ein hellgelbes Öl (1.64 g, 12.0 mmol, 89%) erhalten, das noch leicht verunreinigt war.



Ausbeute: 1.64 g (12.0 mmol, 89%) (Lit.: 55%)^[127]

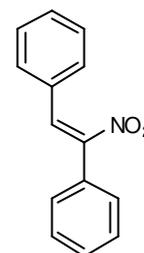
Leicht gelbliche Flüssigkeit $R_f = 0.73$ (Toluol)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.47 - 7.32$ (m, 5H, Ph), 5.45 (s, 2H, CH_2) ppm.

IR (Film auf NaCl): $\tilde{\nu} = 1636$ (s), 1557 (s, NO_2), 1456 (s), 1375 (s, NO_2), 1281 (s), 788 (m), 737 (s), 719 (s), 699 (s) cm^{-1} .

(Z)- α -Nitrostilben (25f)^[143]

Zu einer Lösung aus (Nitromethyl)-benzol (1.26 g, 9.18 mmol) in Essigsäure (2.3 mL) wurde das rohe *N*-Benzylidenbutan-1-amin zugetropft. Es wurde kurz gerührt und dann 16 Std. bei Raumtemperatur stehen gelassen. Da das Produkt nicht ausgefallen war, wurde zunächst mit ges. NaHCO_3 -Lösung (20 mL) und dann mit 1N NaOH (15 mL) auf pH 9 – 10 eingestellt. Die wässrige Phase wurde anschließend dreimal mit je 15 mL Diethylether



extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit Wasser (20 mL), einmal mit ges. NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und i. Vak. eingengt. Das hellgelbe Öl (2.22 g) wurde über eine Kieselgelsäule filtriert (Toluol), so dass **25f** als gelbes Kristallinat (789 mg, 3.50 mmol, 38%) gewonnen wurde.

Ausbeute: 789 mg (3.50 mmol, 38%) (Lit: 88%)^[143]

M [C₁₄H₁₁NO₂]: 225.24 g/mol

Gelbe Kristalle R_f = 0.6 (Toluol)

Fp: 74.5 – 75.5°C (Lit. Fp: 73 – 74°C)^[143]

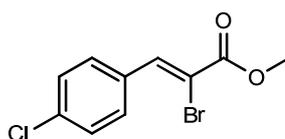
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1651 (m), 1515 (s, NO₂), 1494 (m), 1448 (m), 1325 (s, NO₂), 1280 (m), 972 (m), 760 (m), 710 (m), 691 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.24 (s, 1H, =CH), 7.52 – 7.48 (m, 2H, Ph), 7.42 – 7.29 (m, 4H, Ph), 7.25 – 7.19 (m, 2H, Ph), 7.12 – 7.07 (m, 2H, Ph) ppm.

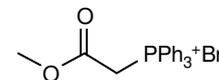
Elementaranalyse berechnet für C₁₄H₁₁NO₂: C, 74.65%; H, 4.92%; N, 6.22%. Gefunden: C, 74.85%; H, 4.89%; N, 6.18%.

FD-MS: m/z (%) = 225.1 (100%) [M]⁺.

(Z)-2-Brom-3-(4-chlorphenyl)-methylacrylat (**69**)



Stufe 1: Methoxycarbonyltriphenylphosphoniumbromid



Hergestellt nach einer ähnlichen Vorschrift von *Speziale* und *Ratts*.^[144] Unter Argon-Atmosphäre wurde Triphenylphosphin (20 g, 76.3 mmol) mit Toluol (160 mL) versetzt. Bromessigsäuremethylester (12.8 g, 83.7 mmol) wurde zugetropft und das Reaktionsgemisch zum Sieden erhitzt. Nach Ausfallen eines Niederschlages wurde abkühlen gelassen, filtriert und der Feststoff mit Toluol und anschließend mit Petrolether gewaschen.

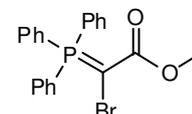
Ausbeute: 31.9 g (76.8 mmol, quant.)

M [C₂₁H₂₀BrO₂P]: 415.26 g/mol

Farbloses Pulver

Fp: 179 – 180°C (Lit. Fp: 167 – 170 °C)^[145]

Stufe 2: Carbomethoxybrommethyliden-triphenylphosphoran



Hergestellt nach einer abgewandelten Vorschrift von *Speziale* und *Ratts*:^[144] Zu einer Lösung aus Methoxycarbonyltriphenylphosphoniumbromid (5 g, 12 mmol) in Wasser (125 mL) wurde unter starkem Rühren eine Lösung aus Brom (1.9 g, 12 mmol) in Wasser (250 mL) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde unter Eiskühlung solange 50%ige Natronlauge zugegeben bis ein Feststoff auszufallen begann. Die Ausfällung wurde durch Zutropfen von 2N NaOH beendet. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Petrolether gewaschen und im Vakuumexsikkator getrocknet. Nach Umkristallisation wurde ein farbloser Feststoff (3.66 g, 8.9 mmol, 74%) erhalten.

Ausbeute: 3.66 g (8.9 mmol, 74%) (Lit: keine Angabe)^[145]

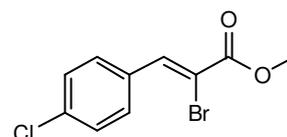
M [C₂₁H₁₈BrO₂P]: 413.24 g/mol

Farbloser Feststoff

Fp: 164 – 165°C (Lit. Fp: 163 – 164°C)^[145]

Stufe 3: (Z)-2-Brom-3-(4-chlorphenyl)-methylacrylat (69)

Zu einer Lösung aus Carbomethoxybrommethyliden-triphenylphosphoran (1.5 g, 3.6 mmol) in Toluol (4 mL) wurde p-Chlorbenzaldehyd (0.5 g, 3.6 mmol) gegeben. Es wurde 5 Std. bei 80 – 85°C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand über Kieselgel filtriert (Cyclohexan/ Ethylacetat 5 : 1). Dabei wurden leicht verunreinigte farblose Kristalle (0.88 g, 3.2 mmol, 89%) isoliert.



Ausbeute: 0.88 g (3.2 mmol, 89%)

M [C₁₀H₈BrClO₂]: 275.53 g/mol

Farblose Kristalle R_f = 0.45 (Petrolether/ Ethylacetat 5 : 1)

Fp: 69 – 72°C (Lit. Fp: 74 – 75°C)^[146]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.15 (s, 1H, =CH), 7.77 (AA'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2H, H2,6), 7.38 (BB'-Teil eines AA'BB'-Systems, H3,5), 3.88 (s, 3H, OCH₃) ppm.

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 163.6 (C=O), 139.7 (=CH), 139.1 (Cq), 136.1 (Cq), 131.5 (2C), 128.7 (2C), 113.1 (C-Br), 54.0 (OCH₃) ppm.

5.5.2 Synthese der Pyrrole

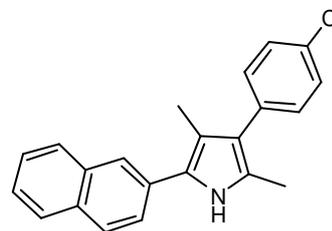
Allgemeine Arbeitsvorschriften zur Synthese der Pyrrole (29a–29q)

Methode A: Eine Mischung aus Imin **9**, Nitroolefin **25** (1 – 1.5 Äq.) und Cäsiumcarbonat (2 Äq.) in THF (1.8 mL pro 100 mg Imin) wurden unter Argon-Atmosphäre zum Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Umsetzung (DC-Kontrolle), wurden Ethylacetat und ges. NaHCO₃-Lösung zum Reaktionsgemisch gegeben. Nach Abtrennen der organischen Phase wurde die wässrige Phase zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und das Solvens wurde i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde entweder durch Umkristallisation oder durch Flash-Chromatographie gereinigt.

Methode B: In einem mit Argon geflutetem Mikrowellengefäß wurde eine Mischung aus Imin **9**, Nitroolefin **25** (1 Äq.) und Cäsiumcarbonat (2 Äq.) in DMF (1 mL pro 100 mg Imin) 2 min auf 100°C durch Bestrahlung mit Mikrowellen erhitzt (CEM Discover, Luftkühlung, IR-Temperaturkontrolle, maximale Leistung 100 W). Nach Druckausgleich wurde die Mischung mit Wasser versetzt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit Wasser und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und i. Vak. eingengt. Die Aufreinigung der Rohprodukte wurde wie für Methode A beschrieben durchgeführt.

3-(4-Chlorphenyl)-2,4-dimethyl-5-(2-naphthyl)-1H-pyrrol (29a)

Hergestellt analog der allgemeinen Synthesevorschrift (Methode A) aus **9e** (500.5 mg, 2.40 mmol), **25a** (474.9 mg, 2.40 mmol) und Cs₂CO₃ (1.56 g, 4.80 mmol) in THF (9 mL). Ein Teil (106.3 mg) des Rohproduktes wurde aus Methanol umkristallisiert, wobei **29a** (36.7 mg) als ein



leicht beiger Feststoff erhalten wurde. Aus der Mutterlauge konnte weiteres Produkt **29a** (17.6 mg) isoliert werden. Die Gesamtausbeute betrug 54.3 mg, 51%. Die Ausbeute konnte auf 54% gesteigert werden, wenn **29a** durch Bestrahlung mit Mikrowellen (Methode B) aus **9e** (99.5 mg, 0.478 mmol), **25a** (94.3 mg, 0.477 mmol) und Cs₂CO₃ (311.5 mg, 0.956 mmol) in DMF (1 mL) synthetisiert wurde.

Ausbeute: 54%

M [C₂₂H₁₈ClN]: 331.84 g/mol

Leicht beiger Feststoff R_f: 0.42 (Petrolether/Ethylacetat 5:1)

Fp: 177 – 179.5°C

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3447 (s, br), 1628 (m), 1603 (m), 1510 (m), 1490 (s), 1089 (m), 1003 (w), 862 (w), 836 (m), 751 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR, COSY, HMBC (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11.05 (bs, 1H, NH), 7.92 (mc, 2H, H1', H4'), 7.88 (mc, 2H, H5', H8'), 7.70 (dd, *J* = 8.6, 1.6 Hz, H3'), 7.52 – 7.40 (m, 4H, H6', H7', H3'', 5''), 7.31 (BB'-Teil eines AA'BB' Systems, 2H, H2'', 6''), 2.25 (s, 3H, 5-CH₃), 2.20 (s, 3H, 3-CH₃) ppm.

transient NOE: Einstrahlung auf 2.20 ppm (3-CH₃) verstärkt die Signale bei 7.92 ppm (H-1', 1.6%), 7.70 ppm (H-3', 1.5%) und 7.31 ppm (H2'', 6'', 2.6%), wohingegen bei Einstrahlung auf 2.25 ppm (5-CH₃) nur die Signale bei 11.05 (NH, 0.9%) und 7.31 (H2'', 6'', 2.9%) verstärkt werden.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, DMSO-d₆): δ = 135.2 (C1''), 133.3 (C8a'), 131.2 (C4a'), 131.1 (2C, C2'', 6''), 131.0 (C4''), 129.8 (C2'), 128.1 (2C, C3'', 5''), 127.8 (C4'), 127.5 (C5'), 127.5 (C8'), 126.3 (C7'), 126.1 (C2), 125.7 (C5), 125.2, 125.1 (C3'/ C6'), 123.3 (C1'), 121.3 (C4), 113.9 (C3), 11.9 (5-CH₃), 11.8 (3-CH₃) ppm. Im HMBC-Spektrum zeigten beide Methylgruppen Korrelationen auf C4 sowie C1''.

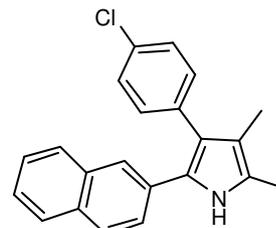
Elementaranalyse berechnet für $C_{22}H_{18}ClN$: C, 79.63%; H, 5.47%; N, 4.22%.
Gefunden: C, 79.62%; H, 5.43%; N, 4.24%.

ESI-MS: m/z (%) = 331.1 (100) $[M]^+$.

ESI-HRMS: berechnet für $[C_{22}H_{18}ClN+H]^+$: m/z = 332.1206, gefunden: 332.1216.

3-(4-Chlorphenyl)-4,5-dimethyl-2-(2-naphthyl)-1H-pyrrol (68a)

Ein Isomerengemisch aus **68a** und **29a** wurde dargestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Methode A) ausgehend von **9e** (100 mg, 0.48 mmol) und **25a** (94.9 mg, 0.48 mmol), jedoch unter Verwendung von KO^tBu (146.7 mg, 1.31 mmol) anstelle von Cs_2CO_3 als Base. Ein Teil (85.1 mg) des Rohproduktes

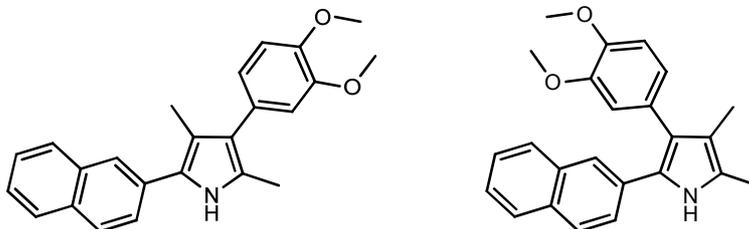


(152.2 mg) wurde chromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 5:1). Dabei wurden die isomeren Verbindungen **29a** und **68a** im Verhältnis 1.1:1 in Form eines leicht gelben Schaumes erhalten (27.4 mg, 0.083 mmol, 19%).

NMR-Daten von **68a** (in $CDCl_3$): **1H -NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.03 (bs, 1H, NH), 7.75 – 7.64 (m, 5H, H1', H3', H4', H5', H8'), 7.54 – 7.40 (m, 2H, H6', H7'), 7.30 (AA'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2H, H3'',5''), 7.22 (BB'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2H, H2'',6''), 2.33 (s, 3H, 5-CH₃), 2.03 (s, 3H, 4-CH₃) ppm.

^{13}C -NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) : δ = 135.0 (C1''), 133.6 (C8a'), 131.8 (C4a'), 131.7 (C4''), 131.7 (2C, C2'',6''), 130.7 (C2'), 130.3 (Cq), 128.4 (2C), 128.3, 128.0, 127.6 (2C), 126.2, 125.7, 125.2 (Cq), 124.1 (C1'), 121.7 (Cq), 115.4 (Cq), 11.3, 9.7 (4-CH₃, 5-CH₃) ppm.

transient NOE: Einstrahlung auf 2.03 ppm (4-CH₃) verstärkt die Signale bei 7.30 ppm (H3'',5'', 0.2%), 7.22 ppm (H2'',6'', 1.3%) und 2.33 (5-CH₃, 1.2%).

4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3,5-dimethyl-2-(2-naphthyl)-1H-pyrrol (29b)**3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4,5-dimethyl-2-(2-naphthyl)-1H-pyrrol (68b)**

Die Substanz **29b** wurde analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Methode B) aus **9e** (100.9 mg, 0.484 mmol), **25b** (108.2 mg, 0.485 mmol) und Cs₂CO₃ (314.2 mg, 0.964 mmol) in DMF (1 mL) synthetisiert. Ein Teil (206.4 mg) des Rohproduktes (220.0 mg) wurde chromatographisch gereinigt (Petrolether/ Ethylacetat 5:1). Es wurden **29b** (64.6 mg, 40 %) als ein leicht pinkfarbener Feststoff und **68b** (7.6 mg, 0.021 mmol, 5%) als hellgelber amorpher Feststoff isoliert.

29b

Ausbeute: 64.6 mg (0.181 mmol, 40%)

M [C₂₄H₂₃NO₂]: 357.44 g/mol

Leicht pinkfarbener Feststoff R_f: 0.15 (Petrolether/ Ethylacetat 5:1)

Fp: 182 – 184°C

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3383 (s, br), 1601 (m), 1506 (s), 1463 (m), 1254 (s), 1240 (m), 1136 (m), 1025 (m), 857 (m), 816 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR, HMBC, COSY (400 MHz, 100.6 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.92 (bs, 1H, NH), 7.92 – 7.90 (m, 2H, H1'', H4''), 7.87 (mc, 2H, H5'', H8''), 7.70 (dd, *J* = 8.7, 1.6 Hz, 1H, H3''), 7.48 (ddd, *J* = 8.1, 6.8, 1.1 Hz, 1H, H7''), 7.42 (ddd, *J* = 8.0, 6.8, 1.1 Hz, 1H, H6''), 6.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H5'), 6.85 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H2'), 6.79 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H, H6'), 3.77 (2s, 2x 3H, OCH₃), 2.25 (s, 3H, 5-CH₃), 2.21 (s, 3H, 3-CH₃) ppm.

¹³C-NMR, HMBC, HSQC (100.6 MHz, 400 MHz, DMSO-d₆): δ = 148.8 (C3'), 147.2 (C4'), 133.9 (C8a''), 131.9 (C2''), 131.3 (C4a''), 129.4 (C1'), 128.3 (C4''), 128.0 (2C, C5'', C8''), 126.7 (C7''), 126.1 (C2), 125.7 (C5), 125.5 (C3''), 125.5 (C6''), 123.5 (C1''), 123.1 (C4), 122.1 (C6'), 114.6 (C3), 114.1 (C2'), 112.3 (C5'), 56.0 (OCH₃), 55.9 (OCH₃), 12.51 (3-CH₃), 12.28 (5-CH₃) ppm.

Elementaranalyse berechnet für $C_{24}H_{23}NO_2$: C, 80.64%; H, 6.49 %; N, 3.92%.
gefunden: C, 80.54%; H, 6.44%; N, 4.00%;

ESI-MS: m/z (%) = 737.4 (37) $[2M+Na]^+$, 714.4 (30) $[2M]^+$, 713.4 (100) $[2M - H]^+$, 356.2 (18), $[M - H]^+$.

ESI-HRMS: berechnet für $[C_{24}H_{23}NO_2+H]^+$: m/z = 358.1807, gefunden: 358.1806.

68b

Ausbeute: 7.6 mg (0.021 mmol, 5%)

M $[C_{24}H_{23}NO_2]$: 357.44 g/mol

Hellgelber amorpher Feststoff R_f : 0.18 (Petrolether/ Ethylacetat 5:1)

IR (Film auf NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3364 (m), 1530 (m), 1510 (s), 1463 (m), 1239 (s), 1253 (s), 1211 (m), 1171 (m), 1136 (m), 1026 (m), 752 (m) cm^{-1} .

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.84 (bs, 1H, NH), 7.70 – 7.72 (m, 2H), 7.66 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.40 (mc, 2H), 7.24 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H5'), 6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H6'), 6.73 – 6.64 (m, 2H), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.58 (s, 3H, OCH₃), 2.22 (s, 3H, CH₃), 1.88 (s, 3H, CH₃) ppm.

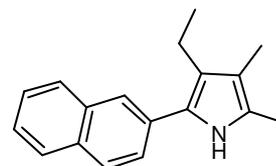
^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6): δ = 148.5, 147.2 (C3', C4'), 133.4 (C8a''), 131.4 (C2''), 131.0 (C4a''), 129.7 (C1'), 127.5, 127.4, 127.2, 126.3, 125.4, 125.2 (Cq), 125.0, 124.8 (Cq), 122.9, 122.4 (Cq), 122.3, 114.2, 114.2 (C2'), 112.0 (C5'), 55.5 (OCH₃), 55.5 (OCH₃), 11.0 (CH₃), 9.8 (CH₃) ppm.

ESI-MS: m/z (%) = 374.2 (28) $[M+OH]^+$, 358.2 (34) $[M+H]^+$, 357.2 (100) $[M]^+$.

ESI-HRMS: berechnet für $[C_{24}H_{23}NO_2+Na]^+$: m/z = 380.1626, gefunden: 380.1630.

3-Ethyl-4,5-dimethyl-2-(2-naphthyl)-1H-pyrrol (29c)

Pyrrol **29c** wurde analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Methode B) aus **9e** (150.0 mg, 0.720 mmol), **25c** (83.0 mg, 0.721 mmol) und Cs₂CO₃ (470.2 mg, 1.44 mmol) in DMF (1 mL) hergestellt. Ein Teil (171.1 mg) des Rohmaterials (181.1



mg) wurde chromatographisch gereinigt (Petrolether/ Ethylacetat 5:1), wodurch **29c** (56.6 mg, 0.227 mmol, 33 %) als ein leicht braunes Öl erhalten wurde.

Ausbeute: 56.6 mg (0.227 mmol, 33%)

M [C₁₈H₁₉N]: 249.35 g/mol

Leicht braunes Öl R_f : 0.52 (Petrolether/ Ethylacetat 5:1)

IR (Film auf NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3430 (m), 2960 (s), 2926 (s), 2867 (m), 1628 (m), 1593 (m), 1525 (m), 1461 (m), 854 (m), 820 (m), 749 (s) cm⁻¹.

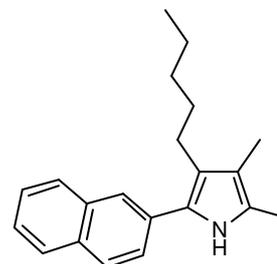
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.49 (bs, 1H, NH), 7.88 – 7.80 (m, 4H, H1', H4', H5', H8'), 7.59 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, H3'), 7.43 (mc, 2H, H6', H7'), 2.57 (q, J = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 2.15 (s, 3H, CH₃), 1.91 (s, 3H, CH₃), 1.14 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃) ppm.

¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-d₆): δ = 133.6 (C8a'), 131.9 (C4a'), 130.9 (C2'), 127.9 (C4'), 127.6 (2C, C5', C8'), 126.3 (C7'), 125.1, 125.0 (C3', C6'), 124.8, 124.4, 122.6 (C1'), 122.1, 113.9 (C4), 18.2 (CH₂), 15.8 (CH₃), 11.0 (CH₃), 9.0 (CH₃) ppm.

ESI-HRMS: berechnet für [C₁₈H₁₉N+H]⁺: m/z = 250.1596, gefunden: 250.1591.

4,5-Dimethyl-2-(2-naphthyl)-3-pentyl-1H-pyrrol (29d)

Substanz **29d** wurde analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Methode B) aus **9e** (60.9 mg, 0.292 mmol), **25d** (45.9 mg, 0.292 mmol) und Cs₂CO₃ (189.7 mg, 0.582 mmol) in DMF (0.6 mL) synthetisiert. Ein Teil (76.4 mg) des Rohproduktes (86.9 mg) wurde chromatographisch gereinigt (Petrolether/ Ethylacetat 8:1).



Ausbeute: 25.5 mg (0.087 mmol, 34 %)

M [C₂₁H₂₅N]: 291.43 g/mol

Rötliches Öl R_f = 0.49 (Petrolether/ Ethylacetat 5:1)

IR (Film auf NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3430 (br), 2955 (m), 2926 (s), 2857 (m), 1628 (m), 1593 (m), 1466 (m) 890 (w), 855 (m), 748 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR, HMBC, COSY (400 MHz, 100.6 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.50 (bs, 1H, NH), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H4'), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H5'), 7.81 – 7.79 (m, 2H, H1', H8'), 7.60 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H, H3'), 7.46 (ddd, J = 8.2, 6.9, 1.3 Hz, 1H, H7'), 7.40 (ddd, J = 8.0, 6.9, 1.3 Hz, 1H, H6'), 2.54 (mc, 2H, α -CH₂), 2.15 (s, 3H, 5-CH₃), 1.90 (s, 3H, 4-CH₃), 1.51 (mc, 2H, β -CH₂), 1.35 – 1.30 (m, 4H, γ -, δ -CH₂), 0.85 (mc, 3H, ϵ -CH₃) ppm.

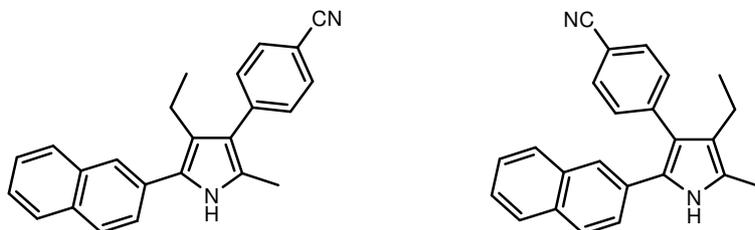
^{13}C -NMR, HMBC, HSQC (100.6 MHz, 400 MHz, DMSO- d_6): δ = 133.9 (C8a'), 132.3 (C2'), 131.2 (C4a'), 128.2 (C4'), 127.9 (C5'), 127.8 (C8'), 126.7 (C7'), 125.4 (C3'), 125.3 (C6'), 125.1 (C5), 124.9 (C2), 122.9 (C1'), 121.2 (C3), 114.5 (C4), 32.0 (γ -C), 30.8 (β -C), 25.4 (α -C), 22.4 (δ -C), 14.5 (ϵ -C), 11.4 (5-CH₃), 9.5 (4-CH₃) ppm.

FD-MS: m/z (%) = 291.5 (100) [C₂₁H₂₅N]⁺.

ESI-HRMS: berechnet für [C₂₁H₂₅N+H]⁺: m/z = 292.2065, gefunden: 292.2061.

4-Ethyl-2-methyl-5-(2-naphthyl)-3-(4-cyanophenyl)-1H-pyrrol (29e)

3-Ethyl-2-methyl-5-(2-naphthyl)-4-(4-cyanophenyl)-1H-pyrrol (68e)



Pyrrol **29e** wurde analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Methode B) ausgehend von **9e** (150.7 mg, 0.724 mmol), **25e** (146.1 mg, 0.723 mmol) und Cs₂CO₃ (473.4 mg, 1.453 mmol) in DMF (1.5 mL) dargestellt. Ein Teil (106.8 mg) des Rohproduktes (261.8 mg) wurde chromatographisch gereinigt (Petrolether/ Ethylacetat 8:1). Dabei wurden ein Isomerengemisch aus **29e** und **68e** (2.5:1, 23.8 mg, 0.071 mmol, 24%) und reines **29e** (31.9 mg, 0.095 mmol, 32%) in Form eines orangefarbenen Feststoffes isoliert.

29e:

Ausbeute:

M [C₂₄H₂₀N₂]: 336.43 g/mol

Orangefarbener Feststoff R_f : 0.41 (Petrolether/ Ethylacetat 5:1)

Fp: 180 – 183°C (Zers.).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3332 (s), 2226 (s), 1603 (s), 1508 (m), 1496 (m), 844 (m), 748 (m) cm⁻¹.

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 11.12 (bs, 1H, NH), 7.95 – 7.83 (m, 6H), 7.67 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.53 – 7.73 (m, 4H), 2.71 (q, J = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 2.23 (s, 3H, CH₃), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH₃) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, DEPT (75.5 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 142.3$ (Cq), 133.4 (Cq), 132.2 (2C, C2'',6''), 131.3 (Cq), 131.2 (Cq), 130.2 (2C, C3'',5''), 128.0, 127.7, 127.6, 126.7 (Cq), 126.5, 126.3 (Cq), 125.5, 125.5 (sich teilweise überlagernde Signale), 124.1, 120.8 (Cq), 120.5 (Cq), 119.4 (CN), 107.8 (Cq), 17.8 (CH₂), 15.8, 11.8 (2x CH₃) ppm.

ESI-MS: m/z (%) = 337.1 (28) [M+H]⁺, 336.1 (100) [M]⁺, 335.1 (30) [M - H]⁺.

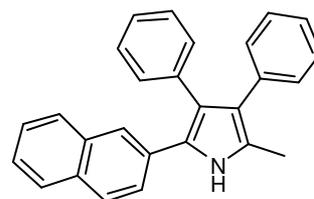
ESI-HRMS: berechnet für [C₂₄H₂₀N₂+H]⁺: $m/z = 337.1705$, gefunden: 337.1707.

Charakteristische $^1\text{H-NMR}$ -Verschiebungen von **68e**: **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 11.10$ (bs, 1H, NH), 2.35 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH₂), 2.24 (s, 3H, CH₃), 0.90 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, CH₃).

Charakteristische $^{13}\text{C-NMR}$ -Verschiebungen von **68e**: **$^{13}\text{C-NMR}$** (125.8 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 119.4$ (CN), 108.3 (Cq), 17.1 (CH₂), 16.1, 10.9 (2x CH₃) ppm.

2-Methyl-5-(2-naphthyl)-3,4-diphenyl-1H-pyrrol (**29f**)

Pyrrol **29f** wurde analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Methode B) ausgehend von **9e** (99.8 mg, 0.479 mmol), **25f** (108.3 mg, 0.481 mmol) und Cs₂CO₃ (312.9 mg, 0.960 mmol) in DMF (1 mL) synthetisiert. Ein Teil (192.3 mg) des



Rohproduktes (221.1 mg) wurde chromatographisch gereinigt (Toluol/ Petrolether 2:1), wobei **29f** in Form eines leicht rosafarbenen Schaums erhalten wurde.

Ausbeute: 50.3 mg (0.140 mmol, 34%)

M [C₂₇H₂₁N]: 359.46 g/mol

Leicht rosafarbener Schaum R_f : 0.47 (Petrolether/ Ethylacetat 5:1)

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3392$ (s), 1599 (m), 1499 (m), 864 (m), 825 (m), 772 (m), 759 (m), 739 (s), 700 (s) cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 11.31$ (bs, 1H, NH), 7.79 – 7.77 (m, 2H), 7.68 – 7.64 (m, 2H), 7.41 (mc, 2H), 7.23 – 7.16 (m, 6H), 7.12 – 7.07 (m, 1H), 7.03 – 7.01 (m, 4H), 2.30 (s, 3H, CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 136.6$ (Cq), 136.0 (Cq), 133.2 (Cq), 131.3 (Cq), 130.9 (Cq), 130.7 (2C), 129.9 (2C), 128.1 (2C), 127.8 (2C), 127.6, 127.5, 127.4, 126.3,

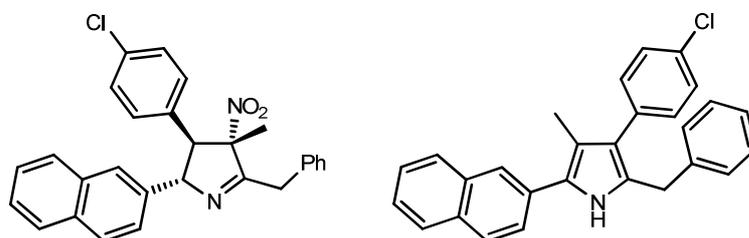
126.2 (Cq), 126.1 (Cq), 125.9, 125.7, 125.4, 125.2, 124.2, 121.7 (Cq), 121.3 (Cq), 11.8 (CH₃) ppm.

ESI-MS: m/z (%) = 360.2 (32) [M+H]⁺, 359.2 (100) [M]⁺, 358.2 (38) [M – H]⁺.

ESI-HRMS: berechnet für [C₂₇H₂₁N+H]⁺: m/z = 360.1752, gefunden: 360.1758.

5-Benzyl-3-(4-chlorphenyl)-4-methyl-2-(2-naphthyl)-4-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrrol (67g)

5-Benzyl-4-(4-chlorphenyl)-2-methyl-1-(2-naphthyl)-1H-pyrrol (29g)



Die Synthese erfolgte analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Methode A) aus **9f** (99.7 mg, 0.351 mmol), **25a** (69.5 mg, 0.352 mmol) und Cs₂CO₃ (231.1 mg, 0.709 mmol) in THF (1.8 mL). Ein Teil (133.0 mg) des Rohproduktes (147.0 mg) wurde chromatographisch gereinigt (Petrolether/ Ethylacetat 5:1 + 1% Me₂NEt). Dabei wurden **29g** (47.2 mg, 0.116 mmol, 36 %) als leicht beiger Feststoff und das Nebenprodukt **67g** (44.4 mg, 0.098 mmol, 31%) als ein leicht gelbes Öl isoliert.

67g:

Ausbeute: 44.4 mg (0.098 mmol, 31%)

M [C₂₈H₂₃ClN₂O₂]: 454.95 g/mol

Leicht gelbes Öl R_f = 0.26 (Petrolether/ Ethylacetat 5:1)

IR (Film auf NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3060 (w), 1641(w), 1601 (w), 1542 (s), 1494 (m), 1455 (m), 1385 (w), 1347 (w), 1093 (m), 1015 (m), 857 (w), 820 (m), 750 (m), 731 (m), 705 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR, COSY, HMBC (400 MHz, 100.6 MHz, CDCl₃): δ = 7.82 – 7.75 (m, 3H, H4', H5', H8'), 7.70 (bs, 1H, H1'), 7.46 – 7.43 (m, 2H, H6', H7'), 7.36 – 7.28 (m, 8H, H3', H3'', 5'', C₆H₅), 7.11 – 7.09 (m, 2H, H2'', 6''), 5.45 (td, J_d = 9.1, J_t = 1.7 Hz, 1H, H2), 4.32 (d, J = 9.1 Hz, 1H, H3), 4.00 (dd, J = 15.4, 1.3 Hz, 1H, CH₂-H_a), 3.69 (dd, J = 15.4, 2.1 Hz, 1H, CH₂-H_b), 1.22 (s, 3H, CH₃) ppm.

transient NOE: Einstrahlung auf 1.22 ppm (CH₃) verstärkt die Signale bei 7.36 ppm (C₆H₅, 1.2%), 7.11 ppm (H2'',6'', 3.0%), 5.45 ppm (H2, 2.1%), 4.32 ppm (H3, 0.5%), 4.00 ppm (CH₂-H_a, 0.6%) und 3.69 ppm (CH₂-H_b, 1.0%). Einstrahlung auf 4.32 ppm (H3) verstärkt die Signale bei 7.70 ppm (H1', 1.2%), 7.36 – 7.32 ppm (H3', 2.1%), 7.11 ppm (H2''6'', 6.4%) und 5.45 ppm (H2, 1.0%).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, 400 MHz, CDCl₃): δ = 172.1 (C5), 137.4 (C2'), 135.1 (C1'''), 134.5 (C4''), 133.2 (C8a'), 133.0 (C4a'), 132.2 (C1''), 130.3 (2C, C2'',6''), 129.3 (2C), 129.2 (2C), (C3'',5'', C2''',6'''), 128.8 (2C, C3''',5'''), 128.7 (C4'''), 128.0 (C8'), 127.7, 127.3 (C4', C5'), 126.3, 126.0 (C6', C7'), 125.9 (C1'), 124.5 (C3'), 102.6 (C4), 75.6 (C2), 63.7 (C3), 36.7 (CH₂), 17.8 (CH₃) ppm.

ESI-HRMS: berechnet für [C₂₈H₂₃N₂O₂Cl+Na]⁺: *m/z* = 477.1346, gefunden: 477.1364.

Die Verbindung zersetzt sich langsam in Lösung.

29g:

Ausbeute: 47.2 mg (0.116 mmol, 36 %)

M [C₂₈H₂₂ClN]: 407.93 g/mol

Leicht beiger Feststoff **R_f** = 0.54 (Petrolether/ Ethylacetat 5:1)

Fp: 155 – 157°C

IR (Film auf NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3420 (br), 1628 (m), 1602 (m), 1488 (s), 1452 (m), 1090 (m), 1003 (m), 832 (s), 820 (m), 748 (m), 728 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.92 (bs, 1H, NH), 7.88 – 7.82 (m, 4H, H1', H4', H5', H8'), 7.58 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H, H3'), 7.50 – 7.22 (m, 11H), 4.06 (s, 2H, PhCH₂), 2.30 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 139.3 (C1'''), 134.5 (Cq), 133.7 (C8a'), 131.9 (Cq), 131.8 (Cq), 131.3 (C2'',6'', C4a'), 130.9 (Cq), 128.8 (2C), 128.7 (2C), 128.4 (2C), 128.3, 127.9 (Cq), 127.7 (sich teilweise überlagernde Signale, 3C), 126.6, 126.4, 125.6, 125.1, 124.5, 123.7 (C3), 115.2 (C4), 32.4 (CH₂), 11.5 (CH₃) ppm.

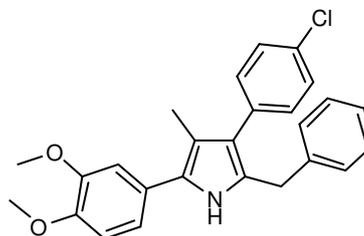
Elementaranalyse berechnet für C₂₈H₂₂ClN: C, 82.44%; H, 5.44%; N, 3.43%.
Gefunden: C, 82.60%; H, 5.32%; N, 3.61%.

ESI-MS: *m/z* (%) = 407.3 (45) [M]⁺, 383.6 (72), 332.1 (90), 320.3 (45), 263.2 (100).

ESI-HRMS: berechnet für $[C_{28}H_{22}ClN+H]^+$: $m/z = 408.1519$, gefunden: 408.1511.

5-Benzyl-4-(4-chlorphenyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-methyl-1H-pyrrol (29h)

Die Synthese erfolgte analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Methode A) aus **9i** (100.3 mg, 0.341 mmol), **25a** (67.2 mg, 0.341 mmol) und CS_2CO_3 (223.0 mg, 0.684 mmol) in THF (1.8 mL). Ein Teil (128.4 mg) des Rohproduktes (147.4 mg) wurde chromatographisch



gereinigt (Petrolether/ Ethylacetat 5:1 + 1% Me_2NEt), wobei **29h** (52.6 mg, 0.126 mmol, 43 %) als ein hellgelbes viskoses Öl erhalten wurde.

Ausbeute: 52.6 mg (0.126 mmol, 43 %)

M $[C_{26}H_{24}ClNO_2]$: 417.93 g/mol

Hellgelbes viskoses Öl $R_f = 0.28$ (Petrolether/ Ethylacetat 3:1)

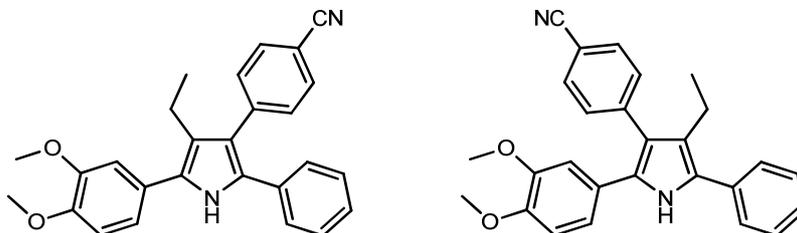
IR (Film auf NaCl): $\tilde{\nu} = 3360$ (br), 1601 (m), 1506 (s), 1453 (m), 1249 (s), 1221 (m), 1140 (m), 1090 (m), 1027 (m) 834 (m) cm^{-1} .

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.75$ (bs, 1H, NH), 7.40 – 7.18 (m, 9H), 6.94 – 6.89 (m, 3H), 4.02 (s, 2H, CH_2Ph), 3.91 (s, 6H, OCH_3), 2.20 (s, 3H, CH_3) ppm.

^{13}C -NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 149.0$ ($C3'$), 147.7 ($C4'$), 139.4 (Cq), 134.6 (Cq), 131.7 (Cq), 131.2 ($C2'',6''$), 128.7 (2C), 128.5 (2C), 128.4 (2C), 127.9 (Cq), 126.7 (Cq), 126.6 (Cq), 126.5, 123.2 ($C4$), 119.2, 113.8 ($C3$), 111.5, 110.5, 55.9 (2C, OCH_3), 32.3 (CH_2Ph), 11.2 (CH_3) ppm.

ESI-MS: m/z (%) = 434.3 (100), 417.3 (40) $[M]^+$, 343.1 (70), 295.2 (54), 263.4 (38).

ESI-HRMS: berechnet für $[C_{26}H_{24}ClNO_2+H]^+$: $m/z = 418.1574$, gefunden: 418.1574.

5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4-ethyl-2-phenyl-3-(4-cyanophenyl)-1H-pyrrol (29i)**5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-ethyl-2-phenyl-4-(4-cyanophenyl)-1H-pyrrol (68i)**

Pyrrol **29i** wurde analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Methode B) aus **9j** (149.8 mg, 0.534 mmol), **25e** (108.5 mg, 0.537 mmol) und Cs_2CO_3 (356.6 mg, 1.094 mmol) in DMF (1.5 mL) hergestellt. Ein Teil (91.5 mg) des Rohproduktes (195.1 mg) wurde chromatographisch gereinigt (Petrolether/ Ethylacetat 2:1). Dabei wurde ein Isomerengemisch aus **29i** und **68i** (42.5 mg, 0.104 mmol, 42%) in Form eines leicht gelblichen Schaums erhalten.

Ausbeute: 42.5 mg (0.104 mmol, 42%)

M [$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$]: 408.49 g/mol

Leicht gelblicher Schaum R_f : 0.12 (Petrolether/ Ethylacetat 5:1)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3426 (s, br), 2226 (m), 1604 (s), 1516 (s), 1496 (s), 1464 (m), 1252 (s), 1225 (m), 1141 (m), 1025 (m), 847 (m), 767 (m), 699 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , Isomerenverhältnis a: b=3:1): δ = 11.2 (bs, 1H, $\text{NH}^{\text{a+b}}$), 7.82 – 6.70 (m, 12H, $\text{Ar}^{\text{a+b}}$), 2.53 (q, $J=7.4$ Hz, 2H, $\text{CH}_2^{\text{a+b}}$), 0.88 – 0.83 (sich teilweise überlagernde Signale; darin enthalten: 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3^{b}), 0.83 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3^{a}) ppm.

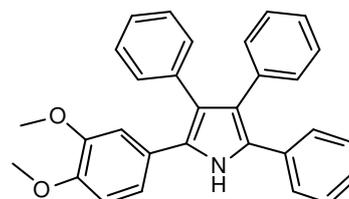
$^{13}\text{C-NMR}$, DEPT (75.5 MHz, DMSO-d_6 , Isomerenverhältnis a: b=3:1): δ = 149.0 (Cq^{b}), 148.7 (Cq^{a}), 147.9 (Cq^{a}), 148.0 (Cq^{b}), 143.2 (Cq^{a}), 143.0 (Cq^{b}), 133.6 (Cq^{a}), 132.8 (Cq^{b}), 132.6 ($2\text{C}^{\text{a+b}}$), 131.7 (2C^{a}), 131.6 (2C^{b}), 129.8 (Cq^{b}), 129.7 (Cq^{a}), 129.0 ($2\text{C}^{\text{a+b}}$), 128.9 ($\text{Cq}^{\text{a+b}}$), 127.9 (2C^{b}), 127.8 (2C^{a}), 126.7 ($^{\text{a}}$), 126.6 ($^{\text{b}}$), 126.2 (Cq^{b}), 125.3 (Cq^{a}), 122.3 (Cq^{a}), 121.7 (Cq^{b}), 121.5 (Cq^{b}), 120.9 (Cq^{a}), 120.2 ($^{\text{a}}$), 120.0 ($^{\text{b}}$), 119.6 ($\text{CN}^{\text{a+b}}$), 112.3 ($^{\text{b}}$), 112.1 ($^{\text{a}}$), 112.0 ($^{\text{b}}$), 111.8 ($^{\text{a}}$), 109.0 (Cq^{b}), 108.9 (Cq^{a}), 56.0 (MeO^{b}), 55.9 (MeO^{b}), 55.9 (MeO^{a}), 55.5 (MeO^{a}), 17.8 (CH_2^{b}), 17.8 (CH_2^{b}), 16.3 ($\text{CH}_3^{\text{a+b}}$) ppm.

ESI-MS: m/z (%) = 425.1 (83) $[M+OH]^+$, 409.1 (40) $[M+H]^+$, 408.1 (100) $[M]^+$, 407.1 (60) $[M-H]^+$, 282.2 (50).

ESI-HRMS: berechnet für $[C_{27}H_{24}N_2O_2]^+$: m/z = 408.1838, gefunden: 408.1851.

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3,4,5-triphenyl-1H-pyrrole (29j)

Pyrrol **29j** wurde analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Methode B) aus **9j** (100.8 mg, 0.357 mmol), **25f** (81.0 mg, 0.360 mmol) und CS_2CO_3 (233.5 mg, 0.717 mmol) in DMF (1 mL) dargestellt. Ein Teil (161.2 mg) des Rohproduktes (177.4 mg) wurde chromatographisch gereinigt (Petrolether/ Ethylacetat 5:1), wobei **29j** (43.4 mg, 0.101 mmol, 31%) als ein leicht gelber Feststoff isoliert wurde.



Ausbeute: 43.4 mg (0.101 mmol, 31%)

M $[C_{30}H_{25}NO_2]$: 431.53 g/mol

Leicht gelblicher Feststoff R_f : 0.17 (Petrolether/ Ethylacetat 5:1)

Fp.: 198 – 201°C

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3436 (m, br), 3342 (m), 1602 (m), 1512 (s), 1492 (m), 1461 (m), 1442 (m), 1252 (s), 1224 (m), 1026 (m), 766 (m), 700 (m) cm^{-1} .

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 11.30 (bs, 1H, NH), 7.29 – 7.24 (m, 4H), 7.17 – 7.10 (m, 7H), 7.01 (mc, 4H), 6.86 – 6.83 (m, 3H), 3.70 (s, 3H, OMe), 3.49 (s, 3H, OMe).

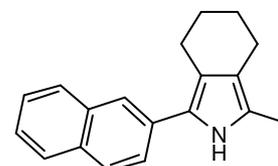
^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6): δ = 148.2 (C3'), 147.4 (C4'), 136.4 (Cq), 136.1 (Cq), 132.8 (Cq), 131.0 (2C), 130.8 (2C), 129.0 (Cq), 128.3 (Cq), 128.2 (2C), 128.1 (4C), 128.0 (2C), 126.2, 125.9 (2C), 125.3 (Cq), 122.6 (Cq), 122.1 (Cq), 119.7, 111.7, 111.6, 55.5 (OMe), 55.0 (OMe) ppm.

ESI-MS: m/z (%) = 448.3 (72) $[M+OH]^+$, 431.2 (100) $[M]^+$.

ESI-HRMS: berechnet für $[C_{30}H_{25}NO_2]^+$: m/z = 431.1885, gefunden: 431.1891.

3-Methyl-1-(2-naphthyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-isoindol (29k)

Die Synthese erfolgte analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Methode A) aus **9e** (150.1 mg, 0.721 mmol), **25g** (81.3 μ L, 91.6 mg, 0.720 mmol) und Cs₂CO₃ (468.2 mg, 1.437 mmol) in THF (2.6 mL). Ein Teil (153.0 mg) des Rohproduktes (180.0



mg) wurde chromatographisch gereinigt (Petrolether/ Ethylacetat 5:1), so dass **29k** (72.9 mg, 0.279 mmol, 46 %) als rosafarbener Feststoff erhalten wurde.

Ausbeute: 72.9 mg (0.279 mmol, 46 %)

M [C₁₉H₁₉N]: 261.36 g/mol

Rosafarbener Feststoff $R_f = 0.64$ (Petrolether/ Ethylacetat 5:1)

Fp: 81 – 83°C

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3446$ (m), 3430 (m), 2927 (s), 2846 (m), 1628 (m), 1601 (m), 1525 (m), 854 (m), 823 (m), 749 (s) cm⁻¹.

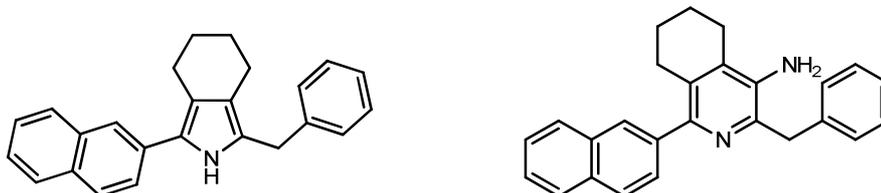
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.97$ (bs, 1H, NH), 7.96 – 7.70 (m, 4H, H1', H4', H5', H8'), 7.60 (dd, $J = 8.6, 1.5$ Hz, 1H, H3'), 7.44 (mc, 2H, H6', H7'), 2.88 (mc, 2H, H₂₋₇), 2.55 (mc, 2H, H₂₋₄), 2.26 (s, 3H, CH₃), 1.83 (mc, 4H, (CH₂)₂) ppm.

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 133.9$ (C8a'), 131.3 (2C, C2', C4a'), 128.2 (C4'), 127.6, 127.6 (sich teilweise überlagernde Signale, C5', C8'), 126.2, 124.9 (C6', C7'), 123.9 (2C, C1', Cq), 123.4 (Cq), 122.1, 118.7 (Cq), 117.9 (Cq), 24.2 (CH₂), 23.9 (CH₂), 23.6 (CH₂), 21.7 (CH₂), 11.0 (CH₃) ppm.

Elementaranalyse: berechnet für C₁₉H₁₉N: C, 87.37%; H, 7.33%; N, 5.36%. Gefunden: C, 87.34%; H, 7.23%; N, 5.33%.

ESI-MS: m/z (%) = 294.2 (18), 278.2 (40), 261.2 (100) [M]⁺.

ESI-HRMS: berechnet für [C₁₉H₁₉N+H]⁺: $m/z = 262.1596$, gefunden: 262.1586.

3-Benzyl-1-(2-naphthyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-isoindole (29I)**4-Amino-3-benzyl-1-(2-naphthyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin (70I)**

Die Synthese erfolgte analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Methode A) aus **9f** (150.6 mg, 0.530 mmol), **25g** (59.5 μ L, 67.1 mg, 0.528 mmol) und Cs₂CO₃ (343.6 mg, 1.055 mmol) in THF (2.6 mL). Ein Teil (162.9 mg) des Rohproduktes (178.5 mg) wurde chromatographisch gereinigt (Petrolether/ Ethylacetat 5:1 + 1% *i*-PrNH₂). Man erhält **29I** (59.7 mg, 0.177 mmol, 37%) als rosafarbenen Feststoff und das Nebenprodukt **70I** (29.1 mg, 0.080 mmol, 17%) als ein hellgelbes Öl.

29I:

Ausbeute: 59.7 mg (0.177 mmol, 37%)

M [C₂₅H₂₃N]: 337.46 g/mol

Hellgelber Feststoff $R_f = 0.51$ (Petrolether/ Ethylacetat 5:1)

Fp: 106 – 107.5 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3426$ (s), 2926 (m), 2914 (m), 1626 (m), 1586 (w), 1510 (m), 1493 (w), 846 (m), 829 (m), 745 (m), 733 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.84$ (bs, 1H, NH), 7.79 (mc 3H, H4', H5', H8'), 7.72 (s, 1H, H1'), 7.48 – 7.24 (m, 7H, H6', H7', H2'',6'', H3'',5'', H4''), 3.99 (s, 2H, PhCH₂), 2.90, 2.60 (2x mc, 2x 2H, H₂₋₄, H₂₋₇), 1.84 (mc, 4H, (CH₂)₂) ppm.

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 139.4$ (C1''), 133.8 (C8a'), 131.3 (C2'), 131.2 (C4a'), 128.7 (2C), 128.6 (2C), 128.2, 127.6, 127.6 (sich teilweise überlagernde Signale), 126.4, 126.2, 126.0 (Cq), 125.0, 124.7 (Cq), 123.9, 122.3, 118.7 (Cq), 118.6 (Cq), 32.2 (PhCH₂), 24.2 (CH₂), 24.0 (CH₂), 23.6 (CH₂), 21.7 (CH₂) ppm.

Elementaranalyse: berechnet für C₂₅H₂₃N: C, 88.98%; H, 6.87%; N, 4.15%. Gefunden: C, 88.82%; H, 6.78%; N, 4.08%.

ESI-MS: m/z (%) = 370.3 (35) $[M+OOH]^+$, 354.3 (30) $[M+OH]^+$, 337.2 (100) $[M]^+$, 262.1 (100).

ESI-HRMS: berechnet für $[C_{25}H_{23}N+H]^+$: m/z = 338.1909, gefunden: 338.1921.

70l:

Ausbeute: 29.1 mg (0.080 mmol, 17%)

M $[C_{26}H_{24}N_2]$: 364.48 g/mol

Hellgelbes Öl R_f : 0.14 (Petrolether/ Ethylacetat 5:1)

IR (Film auf NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3386 (w), 3057 (w), 2932 (m), 2858 (m), 1620 (m), 1605 (m), 1494 (m), 1440 (m), 1424 (s), 1330 (w), 1266 (w), 897 (m), 821 (m), 736 (s), 704 (m) cm^{-1} .

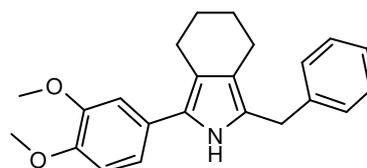
1H -NMR, COSY, HMBC (400 MHz, 100.6 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.96 (bd, J = 1.7 Hz, 1H, H1'), 7.91 – 7.86 (m, 3H, H4', H5', H8'), 7.67 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H, H3'), 7.51 – 7.47 (m, 2H, H6', H7'), 7.33 – 7.31 (m, 4H, H2'', 6'', H3'', 5''), 7.25 – 7.21 (m, 1H, H4''), 4.25 (s, 2H, $PhCH_2$), 3.51 (bs, 2H, NH_2), 2.73 (t, J = 6.2 Hz, 2H, H₂₋₈), 2.49 (t, J = 6.6 Hz, 2H, H₂₋₅), 1.89 (mc, 2H, H₂₋₆), 1.69 (mc, 2H, H₂₋₇) ppm.

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, 400 MHz, $CDCl_3$): δ = 148.2 (C1), 141.5 (C3), 138.7 (2C, C2', C1''), 137.7 (C4), 133.3 (C8a'), 132.6 (C4a'), 130.4 (C4a), 129.6 (C8a), 128.7 (2C, H2'', 6''), 128.5 (2C, H3'', 5''), 128.2 (2C, C1', Naph-CH), 127.8 (Naph-CH), 127.6 (C3'), 127.5 (Naph-CH), 126.5 (C4''), 125.9, 125.8 (C6', C7'), 41.4 ($PhCH_2$), 28.2 (C8), 24.2 (C5), 22.5 (C7), 22.2 (C6) ppm.

ESI-HRMS: berechnet für $[C_{26}H_{24}N_2+H]^+$: m/z = 365.2018, gefunden: 365.2027.

3-Benzyl-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-isoindol (29m)

Die Synthese erfolgte analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Methode A) aus **9i** (150.0 mg, 0.510 mmol), **25g** (86.2 μ L, 97.2 mg, 0.764 mmol, 1.5 Äq.) und Cs_2CO_3 (331.0 mg, 1.019 mmol) in THF (2.6 mL).



Nach zweistündigem Kochen wurde erneut **25g** (57.5 μ L, 64.8 mg, 0.510 mmol) zugegeben. Nach weiteren 3 Std. in der Siedehitze wurde die gleiche Menge **25g**

nochmals zugesetzt und die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei 60°C gerührt. Ein Teil (250.2 mg) des Rohproduktes (263.6 mg) wurde chromatographisch gereinigt (CH₂Cl₂/ Petrolether/ Ethylacetat 3:3:0.1). Man erhält **29m** (63.5 mg, 38%) als einen gelben Feststoff.

Die Ausbeute konnte auf 51 % gesteigert werden, als **29m** analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Methode B) aus **9i** (100.3 mg, 0.341 mmol), **25g** (39.1 µL, 44.1 mg, 0.347 mmol) und Cs₂CO₃ (223.2 mg, 0.685 mmol) in DMF (1 mL) synthetisiert wurde. Ein Teil (145.0 mg) des Rohproduktes (154.6 mg) wurde chromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 3:1).

Ausbeute: 56.4 mg (0.162 mmol, 51%)

M [C₂₃H₂₅NO₂]: 347.45 g/mol

Gelber Feststoff $R_f = 0.18$ (Petrolether/ Ethylacetat 5:1)

$R_f = 0.23$ (Petrolether/ CH₂Cl₂ / Ethylacetat 3:3:0.1)

Fp: 119 – 123 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3386$ (s), 2939 (m), 2915 (m), 1528 (s), 1261 (m), 1219 (m), 1144 (m), 1023 (m), 737 (w), 700 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10.52$ (bs, 1H, NH), 7.29 – 7.14 (m, 5H, H_{2''}, 6'', H_{3''}, 5'', H_{4''}), 7.03 (s, 1H, H_{2'}), 6.93 (mc, 2H, H_{5'}, H_{6'}), 3.83 (s, 2H, PhCH₂), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 2.63 (mc, 2H, H₂₋₇), 2.37 (mc, 2H, H₂₋₄), 1.64 (mc, 4H, (CH₂)₂) ppm.

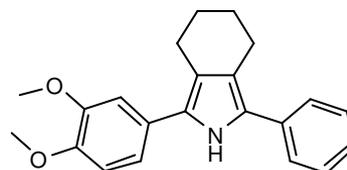
¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 148.9$ (C_{3'}), 146.2 (C_{4'}), 140.8 (C_{1''}), 128.4 (2C, C₆H₅), 128.3 (2C, C₆H₅), 127.4 (Cq), 125.8, 125.1 (Cq), 123.6 (Cq), 116.8, 116.6 (Cq), 115.9 (Cq), 112.4, 108.9, 55.7 (OCH₃), 55.6 (OCH₃), 31.6 (PhCH₂), 24.1 (CH₂), 23.9 (CH₂), 23.4 (CH₂), 21.6 (CH₂) ppm.

ESI-MS: m/z (%) = 380.3 (20), 364.3 (33), 347.3 (100) [M]⁺, 272.1 (46).

ESI-HRMS: berechnet für [C₂₃H₂₅NO₂+H]⁺: $m/z = 348.1964$, gefunden: 348.1960.

1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-isoindol (29n)

Die Synthese erfolgte analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Methode A) aus **9j** (150.4 mg, 0.537 mmol), **25g** (66.4 μ L, 64.6 mg, 0.589 mmol) und Cs₂CO₃ (349.3 mg, 1.072 mmol) in THF (2.6 mL). Ein Teil (183.4



mg) des Rohproduktes (193.8 mg) wurde chromatographisch gereinigt (CH₂Cl₂/Petrolether/ Ethylacetat 3:3:0.1). Man erhält **29n** (56.0 mg, 0.168 mmol, 33%) in Form eines leicht beigen Schaumes. Die Ausbeute konnte auf 43% gesteigert werden, als **29n** analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Methode B) aus **9j** (119.5 mg, 0.426 mmol), **25g** (53.1 μ L, 59.9 mg, 0.471 mmol) und Cs₂CO₃ (281.2 mg, 0.863 mmol) in DMF (1.2 mL) hergestellt wurde. Ein Teil (140.7 mg) des Rohproduktes (151.8 mg) wurde chromatographisch gereinigt (Petrolether/ Ethylacetat 5:1).

Ausbeute: 56.8 mg (0.170 mmol, 43%)

M [C₂₂H₂₃NO₂]: 333.42 g/mol

Leicht gelblicher Schaum $R_f = 0.20$ (Petrolether/ Ethylacetat 5:1)

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3371$ (m), 2929 (m), 1603 (m), 1528 (m), 1504 (s), 1463 (m), 1440 (m), 1252 (s), 1224 (m), 1142 (m), 1025 (m), 766 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) $\delta = 10.70$ (bs, 1H, NH), 7.54 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, H2'',6''), 7.38 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, H3'',5''), 7.18 – 7.13 (m, 2H, H4'', H2'), 7.07 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H, H6'), 6.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H5'), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 2.69 (mc, 4H, H_{2-4,7}), 1.71 (mc, 4H, (CH₂)₂) ppm.

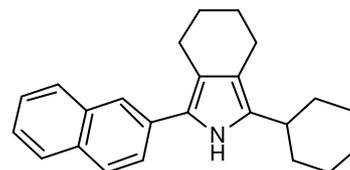
¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 148.8$ (C3'), 146.9 (C4'), 133.6 (Cq), 128.5 (2C), 126.9 (Cq), 126.6 (Cq), 125.8 (Cq), 125.6 (2C), 125.0, 118.5 (Cq), 118.1, 117.5 (Cq), 112.1, 110.0, 55.7 (2C, OCH₃), 23.9, 23.8, 23.7, 23.7 (sich teilweise überlagernde Signale, CH₂) ppm.

ESI-MS: m/z (%) = 350.3 (100), 333.2 (70) [M]⁺, 212.1 (49).

ESI-HRMS: berechnet für [C₂₂H₂₃NO₂+H]⁺: $m/z = 334.1807$, gefunden: 334.1811.

3-Cyclohexyl-1-(2-naphthyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-isoindol (29o)

Die Synthese erfolgte analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Methode B) aus **9g** (150.5 mg, 0.545 mmol), **25g** (61.2 μ L, 69.0 mg, 0.543 mmol) und Cs₂CO₃ (355.2 mg, 1.090 mmol) in DMF (1.5 mL). Da nach der



ersten Bestrahlung mit Mikrowellen im Dünnschichtchromatogramm keine vollständige Umsetzung zu erkennen war, wurde ein zweites Mal im Mikrowellengerät bestrahlt. Die Umsetzung blieb jedoch unvollständig. Ein Teil (184.3 mg) des Rohproduktes (197.1 mg, laut ¹H-NMR: **9g** : **29o** ca 1 : 0.5) wurde chromatographisch gereinigt (Petrolether/ Ethylacetat 10 : 1), so dass **29o** (30.2 mg, 0.092 mmol, 18 %) als hellgelbes Harz, das später auskristallisierte, erhalten wurde.

Ausbeute: 30.2 mg (0.092 mmol, 18 %)

M [C₂₄H₂₇N]: 329.48 g/mol

Hellgelber Feststoff $R_f = 0.54$ (Petrolether/ Ethylacetat 8:1)

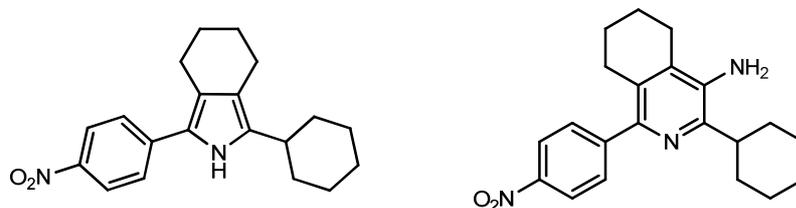
Fp: ab 98°C (Zersetzung)

IR (Film auf NaCl): $\tilde{\nu} = 2926$ (s), 2851 (m), 1627 (m), 1603 (w), 1510 (w), 1446 (m), 1231 (w), 852 (w), 816 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10.36$ (bs, 1H, NH), 7.88 – 7.76 (m, 4H, Naph), 7.71 (d, $J = 8.73$ Hz, 1H, Naph), 7.45 (mc, 1H, Naph), 7.37 (mc, 1H, Naph), 2.74 (bs, 2H), 1.80–1.61 (m, 13H), 1.34–1.20 (m, 4H) ppm.

¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 133.7$ (Cq), 133.4 (Cq), 131.8 (Cq), 130.5 (Cq), 127.7, 127.5, 127.4, 126.2, 124.6, 124.3, 122.8 (Cq), 121.4, 117.7 (Cq), 115.1 (Cq), 36.1, 32.2 (2C), 26.6 (2C), 25.8, 24.2, 24.1, 23.5, 21.9 ppm.

ESI-HRMS: berechnet für [C₂₄H₂₇N]⁺: $m/z = 329.2144$, gefunden: 329.2158.

3-Cyclohexyl-1-(4-nitrophenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-isoindol (29p)**4-Amino-3-cyclohexyl-1-(4-nitrophenyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin (70p)**

Die Synthese erfolgte entgegen der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Methode A) aus **9k** (150.0 mg, 0.553 mmol), **25g** (62.4 μ L, 70.3 mg, 0.553 mmol) und Cs_2CO_3 (365.2 mg, 1.121 mmol) in THF (1.5 mL) bei 0°C. Zunächst wurden **9k** und Cs_2CO_3 in THF bei 0°C gelöst bzw. suspendiert. Die tiefblaue Reaktionsmischung wurde mit **2g** versetzt. Es wurde zunächst 24 Std. bei 0°C gerührt bevor 48 Std. bei Raumtemperatur stehen gelassen wurde. Die Aufarbeitung erfolgte analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Methode A). Ein Teil (205.0 mg) des Rohproduktes (226.4 mg) wurde chromatographisch gereinigt (Petrolether/ Ethylacetat 10:1), so dass **29p** (34.7 mg, 0.107 mmol, 21 %) als rotes amorphes Material erhalten wurde. Des Weiteren wurde **70p** (42.8 mg, 0.122 mmol, 24%) als ein orangefarbenes Öl erhalten.

29p

Ausbeute: 34.7 mg (0.107 mmol, 21 %)

M [$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$]: 324.42 g/mol

Rotes amorphes Material $R_f = 0.79$ (Petrolether/ Ethylacetat 5:1)

IR (Film auf NaCl): $\tilde{\nu} = 2922$ (m), 1592 (s), 1515 (m), 1492 (m), 1477 (m), 1448 (m), 1334 (m), 1320 (s), 1274 (m), 1109 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$, COSY, HSQC (400, 100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.20$ (AA'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2H, Ar-H3',5'), 7.97 (bs, 1H, NH), 7.44 (BB'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2H, Ar-H2',6'), 2.80 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H, H₂-7), 2.65 (mc, 1H, Cyclohexyl-H1), 2.55 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H, H₂-4), 2.01 – 1.93 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.89 – 1.86 (m, 2H, Cyclohexyl-H₂-4), 1.80 (mc, 5H, H₂-5, H₂-6, Cyclohexyl), 1.49 – 1.36 (m, 5H, Cyclohexyl) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, 400 MHz, CDCl_3): $\delta = 143.7$ (Ar-C4), 139.7 (Ar-C1), 136.4 (C3), 124.5 (2C, Ar-C3,5), 123.4 (2C, Ar-C2,6), 123.0 (C3a/ C7a), 121.8 (C1), 118.2 (C3a/C7a), 36.1 (Cyclohexyl-C1), 32.4 (2C, Cyclohexyl-C2, -C6),

26.6 (2C, Cyclohexyl-C3, -C5), 26.0 (Cyclohexyl-C4), 24.4 (C7), 23.9, 23.2 (C5, C6), 21.8 (C4) ppm.

ESI-HRMS: berechnet für $[C_{20}H_{24}N_2O_2+Na]^+$: $m/z = 347.1735$, gefunden: 347.1747.

70p

Ausbeute: 42.8 mg (0.122 mmol, 24%)

M $[C_{21}H_{25}N_3O_2]$: 351.44 g/mol

Orangefarbenes Öl $R_f = 0.39$ (Petrolether/ Ethylacetat 5:1)

IR (Film auf NaCl): $\tilde{\nu} = 2926$ (m), 2852 (w), 1595 (w), 1512 (m), 1449 (w), 1422 (m), 1338 (s), 1240 (m), 1106 (m), 855 (m), 702 (m) cm^{-1} .

1H -NMR, COSY, HSQC (400, 100.6 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.24$ (AA'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2H, Ar-H3',5'), 7.72 (BB'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2H, Ar-H2',6'), 3.73 (bs, 2H, NH_2), 2.71 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, H₂-8), 2.64 (dt, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H, Cyclohexyl-H1), 2.51 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H₂-5), 1.95 – 1.82 (m, 6H, Cyclohexyl-H2^a,6^a, Cyclohexyl-H3^a,5^a, H₂-6), 1.79 – 1.64 (m, 4H, Cyclohexyl-H2^b,6^b, H₂-7), 1.46 – 1.29 (m, 4H, Cyclohexyl-H₂-4, Cyclohexyl-H3^b,5^b) ppm.

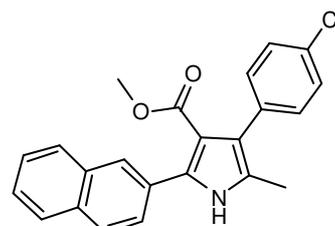
^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, 400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 148.3$ (Ar-C4), 146.3 (Ar-C1), 144.8 (C1), 136.9 (C4), 130.3 (2C, Ar-C2,6), 129.2 (C4a), 128.6 (C3), 128.3 (C8a), 123.0 (2C, Ar-C3,5), 40.5 (Cyclohexyl-C1), 31.0 (Cyclohexyl-C2,6), 28.4 (C8), 26.8 (Cyclohexyl-C3,5), 26.1 (Cyclohexyl-C4), 24.5 (C5), 22.5 (C7), 22.2 (C6) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 351 (28) $[M]^+$, 325 (32), 296 (100), 283 (58).

FAB-HRMS: berechnet für $[C_{21}H_{25}N_3O_2+H]^+$: $m/z = 352.2025$, gefunden: 352.2017.

5-Methyl-4-(4-chlorphenyl)-2-(2-naphthyl)-1H-pyrrol-3-methylcarboxylat (29q)

Die Synthese erfolgte analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Methode B) aus **9e** (101.9 mg, 0.489 mmol), **69** (133.6 mg, 0.485 mmol) und Cs_2CO_3 (320.9 mg, 0.985 mmol) in DMF (1 mL). Ein Teil (206.9 mg) des Rohproduktes (218.3 mg) wurde chromatographisch



gereinigt (Petrolether/ Ethylacetat 5:1), so dass **29q** (39.2 mg, 0.104 mmol, 23 %) als gelber Feststoff erhalten wurde.

Ausbeute: 39.2 mg (0.104 mmol, 23 %)

M [$C_{23}H_{18}ClNO_2$]: 375.85 g/mol

Gelber Feststoff $R_f = 0.23$ (Petrolether/ Ethylacetat 5:1)

Fp: 196 – 200 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3313$ (s), 1686 (vs), 1493 (m), 1439 (s), 1291 (m), 1192 (m), 1140 (m), 1092 (m), 829 (m), 744 (m) cm^{-1} .

1H -NMR (300 MHz, DMSO): $\delta = 11.72$ (bs, 1H, NH), 8.03 (s, 1H, H1''), 7.97 – 7.88 (m, 3H, Ar''), 7.62 (mc, 1H, Ar''), 7.53 (mc, 2H, Ar''), 7.41 (AA'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2H, H2',6'), 7.27 (BB'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2H, H3',5'), 3.43 (s, 3H, OCH₃), 2.19 (s, 3H, CH₃) ppm.

^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMSO): $\delta = 165.6$ (C=O), 134.7 (Cq), 134.0 (Cq), 132.8 (Cq), 132.2 (Cq), 131.6 (2C), 130.5 (Cq), 130.0 (Cq), 128.0, 127.8 (2C), 127.6, 127.3, 127.1, 127.0 (Cq), 126.8, 126.5, 126.3, 121.3 (Cq), 110.8 (Cq), 50.6 (OCH₃), 11.3 (CH₃) ppm.

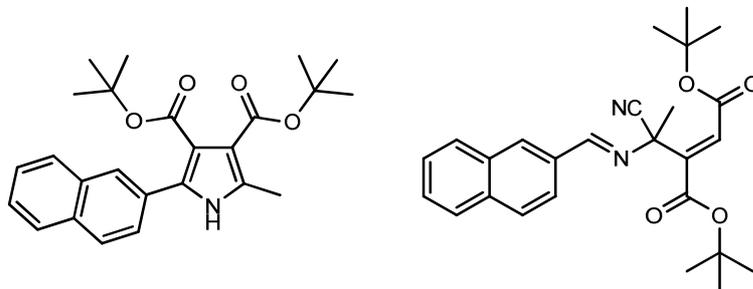
ESI-MS: m/z (%) = 439.1 (53), 378.2 (39), 376.2 (100) [M+H]⁺, 344.1 (37), 274.3 (53).

ESI-HRMS: berechnet für [$C_{23}H_{18}ClNO_2+Na$]⁺: $m/z = 398.0924$, gefunden: 398.0928.

5.6 Pyrrole aus α -(Alkylidenamino)-nitrilen und Acetylendicarbonsäure-di-tert-butylester

Allgemeine Arbeitsvorschriften zur Synthese der Pyrrole (76a–76f)

In einem mit Argon geflutetem Mikrowellengefäß wurde eine Mischung aus Imin **1**, Acetylendicarbonsäure-di-tert-butylester (1 – 1.2 Äq.) und Cäsiumcarbonat (2 Äq.) in DMF (0.048 mmol/mL) 1 min auf 100°C durch Bestrahlung mit Mikrowellen erhitzt (CEM Discover, Luftkühlung, IR-Temperaturkontrolle, maximale Leistung 100 W). Nach Druckausgleich wurde die Mischung mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL pro 100 mg Imin) versetzt und dreimal mit Ethylacetat (5 mL pro 100 mg Imin) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit Wasser (10 mL pro 100 mg Imin) und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung (10 mL pro 100 mg Imin) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

5-Methyl-2-(2-naphthyl)-3,4-dicarbonsäure-di-*tert*-butylester-1*H*-pyrrol (76a)**2-(1-Cyano-1-(2-naphthylmethyleneamino)ethyl)-but-2-en-di-*tert*-butylester (77a)**

Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift erfolgte die Darstellung von **76a** ausgehend von **9e** (100.1 mg, 0.481 mmol), Acetylendicarbonsäure-di-*tert*-butylester (130.1 mg, 0.575 mmol, 1.2 Äq.) und Cs₂CO₃ (311.9 mg, 0.957 mmol) in DMF (1.5 mL). Ein Teil (238.6 mg) des Rohproduktes (251.8 mg) wurde chromatographisch gereinigt (Petrolether/ Ethylacetat 5:1), so dass **76a** (123.9 mg, 0.304 mmol, 67 %) in Form eines hellgelben Schaumes erhalten wurde.

Ausbeute: 123.9 mg (0.304 mmol, 67 %)

M [C₂₅H₂₉NO₄]: 407.50 g/mol

Hellgelber Schaum $R_f = 0.26$ (Petrolether/ Ethylacetat 4.5:1)

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3290$ (m), 2977 (m), 1698 (vs), 1478 (m), 1429 (m), 1392 (m), 1230 (m), 1170 (s), 1139 (m), 1117 (s), 1099 (s), 848 (m), 747 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11.75$ (bs, 1H, NH), 7.99 – 7.85 (m, 4H, Naph), 7.62 (dd, $J = 8.57, 1.67$ Hz, 1H, Naph), 7.53 (mc, 2H, Naph), 2.41 (s, 3H, CH₃), 1.50 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.40 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 165.0$ (C=O), 163.2 (C=O), 134.0 (Cq), 132.6 (Cq), 131.9 (Cq), 129.2 (Cq), 128.8 (Cq), 127.7, 127.6, 127.5, 126.6, 126.1, 125.3, 125.2, 116.3 (Cq), 113.3 (Cq), 79.7 (C(CH₃)₃), 79.1 (C(CH₃)₃), 28.0 (3C, C(CH₃)₃), 27.6 (3C, C(CH₃)₃), 12.5 (CH₃) ppm.

ESI-MS: m/z (%) = 471.3 (60) [M+CH₃CN+Na]⁺, 430.2 (35) [M+Na]⁺, 408.2 (88) [M+H]⁺, 352.2 (43), 296.1 (100), 278.1 (63).

ESI-HRMS: berechnet für [C₂₅H₂₉NO₄+H]⁺: $m/z = 408.2175$, gefunden: 408.2185.

Bei einem ersten Versuch **76a** darzustellen, wurden **9e** (100.8 mg, 0.484 mmol) und der Acetylendicarbonsäure-di-*tert*-butylester (108.7 mg, 0.480 mmol) in abs. THF (1 mL) gelöst und zunächst 2.5 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Da keine Umsetzung eintrat, wurde Cs₂CO₃ (312.9 mg, 0.960 mmol, 2 Äq.) zugesetzt. Dabei kam es zunächst zu einer Gelbfärbung des farblosen Reaktionsgemisches. Nach weiteren 19.5 h Rühren war die Acetylenkomponente vollständig umgesetzt und das Imin nur noch in Spuren detektierbar (DC-Kontrolle). Das nun hellbraune Reaktionsgemisch wurde mit wässriger gesättigter NaHCO₃-Lösung (5 mL) und mit Ethylacetat (5 mL) versetzt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase weitere dreimal mit Ethylacetat (je 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und anschließend i. Vak. vom Lösemittel befreit. Ein Teil (185.9 mg) des Rohproduktes (197.0 mg) wurde chromatographisch gereinigt (Petrolether/ Ethylacetat 5:1). Es wurden zwei Produkte isoliert; das Pyrrol **76a** (57.6 mg, 0.141 mmol, 31%) und die offenkettige Verbindung **77a** (57.2 mg, 0.132 mmol, 29%).

77a:

Ausbeute: 57.2 mg (0.132 mmol, 29%)

M [C₂₆H₃₀N₂O₄]: 434.53 g/mol

Farbloser Film R_f = 0.54 (Petrolether/ Ethylacetat 4.5:1)

IR (Film auf NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2980 (m), 1724 (vs), 1640 (s), 1456 (m), 1394 (m), 1370 (s), 1277 (s), 1216 (m), 1145 (vs), 825 (m), 749 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.75 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.10 – 7.96 (m, 4H, Naph), 7.63 (mc, 2H, Naph), 6.41 (s, 1H, HC=), 1.90 (s, 3H, CH₃), 1.46 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.38 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm.

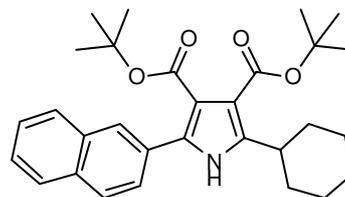
¹³C-NMR, DEPT (75.5 MHz, DMSO-d₆): δ = 163.3 (2C, C=O), 161.9 (=CHN), 144.7 (Cq), 134.6 (Cq), 132.5 (Cq), 132.0, 131.9 (Cq), 128.8, 128.5, 128.1, 127.8, 126.9, 124.0, 123.1, 117.4 (CN), 82.5 (C(CH₃)₃), 81.7 (C(CH₃)₃), 63.5 (CCN), 27.5 (3C, C(CH₃)₃), 27.4 (3C, C(CH₃)₃), 27.2 (CH₃) ppm.

ESI-MS: m/z (%) = 435.3 (100) [M+H]⁺, 379.2 (47), 323.1 (95).

ESI-HRMS: berechnet für [C₂₆H₃₀N₂O₄+H]⁺: m/z = 435.2285, gefunden: 435.2269.

5-Cyclohexyl-2-(2-naphthyl)-3,4-dicarbonsäure-di-*tert*-butylester-1*H*-pyrrol (76b)

Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift erfolgte die Darstellung von **76b** ausgehend von **9g** (200 mg, 0.724 mmol), Acetylendicarbonsäure-di-*tert*-butylester (164.0 mg, 0.725 mmol) und Cs₂CO₃ (471.0 mg, 1.446 mmol) in DMF (1.51 mL). Das Rohprodukt (434 mg) wurde chromatographisch gereinigt (Petrolether/ Ethylacetat 8:1), so dass **76b** (188 mg, 0.395 mmol, 55 %) in Form eines gelben Schaumes erhalten wurde.



Ausbeute: 188 mg (0.395 mmol, 55%)

M [C₃₀H₃₇NO₄]: 475.62 g/mol

Gelber Schaum $R_f = 0.19$ (Petrolether/ Ethylacetat 8:1)

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2927$ (m), 1693 (s), 1450 (m), 1365 (m), 1223 (m), 1166 (s), 1130 (s), 1116 (m), 1082 (m), 746 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11.39$ (bs, 1H, NH), 8.00 – 7.86 (m, 4H, Naph), 7.63 – 7.48 (m, 3H, Naph), 3.20 (pseudo-t, $J_{app} \approx 11.5$ Hz, 1H, Cyclohexyl-CH), 1.91 – 1.61 (m, 7H, Cyclohexyl), 1.61 – 1.12 (m, 21H, darin enthalten: 1.50 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.35 (s, 9H, C(CH₃)₃)) ppm.

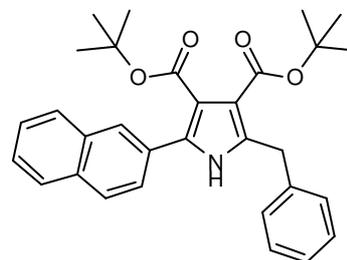
¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 164.7$ (C=O), 163.5 (C=O), 142.1 (Cq), 132.5 (Cq), 132.0 (Cq), 130.5 (Cq), 128.8 (Cq), 127.6, 127.5, 127.2, 126.4, 126.3 (2C), 126.0, 115.7 (Cq), 112.5 (Cq), 79.5 (C(CH₃)₃), 79.2 (C(CH₃)₃), 35.5 (Cyclohexyl), 31.6 (2C, Cyclohexyl), 27.9 (3C, (C(CH₃)₃), 27.5 (3C, (C(CH₃)₃), 26.3 (2C, Cyclohexyl)), 25.4 (Cyclohexyl) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 475 (39) [M]⁺, 346 (55), 345 (100), 249 (30), 56 (32).

ESI-HRMS: berechnet für [C₃₀H₃₇NO₄+H]⁺: $m/z = 476.2801$, gefunden: 476.2810.

5-Benzyl-2-(2-naphthyl)-3,4-dicarbonsäure-di-*tert*-butylester-1*H*-pyrrol (76c)

Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift erfolgte die Darstellung von **76c** ausgehend von **9f** (200.4 mg, 0.705 mmol), Acetylendicarbonsäure-di-*tert*-butylester (161.4 mg, 0.713 mmol) und Cs₂CO₃ (460.4 mg, 1.413 mmol) in DMF (1.46 mL). Ein Teil (382.4 mg) des Rohproduktes (393.5 mg) wurde chromatographisch gereinigt



(Petrolether/ Ethylacetat 5:1), so dass **76c** (167.6 mg, 0.347 mmol, 51%) in Form eines hellbraunen Schaumes erhalten wurde.

Ausbeute: 167.6 mg (0.347 mmol, 51%)

M [C₃₁H₃₃NO₄]: 483.60 g/mol

Hellbrauner Schaum $R_f = 0.42$ (Petrolether/ Ethylacetat 4.5:1)

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2976$ (m), 1698 (vs), 1455 (m), 1427 (m), 1367 (s), 1230 (m), 1167 (s), 1139 (m), 1118 (m), 1091 (s), 847 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11.95$ (bs, 1H, NH), 8.00 – 7.86 (m, 4H, Naph), 7.62 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H, Naph), 7.53 (mc, 2H, Naph), 7.32 – 7.25 (m, 4H, Ph), 7.22 – 7.16 (m, 1H, Ph-H4), 4.20 (s, 2H, CH₂Ph), 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.39 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm.

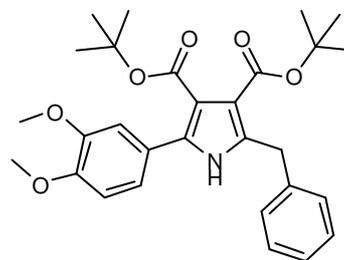
¹³C-NMR (125.8 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 164.8$ (C=O), 163.4 (C=O), 139.5 (Cq), 135.8 (Cq), 132.6 (Cq), 132.1 (Cq), 130.4 (Cq), 128.7 (Cq), 128.3 (2C, Ph), 128.1 (2C, Ph), 127.7, 127.7, 127.6, 126.6, 126.2, 126.1, 125.8, 125.7, 116.3 (Cq), 113.9 (Cq), 79.9 ((C(CH₃)₃)), 79.5 (C(CH₃)₃), 31.7 (CH₂), 27.9 ((CH₃)₃), 27.7 ((CH₃)₃) ppm.

ESI-MS: m/z (%) = 584.4 (65) [M+H]⁺, 372.2 (100), 354.2 (52), 260.2 (40).

ESI-HRMS: berechnet für [C₃₁H₃₃NO₄+H]⁺: $m/z = 484.2488$, gefunden: 484.2494.

5-Benzyl-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-3,4-dicarbonsäure-di-*tert*-butylester-1*H*-pyrrol (76d)

Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift erfolgte die Darstellung von **76d** ausgehend von **9i** (100.5 mg, 0.341 mmol), Acetylendicarbonsäure-di-*tert*-butylester (77.9 mg, 0.344 mmol) und Cs₂CO₃ (222.9 mg, 0.684 mmol) in DMF (0.71 mL). Ein Teil (151.0 mg) des Rohproduktes (160.8 mg) wurde chromatographisch gereinigt (Petrolether/ Ethylacetat 4:1), so dass **76d** (89.0 mg, 0.180 mmol, 56%) in Form eines hellgelben Schaumes erhalten wurde.



Ausbeute: 89.0 mg (0.180 mmol, 56%)

M [C₂₉H₃₅NO₆]: 493.56 g/mol

Hellgelber Schaum $R_f = 0.26$ (Petrolether/ Ethylacetat 4:1)

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3316$ (m), 2976 (m), 1703 (vs), 1505 (s), 1457 (m), 1367 (m), 1252 (s), 1228 (s), 1166 (s), 1122 (m), 1090 (m), 1026 (m), 848 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11.64$ (bs, 1H, NH), 7.33 – 7.15 (m, 5H), 7.09 (d, $J = 1.59$ Hz, 1H), 7.05 – 6.99 (m, 2H), 4.15 (s, 2H, CH₂Ph), 3.77 (6H, 2xOCH₃), 1.40 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.39 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm.

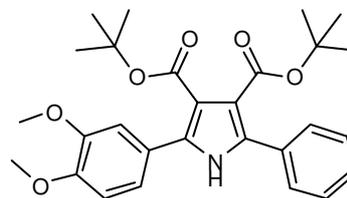
¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 165.0$ (C=O), 163.3 (C=O), 148.4 (COCH₃), 148.2 (COCH₃), 139.5 (Cq), 134.6 (Cq), 130.7 (Cq), 128.2 (2C, Ph), 127.9 (2C, Ph), 126.0, 123.8 (Cq), 119.9, 115.0 (Cq), 113.7 (Cq), 111.5, 111.3, 79.5 (C(CH₃)₃), 79.2 (C(CH₃)₃), 55.5 (OMe), 55.4 (OMe), 31.6 (CH₂Ph), 27.8 (3C, (C(CH₃)₃), 27.6 (3C, (C(CH₃)₃) ppm.

ESI-MS: m/z (%) = 494.3 (87) [M+H]⁺, 382.2 (100), 364.2 (68).

ESI-HRMS: berechnet für [C₂₉H₃₅NO₆+H]⁺: $m/z = 494.2543$, gefunden: 494.2560.

5-Phenyl-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-3,4-dicarbonsäure-di-*tert*-butylester-1*H*-pyrrol (76e)

Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift erfolgte die Darstellung von **76e** ausgehend von **9j** (199.8 mg, 0.713 mmol), Acetylendicarbonsäure-di-*tert*-butylester (194.1 mg, 0.858 mmol, 1.2 Äq.) und Cs₂CO₃ (465.1 mg, 1.427



mmol, 2 Äq.) in DMF (1.49 mL). Ein Teil (361.9 mg) des Rohproduktes (381.9 mg) wurde chromatographisch gereinigt (Petrolether/ Ethylacetat 3:1), so dass reines **76e** (201.3 mg, 0.420 mmol, 62%) erhalten wurde.

Ausbeute: 201.3 mg (0.420 mmol, 62%)

M [C₂₈H₃₃NO₆]: 479.56 g/mol

Hellgelber Schaum $R_f = 0.10$ (Petrolether/ Ethylacetat 4:1)

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3318$ (m), 2976 (m), 1704 (vs), 1504 (s), 1455 (m), 1440 (m), 1367 (m), 1250 (s), 1169 (s), 1127 (s), 1058 (m), 1026 (m), 848 (m), 697 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11.76$ (bs, 1H, NH), 7.55 – 7.35 (m, 5H, Ph), 7.17 (d, $J = 1.94$ Hz, 1H, H2), 7.11 (dd, $J = 8.37, 1.94$ Hz, 1H, H6), 7.02 (d, $J = 8.37$ Hz, 1H, H5), 3.79 (s, 6H, 2 x OCH₃), 1.40 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.34 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm.

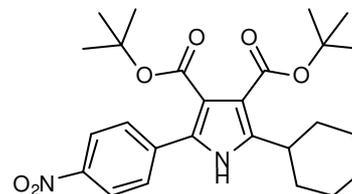
¹³C-NMR, PENDANT (100.6 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 164.3$ (C=O), 163.8 (C=O), 148.5 (COCH₃), 148.1 (COCH₃), 132.9 (2 x Cq), 141.4 (Cq), 128.6 (2C), 127.8 (2C), 127.7, 123.7 (Cq), 120.8, 115.3 (Cq), 115.0 (Cq), 112.1, 111.3, 79.5 (C(CH₃)₃), 79.5 (C(CH₃)₃), 55.5 (OCH₃), 55.4 (OCH₃), 27.6 (3C, C(CH₃)₃), 27.5 (3C, C(CH₃)₃) ppm.

ESI-MS: m/z (%) = 480.4 (97) [M+H]⁺, 368.2 (100), 350.1 (68).

ESI-HRMS: berechnet für [C₂₈H₃₃NO₆+H]⁺: $m/z = 480.2386$, gefunden: 480.2393.

5-Cyclohexyl-2-(4-nitrophenyl)-3,4-dicarbonsäure-di-*tert*-butylester-1*H*-pyrrol (76f)

Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift erfolgte die Darstellung von **76f** ausgehend von **9k** (200.0 mg, 0.737 mmol), Acetylendicarbonsäure-di-*tert*-butylester (200.2 mg, 0.885 mmol, 1.2 Äq.) und Cs₂CO₃ (480.0 mg, 1.473 mmol) in DMF (1.54 mL). Ein Teil (440.0 mg) des Rohproduktes (450.0 mg) wurde chromatographisch gereinigt (Petrolether/ Ethylacetat 11:2), so dass **76f** (298.0 mg, 0.633 mmol, 86%) in Form eines gelben Schaumes erhalten wurde.



Ausbeute: 298.0 mg (0.633 mmol, 86%)

M [C₂₆H₃₄N₂O₆]: 470.56 g/mol

Gelber Schaum $R_f = 0.27$ (Petrolether/ Ethylacetat 8:1)

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1698$ (s), 1518 (m), 1451 (m), 1366 (m), 1230 (m), 1161 (s), 1120 (s), 1109 (m), 1084 (m), 847 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11.52$ (bs, 1H, NH), 8.29 (pseudo-d, $J_{app} \approx 8.8$ Hz, 2H, H_{3,5}), 7.72 (pseudo-d, $J_{app} \approx 8.8$ Hz, 2H, H_{2,6}), 3.18 (tt, $J = 11.9, 3.4$ Hz, 1H, Cyclohexyl-CH), 1.87 – 1.57 (m, 7H, Cyclohexyl), 1.50 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.40 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.35–1.19 (m, 3H, Cyclohexyl) ppm.

¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 164.4$ (C=O), 163.2 (C=O), 146.0 (COCH₃), 143.4 (COCH₃), 137.5 (Cq), 128.3 (2C), 127.8 (Cq), 123.3 (2C), 117.6 (Cq), 113.3 (Cq), 80.2 (C(CH₃)₃), 79.5 (C(CH₃)₃), 35.6 (Cyclohexyl), 31.5 (2C, Cyclohexyl), 27.9 (3C, C(CH₃)₃), 27.5 (3C, C(CH₃)₃), 26.2 (2C, Cyclohexyl), 25.4 (Cyclohexyl) ppm.

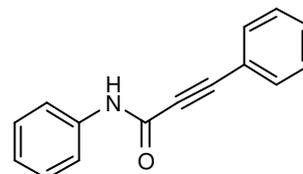
Elementaranalyse: berechnet für C₂₆H₃₄N₂O₆: C, 66.36%; H, 7.28%; N, 5.95%.
Gefunden: C, 66.34%; H, 7.26%; N, 5.81%.

ESI-HRMS: berechnet für [C₂₆H₃₄N₂O₆+H]⁺: $m/z = 471.2495$, gefunden: 471.2498.

5.7 Experimente zur Synthese eines Atorvastatin-Vorläufers

N,3-Diphenylpropiolamid (78)^[114]

Eine Suspension aus Phenylpropioisäure (2.5 g, 17.11 mmol) und Thionylchlorid (1.49 mL, 20.53 mmol, 1.2 Äq.) in abs. Benzol (9 mL) wurde 3 Std. bei 70°C gerührt. Nach 30 min. war eine klare Lösung entstanden. Überschüssiges



Thionylchlorid und das Benzol wurden i. Vak. entfernt. Der ölige Rückstand wurde in abs. Benzol (9 mL) gelöst und im Eisbad auf 0°C gekühlt. Eine Lösung aus Anilin (3.19 g, 34.21 mmol, 2 Äq.) in abs. Benzol (9 mL) wurde innerhalb von 10 min. zutropft. Anschließend wurde das Eisbad entfernt und es wurde 80 min. bei Raumtemperatur gerührt. Das beige trübe Reaktionsgemisch wurde in eiskaltes Wasser (40 mL) gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat (je 20 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden jeweils einmal mit je 30 mL 5%iger HCl, Wasser, 5%iger Na₂CO₃-Lösung und nochmals mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über Na₂SO₄ wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Rohprodukt (2.68 g hellbeiger Feststoff) aus Ethanol (10 mL) umkristallisiert. Es wurde ein farbloser Feststoff (1.16 g, 5.24 mmol, 31%) erhalten. Aus der Mutterlauge wurde ein weiteres farbloses Kristallinat (0.80 g, 3.62 mmol, 21%) gewonnen.

Ausbeute: 1.96 g (8.89 mmol, 52%) (Lit: 49%)^[114]

M [C₁₅H₁₁NO]: 221.25 g/mol

Farbloser Feststoff R_f = 0.45 (Petrolether/ Ethylacetat 2:1)

Fp: 124 – 125°C (Lit. Fp: 125 – 126°C)^[147]

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2212 (m), 1625 (m), 1604 (m), 1593 (m), 1542 (s), 1497 (m), 1487 (m), 1441 (s), 1327 (m), 1319 (m), 1249 (m), 751 (s), 720 (m), 687 (s), 508 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.87 (bs, 1H, NH), 7.77 – 7.62 (m, 4H, Ph), 7.58 – 7.44 (m, 3H, Ph), 7.34 (pseudo-t, $J_{\text{app}} \approx 7.4$ Hz, 2H, Ph), 7.17 (pseudo-t, $J_{\text{app}} \approx 6.9$ Hz, 1H, Ph) ppm.

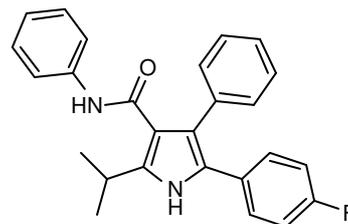
$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 151.1$ (C=O), 137.4 (C1'), 132.6 (2C), 130.3, 129.1 (2C), 128.6 (2C), 124.9, 120.0 (2C), 119.9 (C1''), 85.8 (C3), 83.4 (C2) ppm.

FAB-MS: m/z (%) = 222.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

FAB-HRMS: berechnet für $[\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}+\text{H}]^+$: $m/z = 222.0919$, gefunden: 222.0922.

5-(4-Fluorphenyl)-2-isopropyl-N,4-diphenyl-1H-pyrrol-3-carboxamid (79)

Zu einer Lösung aus **9m** (53.0 mg, 0.259 mmol) und **78** (63.2 mg, 0.285 mmol, 1.1 Äq.) in DMF (490 μL) wurde unter Argon-Atmosphäre Cs_2CO_3 (169.1 mg, 0.519 mmol, 2 Äq.) eingetragen. Es wurde zunächst 135 min. bei 0°C , dann 170 min. bei Raumtemperatur und anschließend 75 min. bei 40°C gerührt. DC-Kontrolle indizierte vollständige Umsetzung des α -(Alkylidenamino)-nitrils **9m**. Das Reaktionsgemisch wurde zwischen ges. NaHCO_3 -Lösung (5 mL) und Ethylacetat (5 mL) verteilt. Nach Abtrennen der organischen Phase wurde die wässrige Phase zweimal mit Ethylacetat (je 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit Wasser (10 mL) und einmal mit ges. NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Ein Teil (108.7 mg) des erhaltenen hellgelben zähen Materials (125.7 mg) wurde chromatographisch gereinigt (Toluol). Das Produkt **79** wurde als ein leicht gelblicher Feststoff (35.4 mg, 0.089 mmol, 40%) isoliert. Zudem wurde das Edukt **78** (28.3 mg, 0.128 mmol, 52%) reisoliert.



Ausbeute: 35.4 mg (0.089 mmol, 40%)

M $[\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}]$: 398.47 g/mol

Leicht gelblicher Feststoff $R_f = 0.47$ (Petrolether/ Ethylacetat 4:1)

$R_f = 0.13$ (Toluol)

Fp: 199 – 200.5 $^\circ\text{C}$

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3407$ (m), 3249 (m), 1639 (s), 1597 (m), 1510 (s), 1439 (m), 1221 (m), 750 (m), 691 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$, **COSY**, **HMBC** (400 MHz, 100.6 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 11.14$ (bs, 1H, NH), 9.21 (bs, 1H, NHCO), 7.44 – 7.38 (m, 2H, Ar-H2'',6''), 7.27 – 7.16 (m, 9H), 7.15 –

7.08 (m, 2H, Ar-H3',5'), 6.96 (pseudo-t, $J_{\text{app}} \approx 7.3$ Hz, 1H, Ar-H4''), 3.33 (sept, $J = 7.0$ Hz, 1H, CH, Signal wird z. T. vom Wassersignal aus dem DMSO-d₆ überlagert), 1.32 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H, (CH₃)₂) ppm.

¹³C-NMR, HMBC, HSQC (100.6 MHz, 400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 164.8$ (C=O), 159.1 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 243.7$ Hz, 1C, C4'), 139.4 (C1''), 139.2 (C2), 135.2 (Ar-C1'''), 130.0 (2C, Ar'''), 129.4 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.0$ Hz, 2C, C2',6'), 129.0 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 3.2$ Hz, 1C, C1'), 128.5 (2C, Ar-C3'',5''), 128.1 (2C, Ar'''), 126.2 (Ar-C4'''), 125.7 (C4), 122.8 (Ar-C4''), 119.3 (C3), 119.0 (2C, Ar-C2'',6''), 117.2 (C5), 114.8 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.4$ Hz, 2C, C3',5'), 25.9 (CH), 22.4 (2C, (CH₃)₂) ppm.

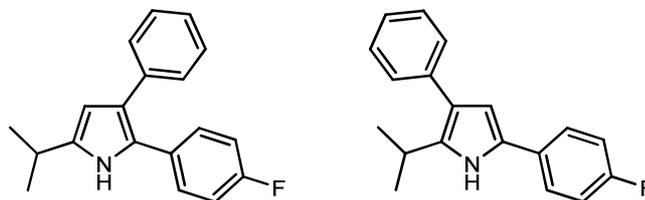
transient NOE: Einstrahlung auf 1.32 ppm ((CH₃)₂) verstärkt die Signale bei 11.14 ppm (NH, 1.4%), 9.21 ppm (NHCO, 0.24%) und 3.33 ppm (CH, 4.3%); Einstrahlung auf 3.33 ppm (CH) verstärkt die Signale bei 11.14 ppm (NH, 0.1%), 9.21 ppm (NHCO, 0.1%) und 1.32 ppm ((CH₃)₂, 0.7%); Einstrahlung auf 9.21 ppm (NHCO) verstärkt die Signale bei 7.44 – 7.38 ppm (Ar-H2'',6'', 10.4%), 7.27 – 7.16 ppm (1.6%), 3.33 ppm (CH, 0.2%) und 1.32 ppm ((CH₃)₂, 0.3%); Einstrahlung auf 11.14 ppm (NH) verstärkt die Signale bei 7.27 – 7.16 ppm (Ar-H2',6', 11.6%), 3.33 ppm (CH, 0.2%) und 1.32 ppm ((CH₃)₂, 5.8%).

ESI-MS: m/z (%) = 399.31 (100) [M+H]⁺, 355.33 (21) [M – *i*Pr + H]⁺.

ESI-HRMS: berechnet für [C₂₆H₂₃FN₂O+H]⁺: $m/z = 399.1873$, gefunden: 399.1874.

2-(4-Fluorphenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-1H-pyrrol (80)

5-(4-Fluorphenyl)-2-isopropyl-3-phenyl-1H-pyrrole (81)



In einem Mikrowellengefäß wurden **9m** (300.3 mg, 1.470 mmol), **78** (357.7 mg, 1.617 mmol, 1.1 Äq.) und Cs₂CO₃ (962.1 mg, 2.953 mmol, 2 Äq.) unter Argon-Atmosphäre eingewogen. Es wurde DMF (3.0 mL) zugesetzt und zunächst 2 min. auf 65°C durch Bestrahlung mit Mikrowellen erwärmt (CEM Discover, Luftkühlung, IR-Temperaturkontrolle, maximale Leistung 100 W). Anschließend wurde weitere 2 min.

auf 90°C mittels Mikrowellen erhitzt (maximale Leistung 150 W). Nach Druckausgleich wurde die Mischung mit ges. wässriger NaHCO₃-Lösung (15 mL) und Ethylacetat (15 mL) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und dreimal mit Ethylacetat (jeweils 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit Wasser (30 mL) und einmal mit ges. NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde ein Teil (621.2 mg) des Rohproduktes (664.5 mg) säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/ Ethylacetat 4:1). Es wurde ein hellbraunes Öl (273.9 mg, 0.98 mmol, 50%) erhalten, das später auskristallisierte. Es handelte sich dabei um ein Isomerengemisch aus **80** und **81** im Verhältnis von ca. 9:1.

Ausbeute: 273.9 mg (0.98 mmol, 50%)

M [C₁₉H₁₈FN]: 279.35 g/mol

Hellbrauner Feststoff $R_f = 0.56$ (Petrolether/ Ethylacetat 4:1)

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3420$ (m), 2966 (m), 1603 (m), 1525 (m), 1510 (s), 1220 (m), 835 (s), 803 (m), 770 (s), 705 (m) cm⁻¹.

80:

¹H-NMR, COSY, HMBC (400 MHz, 100.6 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10.83$ (bs, 1H, NH), 7.36 – 7.28 (m, 2H, H2',6'), 7.28 – 7.14 (m, 4H, H2'',6'', H3'',5''), 7.16 – 7.10 (m, 3H, H3',5', H4''), 5.94 (dd, $J = 2.7, 0.6$ Hz, 1H, =CH), 2.90 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H, CH), 1.25 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H, (CH₃)₂) ppm.

¹³C-NMR, HMBC, HSQC (100.6 MHz, 400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 160.7$ (d, $^1J_{C-F} = 243.1$ Hz, 1C, C4'), 139.6 (C5), 137.2 (C1''), 130.1 (d, $^4J_{C-F} = 3.0$ Hz, 1C, C1'), 129.3 (d, $^3J_{C-F} = 7.9$ Hz, 2C, C2',6'), 128.3, 127.8 (2x 2C, 2'',6''; 3'',5''), 125.2 (C4''), 125.1 (C2), 120.4 (C3), 115.1 (d, $^2J_{C-F} = 21.4$ Hz, 2C, C3',5'), 105.0 (=CH), 26.6 (CH), 22.7 (2C, (CH₃)₂) ppm.

charakteristische ¹H-NMR Verschiebungen für **81**: **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10.8$ (bs, 1H, NH), 6.49 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, =CH), 3.20 (sept, $J = 7.0$ Hz, 1H, CH), 1.31 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H, (CH₃)₂) ppm.

charakteristische ¹³C-NMR Verschiebungen für **81**: **¹³C-NMR** (100.7 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 105.7$ (HC=), 25.2 (CH), 22.9 (2C, (CH₃)₂) ppm.

FD-MS: m/z (%) = 279.2 (100) [M]⁺.

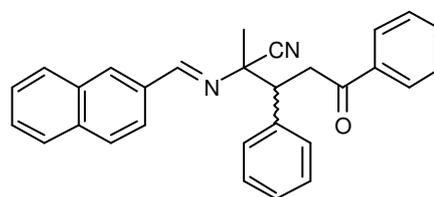
FAB-HRMS: berechnet für $[\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FN}]^{+}$: $m/z = 279.1423$, gefunden: 279.1425.

5.8 Synthese von Pyrrolen (61g, 61n–q) aus α -(Alkylidenamino)-nitrilen über Cyanopyrroline als Zwischenprodukt

2-Methyl-3,5-diphenyl-1H-pyrrol (61g)

Stufe 1: 2-Methyl-2-(2-naphthylmethyleneamino)-5-oxo-3,5-diphenylpentannitril (85g)

Unter Argon-Atmosphäre wurde **9e** (249.7 mg, 1.999 mmol) in abs. THF (2 mL) gelöst. Nach Zugabe von TMG (158 μL , 1.262 mmol, 1.06 Äq.) wurde eine Minute bei Raumtemperatur gerührt.



Anschließend wurde eine Lösung aus Chalcon (250.4 mg, 1.202 mmol) in abs. THF (0.5 mL) schnell zugetropft und das Reaktionsgemisch wurde 3.5 Std. bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle: vollständiger Umsatz). Die organische Phase wurde zweimal mit ges. NaHCO_3 -Lösung (je 5 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden zweimal mit Ethylacetat (je 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Es wurde ein hellgelbes Öl (546.8 mg, quant.) erhalten, das ohne Aufreinigung im nächsten Syntheseschritt umgesetzt wurde.

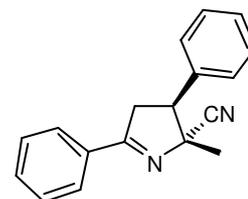
Ausbeute: 541.2 mg (quant.)

$M [\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}]$: 416.51 g/mol

Hellgelbes Öl $R_f = 0.66$ (Petrolether/ Ethylacetat 1:1), leuchtend oranger Fleck nach Ninhydrin-Behandlung

Stufe 2: 2-Methyl-3,5-diphenyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-carbonitril (60g)

Unter Argon-Atmosphäre wurde **85g** (515.6 mg) in abs. THF (1.5 mL) gelöst, dann mit Wasser (1.5 mL) und Essigsäure (412 μL , 7.197 mmol, 6 Äq.) versetzt und 17.5 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Edukt **85g** war laut dünnschichtchromatographischer Kontrolle vollständig umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit ges. NaHCO_3 -



Lösung (10 mL) und Ethylacetat (5 mL) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde zweimal mit Ethylacetat (je 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit Wasser (10 mL) und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Es wurde ein hellbraunes Öl (409.7 mg) erhalten, von dem ein Teil (394 mg, entspricht 0.946 mmol **85g**) mit Girard-Reagenz T behandelt wurde, um den abgespaltenen 2-Naphthaldehyd aus dem Reaktionsgemisch zu entfernen. Dazu wurde das Rohprodukt in Ethanol (5 mL) gelöst, mit Girard Reagenz T (317.2 mg, 1.892 mmol, 2 Äq.) und 5 Tropfen Essigsäure versetzt. Es wurde 20 Std. unter Argon-Atmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit ges. NaHCO_3 -Lösung (15 mL) und Ethylacetat (10 mL) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde zweimal mit Ethylacetat (je 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden 4x mit Wasser (je 10 mL) und einmal mit ges. NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das eingeeengte Material wurde nochmals in Ethylacetat (10 mL) aufgenommen, 4x mit Wasser (je 10 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Es wurde ein gelbes Öl (282.3 mg, 1.084 mmol, 99%) isoliert, das später kristallisierte und von dem ein Teil (199.2 mg, 0.765 mmol) direkt in die Folgereaktion eingesetzt wurde.

M [$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2$]: 260.33 g/mol

Gelber Feststoff $R_f = 0.43$ (Petrolether/ Ethylacetat 5:1)

Fp: 96 – 98°C

IR (ATR): 1606 (m), 1572 (w), 1446 (m), 1339 (m), 1179 (w), 1121 (w), 762 (s), 692 (s), 669 (w), 566 (w), 495 (w), 477 (w).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.98 - 7.90$ (m, 2H, Ph-H $_{2',6'}$), 7.58 – 7.44 (m, 3H, Ph), 7.41 – 7.28 (m, 5H, Ph), 4.11 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H, CH), 3.49 (dq, $J_q = 17.1$, $J_d = 8.6$ Hz, 2H, CH_2), 1.23 (s, 3H, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.3$ (C=N), 136.6 (Cq), 132.9 (Cq), 131.8, 128.8 (2C), 128.7 (2C), 128.1 (2C), 127.9 (3C), 122.7 (CN), 71.8 (CCN), 52.1 (CH_2), 39.6 (CH), 22.0 (CH_3) ppm.

transient NOE: Einstrahlung auf 4.11 ppm (CH) verstärkt die Signale bei 7.31 ppm (C_6H_5 , 3.3%), 3.49 ppm (CH_2 , 2.6%) und minimal bei 1.23 ppm (CH_3 , 0.4%).

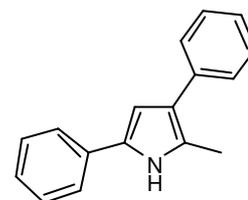
Einstrahlung auf 1.23 ppm (CH₃) verstärkt die Signale bei 7.94 ppm (C₆H₅, 0.2%), 7.31 ppm (C₆H₅, 0.8%), 4.11 ppm (CH, 0.4%) und 3.49 ppm (CH₂, 0.8%).

FAB-MS: m/z (%) = 261.2 (33) [M+H]⁺.

FAB-HRMS: berechnet für [C₁₈H₁₆N₂+H]⁺: m/z = 261.1391, gefunden: 261.1394.

Stufe 3: 2-Methyl-3,5-diphenyl-1H-pyrrol (61g)

Unter Argon-Atmosphäre wurde **60g** (199.2 mg, 0.765 mmol) in abs. THF (2 mL) gelöst und dann mit KO^tBu (90.2 mg, 0.803 mmol, 1.05 Äq.) versetzt und 125 min. bei Raumtemperatur gerührt. Da laut DC das Edukt noch nicht vollständig umgesetzt war, wurde weiteres KO^tBu (45.1 mg, 0.402 mmol, 0.5 Äq.) eingetragen und 19 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde eine weitere Menge KO^tBu (45.3 mg, 0.404 mmol, 0.5 Äq.) hinzugegeben und es wurde nochmals 3 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das braune Reaktionsgemisch wurde trotz unvollständiger Umsetzung mit ges. NaHCO₃-Lösung (10 mL) und Ethylacetat (5 mL) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat (je 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit Wasser (je 5 mL) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Es wurde ein hellbraunes Öl (179.0 mg) erhalten, von dem ein Teil (167.7 mg) chromatographisch über Kieselgel gereinigt wurde (Petrolether/ Ethylacetat 5:1). Es wurde reines **61g** als ein hellgelbes Öl (50.1 mg, 0.215 mmol) und ein Gemisch aus **61g** und dem Cyanopyrrolin **60g** im Verhältnis 1 : 0.28 als ein hellgelbes Öl (15.1 mg) isoliert.



Ausbeute: 50.1 mg (0.215 mmol, 30%)

Ausbeute über 3 Stufen: 30%

M [C₁₇H₁₅N]: 233.31 g/mol

Hellgelbes Öl R_f = 0.44 (Dichlormethan/ Petrolether/ Ethylacetat 3:3:0.1)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 1604 (m), 1495 (m), 1449 (m), 1439 (m), 1152 (m), 753 (s), 733 (m), 690 (s), 669 (m), 647 (m), 527 (m), 491 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.14 (bs, 1H, NH), 7.64 (pseudo-d, $J_{app} \approx 8.2$ Hz, 2H, Ph), 7.47 – 7.41 (m, 2H, Ph), 7.39 – 7.30 (m, 4H, Ph), 7.20–7.09 (m, 2H, Ph), 6.71 (d, J = 2.6 Hz, 1H, =CH), 2.41 (s, 3H, CH₃) ppm.

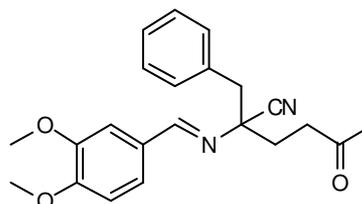
$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 136.9$ (Cq), 132.7 (Cq), 129.3 (Cq), 128.6 (2C), 128.4 (2C), 126.6 (2C), 125.9 (Cq), 125.2, 124.7, 123.0 (2C), 121.2 (Cq), 105.3 (=CH), 12.7 (CH_3) ppm.

ESI-HRMS: berechnet für $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}]^+$: $m/z = 233.1204$, gefunden: 233.1215.

2-Benzyl-5-methyl-1H-pyrrol (61n)

Stufe 1: 2-Benzyl-2-(3,4-dimethoxybenzylidenamino)-5-oxohexannitril (85n)

Unter Argon-Atmosphäre wurde **9i** (1.0083 g, 3.43 mmol) in abs. THF (10 mL) gelöst. Nach Zugabe von DBU (533 μL , 3.57 mmol, 1.04 Äq.) wurde eine Minute bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Methylvinylketon (283 μL , 3.40 mmol) zugesetzt und



das Reaktionsgemisch wurde 135 min. bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle: vollständiger Umsatz). Die organische Phase wurde zweimal mit ges. NaHCO_3 -Lösung (je 10 mL) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden zweimal mit Ethylacetat (je 10 mL) reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Es wurde ein gelbes, zähes Öl (1.2217 g, 3.35 mmol, 99%) erhalten, das für die weitere Umsetzung ausreichend rein war.

Ausbeute: 1.22 g (3.35 mmol, 99%)

M [$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$]: 364.44 g/mol

Gelbes, zähes Öl $R_f = 0.45$ (Petrolether/ Ethylacetat 1:1)

IR (Film auf NaCl): $\tilde{\nu} = 1716$ (m), 1642 (m), 1601 (m), 1586 (m), 1514 (s), 1455 (m), 1422 (m), 1269 (s), 1241 (m), 1164 (m), 1141 (m), 1025 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.97$ (s, 1H, HC=N), 7.38 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H2'), 7.25 – 7.14 (m, 6H, Benzyl, H6'), 6.89 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H5'), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 3.16 (AB-System, $J = 13.6$ Hz, 2H, CH_2Ph), 2.64 – 2.22 (m, 4H, 2x CH_2), 2.12 (s, 3H, CH_3) ppm.

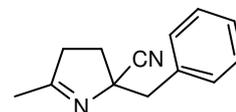
$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 206.7$ (C=O), 160.6 (HC=N), 152.1, 149.3 (C3'/C4'), 134.0 (Cq), 130.9 (2C, Benzyl), 128.1 (2C, Benzyl), 127.8 (Cq), 127.4, 123.9

(C6'), 118.4 (CN), 110.5, 109.2 (C2'/ C6'), 67.8 (C-CN), 56.0 (2C, 2x OCH₃), 46.5 (CH₂Ph), 38.8, 33.9, 30.1 ppm.

ESI-HRMS: berechnet für [C₂₂H₂₄N₂O₃+Na]⁺: $m/z = 387.1685$, gefunden: 387.1682.

Stufe 2: 2-Benzyl-5-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-carbonitril (60n)

Unter Argon-Atmosphäre wurde **85n** (1.0146 g, 2.78 mmol) in abs. THF (5 mL) gelöst, dann mit Wasser (5 mL) und Essigsäure (956 μL, 16.70 mmol, 6 Äq.) versetzt und 21 Std. bei Raumtemperatur



gerührt. Das Edukt **85n** war laut dünnschichtchromatographischer Kontrolle vollständig umgesetzt. Die Detektion des entstandenen Cyanopyrrolins erfolgte mittels Ninhydrinlösung (brauner Fleck), da es nur sehr schwach UV-aktiv ist. Das Reaktionsgemisch wurde mit ges. NaHCO₃-Lösung (10 mL) und Ethylacetat (10 mL) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde zweimal mit Ethylacetat (je 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit Wasser (10 mL) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Es wurde ein hellbraunes Öl (878.4 mg) erhalten, von dem ein Teil (868.4 mg) durch Säulenchromatographie über Kieselgel (Petrolether/ Ethylacetat 3:1) gereinigt wurde. Reines Produkt (218.2 mg, 1.10 mmol, 40%) und eine leicht mit Edukt verunreinigte Fraktion (127.0 mg, 0.64 mmol, 23%) wurden als gelbe Öle isoliert, die später auskristallisierten.

Ausbeute: 345.2 mg (1.74 mmol, 63%)

M [C₁₃H₁₄N₂]: 198.26 g/mol

Gelber Feststoff $R_f = 0.32$ (Petrolether/ Ethylacetat 1:1), Braunfärbung des DC-Fleckes nach Ninhydrinbehandlung

Fp: 61 – 62°C

IR (Film auf NaCl): $\tilde{\nu} = 3030$ (m), 2922 (m), 2237 (w, CN), 1643 (s), 1497 (m), 1456 (m), 1430 (m), 1380 (m), 1322 (m), 1032 (m), 740 (m), 704 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.33 - 7.23$ (m, 5H, Ph), 3.23 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, PhCH₂-Ha), 3.12 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, PhCH₂-Hb), 2.63 – 2.49 (m, 1H), 2.32 – 2.07 (m, 3H), 2.05 (s, 3H, CH₃) ppm.

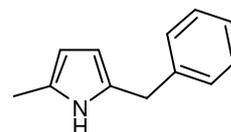
^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 179.7$ (C=N), 134.3 (Ph-C1), 130.5 (2C, Ph), 128.3 (2C, Ph), 127.4 (Ph-C4), 121.7 (CN), 73.5 (C-CN), 44.9 (PhCH₂), 39.3, 33.1, 19.5 (CH₃) ppm.

ESI-HRMS: berechnet für $[\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2+\text{Na}]^+$: $m/z = 221.1055$, gefunden: 221.1051.

Stufe 3: 2-Benzyl-5-methyl-1H-pyrrol (61n)

Unter Argon-Atmosphäre wurde **60n** (5 mg, 0.025 mmol) in abs.

THF (50 μL) gelöst und dann mit KO t Bu (3.2 mg, 0.029 mmol, 1.14 Äq.) versetzt und 17.5 Std. bei 45°C gerührt. Laut DC hatte



sich das Edukt vollständig umgesetzt und es war ein UV-aktives mit Ninhydrin braun anfärbendes Produkt entstanden. Das dunkelbraune Reaktionsgemisch wurde mit ges. NaHCO₃-Lösung (2 mL) und Ethylacetat (2 mL) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Es wurde ein braunes Öl (2.5 mg) erhalten, das laut ^1H -NMR reines Produkt darstellte.

Ausbeute: 2.5 mg (0.015 mmol, 58%)

Ausbeute über 3 Stufen: 36%

M [$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}$]: 171.24 g/mol

Braunes Öl

$R_f = 0.44$ (Petrolether/ Ethylacetat 5:1), Rosafärbung des DC-Fleckes an der Luft

IR (Film auf NaCl): $\tilde{\nu} = 3421$ (m), 3367 (m), 2923 (m), 2854 (m), 1494 (m), 1454 (m), 1036 (m), 769 (s), 715 (m), 696 (m) cm^{-1} .

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.47$ (bs, 1H, NH), 7.34 – 7.29 (m, 2H, Ph), 7.25 – 7.21 (m, 3H, Ph), 5.86 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H, =CH), 5.79 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H, =CH), 3.94 (s, 2H, CH₂Ph), 2.21 (s, 3H, CH₃) ppm.

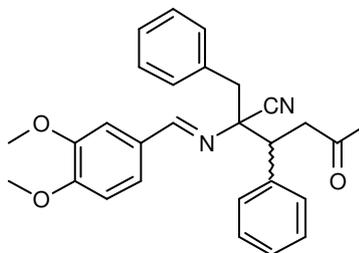
^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 139.8$ (Ph-C1), 129.2 (C2), 128.7 (2C, Ph), 128.6 (2C, Ph), 127.0 (C5), 126.3 (Ph-C4), 106.5 (=CH), 105.8 (=CH), 34.2 (CH₂), 13.0 (CH₃) ppm.

ESI-MS: m/z (%) = 341.24 (90) [M_{Dimer}]⁺, 250.18 (63), 170.07 (100) [$\text{M} - \text{H}$]⁺.

ESI-HRMS: berechnet für $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}]^+$: $m/z = 171.1048$, gefunden: 171.1051.

2-Benzyl-5-methyl-3-phenyl-1H-pyrrol (61o)**Stufe 1: 2-Benzyl-2-(3,4-dimethoxybenzylidenamino)-5-oxo-3-phenylhexannitril (85o)**

Unter Argon-Atmosphäre wurde **9i** (250.3 mg, 0.850 mmol) in abs. THF (2.0 mL) gelöst. Nach Zugabe von DBU (133 μ L, 0.892 mmol, 1.05 Äq.) wurde eine Minute bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Benzylidenacetone (124.4 mg, 0.851 mmol) gelöst in abs.



THF (0.5 mL) zugesetzt und das Reaktionsgemisch wurde 20 Std. bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle: vollständiger Umsatz). Die organische Phase wurde zweimal mit ges. NaHCO_3 -Lösung (je 5 mL) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden zweimal mit Ethylacetat (je 5 mL) reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Es wurde ein orangefarbenes zähes Öl (418.9 mg, quant.) erhalten, das ohne Aufreinigung weiter umgesetzt wurde.

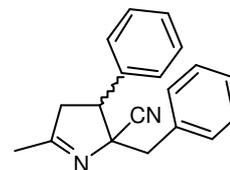
Ausbeute: 418.9 mg (quant.)

M [$\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$]: 440.53 g/mol

Orangefarbenes, zähes Öl $R_f = 0.17$ (Petrolether/ Ethylacetat 4:1)

Stufe 2: 2-Benzyl-5-methyl-3-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-carbonitril (60o)

Unter Argon-Atmosphäre wurde **85o** (402.7 mg) in abs. THF (1.5 mL) gelöst, dann mit Wasser (1.5 mL) und Essigsäure (583 μ L, 10.18 mmol, 12 Äq.) versetzt und 21.5 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Edukt **85o** war laut dünnschichtchromatographischer



Kontrolle vollständig umgesetzt. Die Detektion des entstandenen Cyanopyrrolins erfolgte aufgrund der schwachen UV-Absorption mittels Ninhydrinlösung (ockerfarbener Fleck). Das Reaktionsgemisch wurde mit ges. NaHCO_3 -Lösung (15 mL) und Ethylacetat (10 mL) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde zweimal mit Ethylacetat (je 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit Wasser (10 mL) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Es wurde ein orangefarbenes, zähes Öl (351.2 mg) erhalten, von dem ein Teil (338.4 mg) mit Girard-Reagenz T behandelt

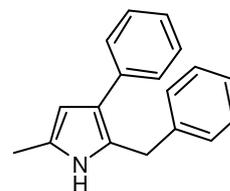
wurde, um den abgespaltenen Veratrumaldehyd aus dem Reaktionsgemisch zu entfernen. Dazu wurde das Rohprodukt in Ethanol (5 mL) gelöst, mit Girard Reagenz T (257.6 mg, 1.536 mmol, 2 Äq.) und 5 Tropfen Essigsäure versetzt. Es wurde 22 Std. unter Argon-Atmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit ges. NaHCO₃-Lösung (15 mL) und Ethylacetat (10 mL) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde zweimal mit Ethylacetat (je 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden 5x mit Wasser (je 5 mL) und einmal mit ges. NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Es wurde ein orangefarbenes, zähes und teilweise kristallines Material (245.2 mg) isoliert, das direkt in die Folgereaktion eingesetzt wurde.

M [C₁₉H₁₈N₂]: 274.36 g/mol

R_f = 0.35 (Petrolether/ Ethylacetat 2:1), Ockerfärbung des DC-Fleckes nach Ninhydrinbehandlung

Stufe 3: 2-Benzyl-5-methyl-3-phenyl-1H-pyrrol (61o)

Unter Argon-Atmosphäre wurde **60o** (217.6 mg, 0.793 mmol) in abs. THF (2.0 mL) gelöst und dann mit KO^tBu (93.5 mg, 0.833 mmol, 1.05 Äq.) versetzt und 1.5 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Laut DC hatte sich das Edukt vollständig umgesetzt und es war ein



UV-aktives, sich an der Luft rosa färbendes Produkt entstanden. Das dunkelbraune Reaktionsgemisch wurde mit ges. NaHCO₃-Lösung (10 mL) und Ethylacetat (5 mL) versetzt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und dreimal mit Ethylacetat (je 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden 4x mit Wasser (je 5 mL) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Es wurde ein hellbrauner Schaum (164.5 mg) erhalten, von dem ein Teil (153 mg) durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt wurde (Cyclohexan/ Ethylacetat 5:1). Es wurde reines **61o** (48.3 mg, 0.195 mmol) in Form eines rotbraunen Harzes isoliert.

Ausbeute über 3 Stufen: 30%

M [C₁₈H₁₇N]: 247.33 g/mol

Rotbraunes Harz R_f = 0.45 (Petrolether/ Ethylacetat 5:1), Rosafärbung der DC-Substanzbande an der Luft

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 1599 (m), 1492 (m), 1451 (m), 1439 (m), 760 (s), 730 (m), 695 (s), 648 (m), 525 (m), 459 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 10.6 (bs, 1H, NH), 7.31 – 7.22 (m, 6H, Ph), 7.20 – 7.06 (m, 4H, Ph), 5.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H, =CH), 4.00 (s, 2H, CH_2Ph), 2.17 (s, 3H, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 140.8 (Benzyl-C1), 137.3 (Ph-C1), 128.3 (2C), 128.3 (2C), 127.9 (2C), 126.6 (2C), 126.1 (Cq), 125.8, 124.5, 124.4 (Cq), 120.5 (Cq), 105.5 (=CH), 31.9 (CH_2Ph), 12.7 (CH_3) ppm.

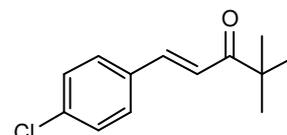
ESI-MS: m/z (%) = 248.2 (60) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 247.17 (63) $[\text{M}]^+$, 246.15 (100) $[\text{M}-\text{H}]^+$.

ESI-HRMS: berechnet für $[\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}]^+$: m/z = 247.1361, gefunden: 247.1357.

5-tert-Butyl-3-(4-chlorphenyl)-2-methyl-1H-pyrrol (61p)

Eduktsynthese: (*E*)-1-(4-Chlorophenyl)-4,4-dimethylpent-1-en-3-on (18j)^[148]

Pinakolin (8.0 g, 79.9 mmol) und p-Chlorbenzaldehyd (12.52 g, 89.1 mmol) wurden in Ethanol (30 mL) gelöst und mit Wasser



(10 mL) und 10%iger NaOH-Lösung (8 mL) versetzt. Es wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Kristalle wurden abgesaugt, mit halbkonzentriertem Ethanol gewaschen und i. Vak. getrocknet. Es wurden leicht gelbe Kristalle (14.82 g, 66.5 mmol, 83%) und aus der Mutterlauge ein gelblicher Feststoff (0.92 g, 4.1 mmol, 5%) erhalten.

Ausbeute: 15.74 g (70.7 mmol, 88%) (Lit: 70%)^[148]

M $[\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClO}]$: 222.71 g/mol

Leicht gelbliche Kristalle R_f = 0.60 (Petrolether/ Ethylacetat 5:1)

Fp: 85 – 86°C (Lit. Fp: 85 – 85.5°C)^[148]

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 1678 (m), 1608 (m), 1487 (m), 1075 (s), 1004 (m), 983 (s), 815 (s), 776 (m), 524 (m), 488 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.59 (d, J_{trans} = 15.6 Hz, 1H, H1), 7.47 (AA'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2H, Ph-H2,6), 7.32 (BB'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2H, Ph-H3,5), 7.07 (d, J_{trans} = 15.6 Hz, 1H, H2), 1.20 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm.

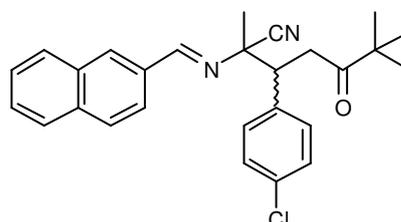
^{13}C -NMR, PENDANT (125.8 MHz, CDCl_3): δ = 203.9 (C=O), 141.4 (=CHAr), 136.0 (Cq), 133.4 (Cq), 129.4 (2C), 129.1 (2C), 121.1 (=CHCO), 43.3 (Cq, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.2 (3C, $(\text{CH}_3)_3$) ppm.

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClO}$: C, 70.11%; H, 6.79%. Gefunden: C, 70.26%; H, 6.92%.

FAB-MS: m/z (%) = 223.2 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Stufe 1: 3-(4-Chlorphenyl)-2,6,6-trimethyl-2-(2-naphthylmethylenamino)-5-oxoheptanitril (85p)

Unter Argon-Atmosphäre wurde **9e** (249.0 mg, 1.196 mmol) in abs. THF (2 mL) gelöst. Nach Zugabe von TMG (158 μL , 1.262 mmol, 1.06 Äq.) wurde eine Minute bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde eine Lösung aus **18j** (267.1 mg, 1.199 mmol) in



abs. THF (0.5 mL) schnell zugetropft und das Reaktionsgemisch wurde 6 Std. bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle: vollständiger Umsatz). Die organische Phase wurde zweimal mit ges. NaHCO_3 -Lösung (je 5 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden zweimal mit Ethylacetat (je 5 mL) reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Es wurde ein hellgelbes Öl (541.2 mg, quant.) erhalten, das ohne Aufreinigung im nächsten Syntheseschritt umgesetzt wurde.

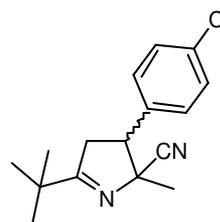
Ausbeute: 541.2 mg (quant.)

M [$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}$]: 430.97 g/mol

Hellgelbes Öl R_f = 0.43 (Petrolether/ Ethylacetat 5:1)

Stufe 2: 5-tert-Butyl-3-(4-chlorphenyl)-2-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-carbonitril (60p)

Unter Argon-Atmosphäre wurde **85p** (517.1 mg, 1.199 mmol) in abs. THF (1.5 mL) gelöst, dann mit Wasser (1.5 mL) und Essigsäure (412 μL , 7.197 mmol, 6 Äq.) versetzt und 16.5 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Edukt **85p** war laut



dünnschichtchromatographischer Kontrolle vollständig umgesetzt. Das

Reaktionsgemisch wurde mit ges. NaHCO₃-Lösung (10 mL) und Ethylacetat (5 mL) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde zweimal mit Ethylacetat (je 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit Wasser (10 mL) und einmal mit ges. NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Es wurde ein gelbes Öl (428.8 mg) erhalten, von dem ein Teil (412.2 mg, entspricht 0.956 mmol **85p**) mit Girard-Reagenz T behandelt wurde, um den abgespaltenen 2-Naphthaldehyd aus dem Reaktionsgemisch zu entfernen. Dazu wurde das Rohprodukt in Ethanol (5 mL) gelöst, mit Girard Reagenz T (320.7 mg, 1.913 mmol, 2 Äq.) und 5 Tropfen Essigsäure versetzt. Es wurde 18 Std. unter Argon-Atmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit ges. NaHCO₃-Lösung (15 mL) und Ethylacetat (10 mL) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde zweimal mit Ethylacetat (je 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden 4x mit Wasser (je 10 mL) und einmal mit ges. NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Es wurde ein gelbes Öl (286.0 mg) isoliert, von dem ein Teil (205.1 mg, 0.746 mmol) direkt in die Folgereaktion eingesetzt wurde.

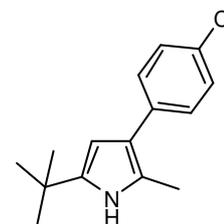
M [C₁₆H₁₉ClN₂]: 274.79 g/mol

Gelbes Öl $R_f = 0.31$ (Petrolether/ Ethylacetat 5:1), Rosafärbung der DC-Substanzbande nach Ninhydrinbehandlung

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.33$ (AA'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2H, Ph-H3,5), 7.19 (BB'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2H, Ph-H2,6), 3.86 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H, CH), 3.11 (dd, $J = 17.2, 8.6$ Hz, 1H, CH₂-Ha), 2.92 (dd, $J = 17.2, 9.1$ Hz, 1H, CH₂-Hb), 1.24 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm.

Stufe 3: 5-tert-Butyl-3-(4-chlorphenyl)-2-methyl-1H-pyrrol (**61p**)

Unter Argon-Atmosphäre wurde **60p** (205.1 mg, 0.746 mmol) in abs. THF (2 mL) gelöst und dann mit KO^tBu (89.1 mg, 0.794 mmol, 1.06 Äq.) versetzt und 50 min. bei Raumtemperatur gerührt. Laut DC hatte sich das Edukt vollständig umgesetzt und es war ein UV-aktives mit Ninhydrin braun anfärbendes Produkt entstanden. Das



braune Reaktionsgemisch wurde mit ges. NaHCO₃-Lösung (10 mL) und Ethylacetat (5 mL) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige dreimal mit Ethylacetat (je 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit Wasser (je 5 mL) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel i. Vak.

entfernt. Es wurde ein hellgelbes Öl (192.3 mg) erhalten, das laut $^1\text{H-NMR}$ noch nicht umgesetztes Cyanopyrrolin **60p** und das Produkt **61p** enthält. Ein Teil (177.3 mg) des erhaltenen Materials wurden erneut in abs. THF (1.7 mL) gelöst, mit $\text{KO}t\text{Bu}$ (87.9 mg, 0.783 mmol) versetzt und 24 Std. unter Argon-Atmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Aufarbeitung (wie bereits oben beschrieben) wurde ein hellbraunes, teils kristallines Material (148.6 mg) erhalten, von dem eine Portion (139.0 mg) chromatographisch gereinigt wurde (Petrolether/ Ethylacetat 8:1). Es wurde ein hellgelbes Öl (30.2 mg, 0.122 mmol) isoliert, das jedoch noch leicht verunreinigt war.

Ausbeute: 30.2 mg (0.122 mmol)

Ausbeute über 3 Stufen: 18%

M [$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClN}$]: 247.76 g/mol

Gelbes Öl $R_f = 0.41$ (Petrolether/ Ethylacetat 5:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 10.41$ (bs, 1H, NH), 7.33 (bs, 4H, Ph), 5.87 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, =CH), 2.30 (s, 3H, CH_3), 1.24 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 139.7$ (Ph-C4), 136.6 (Cq), 128.2 (2C), 127.8 (2C), 122.9 (Cq), 117.0 (Cq), 101.5 (=CH), 30.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30.3 (3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 12.6 (CH_3) ppm.

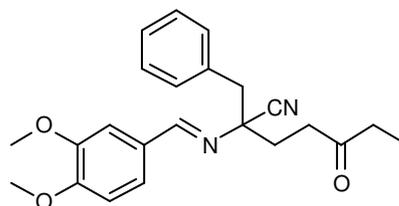
ESI-MS: m/z (%) = 264.15 (100) $[\text{M}+\text{OH}]^+$, 247.1 (15) $[\text{M}]^+$, 207.99 (18).

ESI-HRMS: berechnet für $[\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClN}]^+$: $m/z = 247.1128$, gefunden: 247.1132.

2-Benzyl-5-ethyl-1H-pyrrol (**61q**)

Stufe 1: 2-Benzyl-2-(3,4-dimethoxybenzylidenamino)-5-oxoheptannitril (**85q**)

Unter Argon-Atmosphäre wurde **9i** (249.9 mg, 0.849 mmol) in abs. THF (2.5 mL) gelöst. Nach Zugabe von DBU (133 μL , 0.890 mmol, 1.05 Äq.) wurde eine Minute bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend



wurde Ethylvinylketon (83.2 μL , 0.849 mmol) zugesetzt und das Reaktionsgemisch wurde 24 Std. bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle (Petrolether/ Ethylacetat (4:1): noch Spuren von Ethylvinylketon detektierbar, **9i** und Produkt besitzen gleichen R_f -Wert; Produkt färbt jedoch intensiver mit KMnO_4 -Lösung). Die organische Phase wurde zweimal mit ges. NaHCO_3 -Lösung (je 5 mL) extrahiert. Die vereinigten

wässrigen Phasen wurden zweimal mit Ethylacetat (je 5 mL) reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Es wurde ein gelbes, zähes Öl (326.1 mg, quant.) erhalten, das ohne Aufreinigung in die nächste Stufe eingesetzt wurde.

Ausbeute: 326.1 mg (quant.)

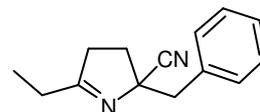
M [$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$]: 378.46 g/mol

Gelbes, zähes Öl $R_f = 0.17$ (Petrolether/ Ethylacetat 4:1), Produkt und Edukt besitzen einen ähnlichen R_f Wert; das Produkt färbt jedoch intensiver mit KMnO_4 -Lösung an.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.97$ (s, 1H, HC=N), 7.38 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H2'), 7.32 – 7.14 (m, 6H, Benzyl, H6'), 6.89 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H5'), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 3.16 (AB-System, $J = 13.6$ Hz, 2H, CH_2Ph), 2.57 – 2.24 (m, 6H, 3x CH_2), 1.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_3) ppm.

Stufe 2: 2-Benzyl-5-ethyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-carbonitril (60q)

Unter Argon-Atmosphäre wurde **85q** (310.1 mg, 0.819 mmol) in abs. THF (1.5 mL) gelöst, dann mit Wasser (1.5 mL) und Essigsäure (292 μL , 5.10 mmol, 6 Äq.) versetzt und 22 Std. bei



Raumtemperatur gerührt. Das Edukt **85q** war laut dünnschichtchromatographischer Kontrolle vollständig umgesetzt. Die Detektion des entstandenen Cyanopyrrolins erfolgte mittels Ninhydrinlösung (dunkelbrauner Fleck), da es nur sehr schwach UV-aktiv ist. Das Reaktionsgemisch wurde mit ges. NaHCO_3 -Lösung (10 mL) und Ethylacetat (10 mL) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde zweimal mit Ethylacetat (je 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl -Lösung (10 mL) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Es wurde ein gelbes Öl (275.8 mg) erhalten, von dem ein Teil (266.0 mg) ohne Aufreinigung zum Pyrrol umgesetzt wurde.

Ausbeute: 275.8 mg (Mischung aus Cyanopyrrolin und Aldehyd)

M [$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2$]: 212.29 g/mol

Gelbes Öl

$R_f = 0.34$ (Petrolether/ Ethylacetat 4:1), Braunfärbung des DC-Fleckes nach Ninhydrinbehandlung

Die angegebenen analytischen Daten stammen vom gereinigten Cyanopyrrolin, das in der Folgestufe nicht vollständig umgesetzt und anschließend isoliert wurde (siehe Stufe 3).

IR (Film auf NaCl): $\tilde{\nu} = 2976$ (m), 2938 (m), 2236 (w, CN), 1636 (s), 1496 (m), 1456 (s), 1428 (m), 1086 (m), 1032 (m), 703 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.32 - 7.22$ (m, 5H, Ph), 3.23 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, $\text{PhCH}_2\text{-Ha}$), 3.10 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, $\text{PhCH}_2\text{-Hb}$), 2.59 – 2.48 (m, 1H), 2.38 – 2.05 (m, 5H), 1.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3) ppm.

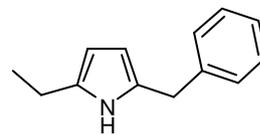
$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 183.9$ (C=N), 134.3 (Ph-C1), 130.5 (2C, Ph), 128.2 (2C, Ph), 127.3 (Ph-C4), 121.9 (CN), 73.2 (CCN), 44.8 (PhCH_2), 37.6, 32.7, 26.8, 10.4 (CH_3) ppm.

FAB-MS: m/z (%) = 213.2 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

FAB-HRMS: berechnet für $[\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2+\text{H}]^+$: $m/z = 213.1392$, gefunden: 213.1384.

Stufe 3: 2-Benzyl-5-ethyl-1H-pyrrol (61q)

Unter Argon-Atmosphäre wurde **60q** (266.0 mg, entspricht 0.703 mmol Stufe 1) in abs. THF (2.7 mL) gelöst. Es wurde auf 0°C abgekühlt bevor $\text{KO}t\text{Bu}$ (95.3 mg, 0.849 mmol, 1.2 Äq.)



zugegeben und 190 min. bei dieser Temperatur gerührt wurde. Da nur eine geringe Umsetzung festgestellt wurde, wurde 2 Std. auf Raumtemperatur erwärmt. Laut DC war Pyrrol **61q** entstanden, jedoch war das Cyanopyrrolin **60q** nicht vollständig umgesetzt. Zudem war nur noch sehr wenig Veratrumaldehyd detektierbar und es hatte sich ein weiteres Produkt gebildet. Die Reaktion wurde abgebrochen, indem das dunkelbraune Reaktionsgemisch mit ges. NaHCO_3 -Lösung (10 mL) und Ethylacetat (5 mL) versetzt wurde. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und dreimal mit Ethylacetat (je 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Es wurde ein hellbraunes Öl (254.0 mg) erhalten, das säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/ Ethylacetat 3:1) aufgetrennt wurde. Es wurde verunreinigtes Pyrrol **61q** (1 mg, 0.005 mmol), das Cyanopyrrolin **60q** (29.5 mg, 0.139 mmol), eine 3.3:1 Mischung aus Cyanopyrrolin **60q** und

Veratrumaldehyd (28.4 mg) und ein Nebenprodukt **88** (16.5 mg, 0.048 mmol, 6% über 3 Stufen) isoliert, das mittels zweidimensionaler NMR-Methoden charakterisiert wurde.

61q

Ausbeute: 1 mg (0.005 mmol)

Ausbeute über 3 Stufen: 1%

M [C₁₅H₁₅N]: 185.26 g/mol

Farbloser Film $R_f = 0.77$ (Petrolether/ Ethylacetat 4:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.52$ (bs, 1H, NH), 7.34 – 7.27 (m, 2H, Ph), 7.24 – 7.18 (m, 3H, Ph), 5.86 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H, =CH), 5.81 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H, =CH), 3.94 (s, 2H, CH₂Ph), 2.55 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH₂), 1.20 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₃) ppm.

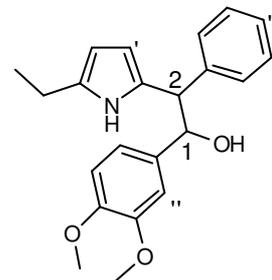
1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-(5-ethyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-phenylethanol (88)

Ausbeute über 3 Stufen: 16.5 mg (0.048 mmol, 6%)

M [C₂₂H₂₅NO₃]: 351.44 g/mol

Gelbes Öl $R_f = 0.12$ (Petrolether/Ethylacetat 4:1)

IR (Film auf NaCl): $\tilde{\nu} = 3372$ (m), 2964 (m), 1594 (m), 1515 (s), 1464 (m), 1454 (m), 1265 (s), 1236 (m), 1139 (m), 1027 (s), 765 (m), 704 (m) cm⁻¹



¹H-NMR, COSY, HMBC (400 MHz, 100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.74$ (bs, 1H, NH), 7.31 – 7.27 (m, 3H, Ar'''), 7.20 – 7.16 (m, 2H, Ar'''), 6.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H5''), 6.76 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H, H6''), 6.56 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H2''), 5.78 (quin, $J = 3.3$ Hz, 2H, H3', H4'), 5.23 (dd, $J = 5.9, 3.1$ Hz, 1H, H1), 4.22 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, H2), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 2.50 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H, CH₂), 2.15 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, OH), 1.14 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, 400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 148.6$ (C3'''), 148.4 (C4''), 139.0 (C1'''), 134.8 (C1''), 133.4 (C5), 130.0 (C2), 129.6 (2C, C3''', 5'''), 128.3 (2C, C2''', 6''), 127.1 (C4'''), 119.0 (C6''), 110.5 (C5''), 109.7 (C2''), 106.8 (C3'), 103.9 (C4'), 76.7 (C1), 55.9 (OCH₃), 55.7 (OCH₃), 53.2 (C2), 20.8 (CH₂), 13.6 (CH₃) ppm.

FAB-MS: m/z (%) = 361.2 (55), 352.3 (18) $[M+H]^+$, 334.2 (18) $[M-OH]^+$, 184.2 (86) $[M-C_9H_{11}O_3]^+$.

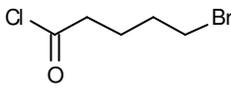
FAB-HRMS: berechnet für $[C_{22}H_{25}NO_3+H]^+$: m/z = 352.1913, gefunden: 352.1928.

5.9 Darstellung von Pyrrolizidinen und Indolizidinen

5.9.1 Synthese von Indolizidinen

5.9.1.1 Synthese von 3-Phenyl-octahydroindolizin

5-Bromvaleriansäurechlorid (**93**)^[149]

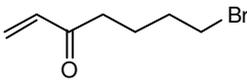
In einem ausgeheizten Kolben wurde 5-Bromvaleriansäure (5 g, 27.62 mmol) unter Argon-Atmosphäre in abs. Benzol (10 mL)  gelöst und auf 50°C erhitzt. Anschließend wurde innerhalb von 150 min. Oxalylchlorid (3.44 mL, 40.05 mmol, 1.45 Äq.) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde bis zum Ausbleiben der CO₂-Entwicklung weitere 60 min. bei 50°C und dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Benzol und überschüssiges Oxalylchlorid i. Vak. entfernt. Die leicht gelbliche Flüssigkeit (5.41 g, 27.12 mmol, 98%) wurde ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe umgesetzt.

Ausbeute: 5.41 g (27.12 mmol, 98%) (Lit.: 97%)^[149]

Leicht gelbliche Flüssigkeit

M $[C_5H_8BrClO]$: 199.47 g/mol

7-Bromhept-1-en-3-on (**89**)^[120, 150, 151]

Verbindung **89** wurde nach einer abgewandelten Vorschrift von *Calas et al.* synthetisiert.^[120, 150] Die Aufarbeitungsbedingungen wurden nach einer Synthese von *Andersen et al.* gewählt.^[151] In einem ausgeheiztem Kolben mit Tropftrichter und Magnetrührfisch wurden abs. CH₂Cl₂ (32.5 mL) und AlCl₃ (3.8 g, 28.48 mmol, 1.05 Äq.) unter Argon-Atmosphäre vorgelegt. Mit Hilfe eines Aceton-Trockeneisbades wurde auf – 20°C abgekühlt. Innerhalb von 45 min. wurde eine Lösung aus Vinyltrimethylsilan (2.72 g, 27.12 mmol) und 5-Bromvaleriansäurechlorid **93** (5.41 g, 27.12 mmol) zugetropft, wobei sich das AlCl₃ auflöste und eine 

klare Lösung entstand. Diese wurde 105 min. bei -20°C weitergerührt. Zum Abbruch der Reaktion wurde das klare Reaktionsgemisch auf eine Eis- NH_4Cl -Mischung (100 g/ 20 g) gegossen. Die trübe organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige wurde zweimal mit CH_2Cl_2 (je 60 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden einmal mit ges. NaHCO_3 -Lösung (60 mL), einmal mit Wasser (60 mL) und einmal mit ges. NaCl -Lösung (60 mL) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Vor dem Einengen wurde eine kleine Spatelspitze Hydrochinon zugesetzt, um eine mögliche Polymerisation zu verhindern. Die orangefarbene, trübe Flüssigkeit (5.22 g) wurde chromatographisch über Kieselgel gereinigt (Petrolether/ Ethylacetat 10:1 7:1). Es wurde eine leicht gelbliche Flüssigkeit (2.95 g, 15.44 mmol, 57%) erhalten. Vor dem Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurden abermals geringe Mengen Hydrochinon zugesetzt. Das Produkt wurde bei -18°C gelagert.

Ausbeute: 2.95 g (15.44 mmol, 57%) (Lit: 78%)^[150]

M [$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{BrO}$]: 191.07 g/mol

Leicht gelbliche Flüssigkeit R_f : 0.45 (Petrolether/ Diethylether 1:1), färbt mit KMnO_4 bereits intensiv in der Kälte an

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 1698 (m), 1678 (s), 1614 (m), 1401 (m), 1251 (m), 1201 (m), 984 (m), 963 (s), 559 (m) cm^{-1} .

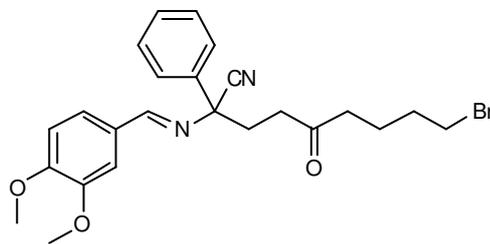
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.35 (dd, J = 17.7, 10.5 Hz, 1H, H2), 6.22 (dd, J = 17.7, 1.2 Hz, 1H, $=\text{CH}_2\text{-H}_{\text{trans}}$), 5.83 (dd, J = 10.5 Hz, 1.2 Hz, 1H, $=\text{CH}_2\text{-H}_{\text{cis}}$), 3.41 (t, J = 6.6 Hz, 2H, CH_2Br), 2.63 (t, J = 7.1 Hz, 2H, CH_2CO), 1.93 – 1.84 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-6}$), 1.82 – 1.73 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-5}$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, PENDANT (100.7 MHz, CDCl_3): δ = 200.0 (C=O), 136.4 (=CH), 128.2 (=CH₂), 38.4 (C4), 33.2 (C7), 32.1 (C6), 22.4 (C5) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 191 (3) [M]⁺, 111 (29) [M-Br]⁺, 55 (100) [$\text{C}_3\text{H}_5\text{O}$]⁺.

(E)-9-Brom-2-(3,4-dimethoxybenzylidenamino)-5-oxo-2-phenylnonannitril (90a)

In einem ausgeheizten Kolben wurde unter Argon-Atmosphäre **9j** (734.7 mg, 2.62 mmol) in abs. THF (7.5 mL) gelöst. DBU (430 μ L, 2.88 mmol, 1.1 Äq.) wurde hinzugegeben und eine min. bei Raumtemperatur gerührt. Zu



dieser tiefroten Lösung wurde **89** (502.1 mg, 2.63 mmol) gelöst in abs. THF (2.5 mL) innerhalb von 2 min. zugetropft. Die nun orangefarbene Lösung wurde 90 min. bei Raumtemperatur gerührt. Dünnschichtchromatographische Kontrolle zeigte eine vollständige Umsetzung an. Das gelbliche Reaktionsgemisch wurde mit ges. NaHCO_3 -Lösung (50 mL) versetzt und 4x mit Ethylacetat (je 25 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Das erhaltene hellbraune Harz (1.195 g, 2.53 mmol, 97%) war ausreichend rein und wurde ohne weitere Aufreinigungsschritte in die nächste Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 1.195 g (2.53 mmol, 97%)

M [$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{BrN}_2\text{O}_3$]: 471.39 g/mol

Hellbraunes Harz $R_f = 0.37$ (Petrolether/ Ethylacetat 2:1)

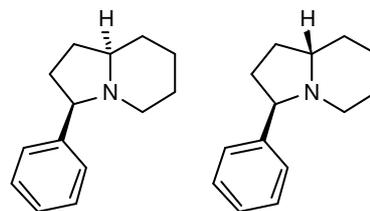
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 1510$ (s), 1448 (m), 1420 (m), 1265 (s), 1239 (s), 1162 (m), 1139 (m), 1021 (s), 761 (m), 698 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.53$ (s, 1H, HC=N), 7.65 – 7.61 (m, 2H, H2'',6''), 7.48 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H2'), 7.44 – 7.38 (m, 2H, H3'',5''), 7.37 – 7.32 (m, 2H, H4'', H6'), 6.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H5'), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 2.55 – 2.48 (m, 4H), 2.40 (td, $J = 7.1, 2.3$ Hz, 2H), 1.82 – 1.74 (m, 2H, CH_2 -8), 1.70 – 1.61 (m, 2H, CH_2 -7) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.7 MHz, CDCl_3): $\delta = 208.0$ (C=O), 160.2 (HC=N), 152.4, 149.4 (C3'/C4'), 139.7 (C1''), 128.9 (2C, C3'',5''), 128.7 (C4''), 128.0 (C1'), 125.9 (2C, C2'',6''), 124.2 (C6'), 118.9 (CN), 110.6 (C2'), 109.5 (C5'), 70.0 (CCN), 56.0, 56.0 (2x OCH_3), 41.8 (C6), 37.9, 37.6, 33.1, 31.9, 22.1 (C7) ppm.

FAB-MS: m/z (%) = 471.1 (72) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

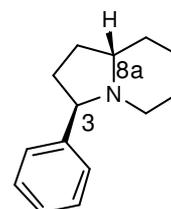
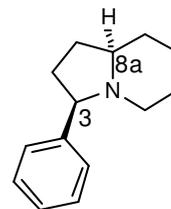
FAB-HRMS: berechnet für [$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{BrN}_2\text{O}_3+\text{H}$] $^+$: $m/z = 471.1283$, gefunden: 471.1277.

anti-3-Phenyloctahydroindolizin (92a, anti)**syn-3-Phenyloctahydroindolizin (92a, syn)**

Eine Lösung von **90a** (1.17 g, 2.49 mmol) in THF (2 mL) wurde mit Wasser (1 mL) und Essigsäure (900 μ L, 15.7 mmol, 6.3 Äq.) versetzt. Es wurde 120 min. bei Raumtemperatur gerührt. Dünnschichtchromatographische Kontrolle zeigte einen vollständigen Umsatz an ($R_f^{\text{Produkt}} = 0.42$, Petrolether/ Ethylacetat 2:1). Je nach Konzentration der aufgetragenen Reaktionsmischung färbte sich der DC-Fleck nach Anfärben mit Ninhydrin-Reagenz entweder intensiv orange oder leicht grünlich. Das Zwischenprodukt wurde nicht isoliert sondern direkt mit NaCNBH_3 behandelt. Dazu wurde die gelbliche Reaktionslösung zunächst mit Ethanol (9.2 mL, 157 mmol, 63 Äq.) versetzt. Gleich darauf wurde eine Portion NaCNBH_3 (994.2 mg, 15.82 mmol, 6.4 Äq.) schnell zugegeben. Dabei kam es zu einer Gasentwicklung und zu einer leichten Erwärmung ($\approx 35^\circ\text{C}$) der Lösung. Es wurde 17.5 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Zur Zerstörung der Bor-Amin-Komplexe wurde Ethanolamin (2 mL) eingetragen. Nach 6 Std. wurde das orange gefärbte Reaktionsgemisch mit ges. NaHCO_3 -Lösung (80 mL) versetzt und einmal mit Ethylacetat (80 mL) extrahiert. Die wässrige Phase wurde noch dreimal mit Ethylacetat (je 40 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden zweimal mit einer halbgesättigten NaCl -Lösung (je 80 mL) gewaschen und dann viermal mit 1N HCl (je 20 mL) gegengeschüttelt. Die vereinigten sauren Extrakte wurden mit ges. Na_2CO_3 -Lösung (ca. 50 mL) alkalisch gestellt und anschließend 4x mit Diethylether (je 40 mL) extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel wurde vorsichtig i. Vak. entfernt. Um letzte Etherreste zu entfernen, wurde der Kolben 10 min. bei 22 mbar ohne Wärmezufuhr belassen. Es wurde eine leicht bräunliche Flüssigkeit (438.4 mg) erhalten, die aus zwei diastereomeren Verbindungen im Verhältnis 1.2: 1 bestand. Zur Trennung dieser beiden Komponenten wurde über Kieselgel chromatographiert (Petrolether/ Ethylacetat 5:1 + 1% Me_2NEt). Es wurden drei Fraktionen gewonnen: Zwei farblose Flüssigkeiten (116.3 mg, 0.578 mmol, 24% über zwei Stufen und 89.7 mg, 0.446 mmol, 18% über zwei Stufen) der getrennten Diastereomere und eine Fraktion, die verunreinigtes Minderdiastereomer (27.8 mg) enthielt.

Hauptdiastereomer: 92a, anti**Ausbeute:** 116.3 mg (0.578 mmol, 24% über 2 Stufen)M [C₁₄H₁₉N]: 201.31 g/molFarblose Flüssigkeit $R_f = 0.83$ (Petrolether/ Ethylacetat 1:1), Produkt nicht UV-aktiv, DC-Bande nach Behandeln mit Ninhydrin-Reagenz leicht grünlich**IR (ATR):** $\tilde{\nu} = 2930$ (m), 2787 (w), 1450 (w), 1257 (w), 1141 (w), 1120 (w), 1077 (w), 1047 (w), 755 (m), 698 (s), 543 (w) cm⁻¹.**¹H-NMR, COSY, HMBC** (400 MHz, 100.6 MHz, MeOD): $\delta = 7.36 - 7.27$ (m, 4H, Ph-H_{2,6}, -H_{3,5}), 7.25 - 7.20 (m, 1H, Ph-H₄), 3.12 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H, H₃), 2.75 (pseudo-d, $J_{app} \approx 10.9$ Hz, 1H, H_{4a}), 2.14 - 2.00 (m, 2H, H_{2a}, H_{8a}), 1.94 - 1.74 (m, 4H, H_{1a}, H_{5a}, H_{7a}, H_{4b}), 1.71 - 1.61 (m, 1H, H_{2b}), 1.60 - 1.50 (m, 2H, H_{6a}, H_{1b}), 1.49 - 1.41 (m, 1H, H_{5b}), 1.40 - 1.25 (m, 2H, H_{6b}, H_{7b}) ppm.**¹³C-NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, 400 MHz, MeOD): $\delta = 143.8$ (C1'), 129.3 (2C, C3',5'), 128.9 (2C, C2',6'), 128.2 (C4'), 71.9 (C3), 66.8 (C8a), 52.5 (C4), 32.8 (C2), 31.9 (C7), 30.4 (C1), 26.2 (C5), 25.4 (C6) ppm.**EI-MS:** m/z (%) = 201 (65) [M]⁺, 200 (76) [M-H]⁺, 172 (35) [M-C₂H₄]⁺, 124 (100) [M-Ph]⁺.**ESI-HRMS:** berechnet für [C₁₄H₁₉N+2H]⁺: $m/z = 203.1674$, gefunden: 203.1675.**Nebendiastereomer: 92a, syn****Ausbeute:** 89.7 mg (0.446 mmol, 18% über 2 Stufen)M [C₁₄H₁₉N]: 201.31 g/molFarblose Flüssigkeit $R_f = 0.24$ (Petrolether/ Ethylacetat 1:1),

Produkt nicht UV-aktiv, DC-Bande nach Behandeln mit Ninhydrin-Reagenz leicht grünlich

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2926$ (m), 2850 (m), 1686 (w), 1455 (m), 1358 (w), 1306 (w), 1181 (w), 1136 (w), 1109 (w), 1065 (w), 1027 (w), 754 (m), 699 (s) cm⁻¹.**¹H-NMR, COSY, HMBC** (400 MHz, 100.6 MHz, MeOD): $\delta = 7.35 - 7.29$ (m, 2H, Ph-H_{2,6}), 7.28 - 7.23 (m, 3H, Ph-H_{3,5}, Ph-H₄), 4.20 (dd, $J = 8.4, 4.8$ Hz, 1H, H₃), 2.83

(mc, 1H, H8a), 2.70 (pseudo-d, $J_{\text{app}} \approx 12.3$ Hz, 1H, H4a), 2.34 (mc, 1H, H2a), 2.18 (mc, 1H, H1a), 2.00 (dt, $J = 12.5, 3.2$ Hz, 1H, H4b), 1.96 – 1.88 (m, 1H, H2b), 1.80 – 1.66 (m, 2H, H6a, H7a), 1.57 (mc, 2H, H5a, H1b), 1.42 – 1.28 (m, 2H, H5b, H7b), 1.27 – 1.16 (m, 1H, H6b) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, **HSQC**, **HMBC** (100.7 MHz, 400 MHz, MeOD): $\delta = 142.6$ (C1'), 129.6 (2C), 129.2 (2C), 128.4 (C4'), 65.6 (C3), 60.8 (C8a), 48.4 (C4), 31.3, 31.2 (C1/ C2), 30.9 (C7), 25.3 (C6), 23.6 (C5) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 201 (58) $[\text{M}]^+$, 200 (67) $[\text{M}-\text{H}]^+$, 172 (35) $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4]^+$, 124 (100) $[\text{M}-\text{Ph}]^+$.

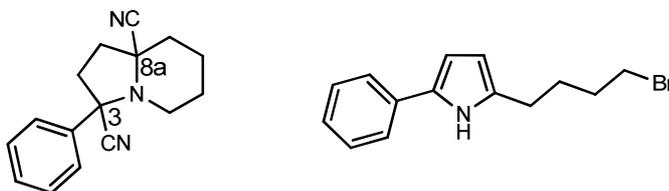
ESI-HRMS: berechnet für $[\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}]^+$: $m/z = 201.1517$, gefunden: 201.1515.

Vom Minderdiastereomer konnte eine Röntgenstruktur des zuvor synthetisierten Pikrates erhalten werden.

Darstellung des Pikrates.^[125] Das Diastereomer **92a, syn** (10.3 mg, 0.051 mmol) wurde in 95%igem Ethanol (250 μL) gelöst. Die phlegmatisierte Pikrinsäure ($w \approx 66\%$, 17.8 mg, 0.051 mmol) wurde solange mit Ethanol versetzt bis sie sich gerade löste (200 μL). Die gesättigte Pikrinsäurelösung wurde zur Indolizidinlösung getropft. Dabei fiel ein gelber Niederschlag aus. Es wurde eine Stunde unter Rühren zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die überstehende Lösung abpipettiert und der Rückstand zweimal mit wenig kaltem Ethanol gewaschen. Der Feststoff wurde aus Ethanol umkristallisiert. Beim Abkühlen der gesättigten Lösung wurde darauf geachtet, dass die Lösung zunächst einige Zeit bei 50°C gehalten wurde. Die langsam wachsenden nadelförmigen Kristalle eigneten sich für eine Kristallstrukturanalyse. Es zeigte sich, dass im Minderdiastereomer der Phenylring und das Wasserstoffatom am Brückenkopfkohlenstoff *syn*-angeordnet sind (siehe Anhang 8.1).

3-Phenyloctahydroindolizin-3,8a-dicarbonitril (**95**)

2-(4-Brombutyl)-5-phenyl-1H-pyrrol (**94**)

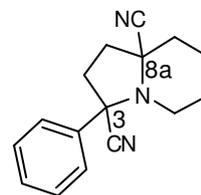


Eine Lösung aus **90a** (137.0 mg, 0.291 mmol) in THF (1 mL) wurde mit Wasser (1 mL) und Essigsäure (100 μ L, 1.747 mmol, 6 Äq.) versetzt. Es wurde 17 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Dünnschichtchromatographische Kontrolle zeigte eine vollständige Umsetzung an (Petrolether/ Ethylacetat 2:1). Das bräunliche Reaktionsgemisch wurde mit ges. NaHCO_3 -Lösung (10 mL) versetzt und dreimal mit Ethylacetat (je 10 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden einmal mit Wasser (10 mL) und einmal mit ges. NaCl -Lösung (10 mL) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Ein Teil (142.4 mg) des erhaltenen Harzes (149.8 mg) wurde säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/ Ethylacetat 4:1). Es wurde **94** (5 mg) als ein leicht gelbliches Öl und **95** (23.5 mg, 0.094 mmol, 34%) als ein leicht orangefarbenes Öl isoliert.

95

Ausbeute: 23.5 mg (0.094 mmol, 34%)

M [$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3$]: 251.33 g/mol



Leicht orangefarbenes Öl $R_f = 0.42$ (Petrolether/ Ethylacetat 2:1); Produkt nicht stark UV-aktiv, Bande im Dünnschichtchromatogramm nach Behandeln mit Ninhydrin-Reagenz je nach Konzentration der Lösung orange oder grün gefärbt.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2946$ (m), 1447 (m), 1256 (m), 1210 (m), 1150 (m), 1140 (m), 1104 (m), 957 (m), 760 (s), 698 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$, COSY, HMBC (400 MHz, 100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.58 - 7.54$ (m, 2H, Ph-H2,6), 7.43 - 7.33 (m, 3H, Ph-H3,5, Ph-H4), 2.89 (ddd, $J = 13.9, 10.3, 8.7$ Hz, 1H, H2a), 2.80 (td, $J = 11.9, 2.8$ Hz, 1H, H4a), 2.71 (mc, 1H, H4b), 2.44 (ddd, $J = 12.6, 8.7, 1.9$ Hz, 1H, H1a), 2.27 (mc, 1H, H7a), 2.19 (ddd, $J = 13.9, 9.8, 1.9$ Hz, 1H, H2b), 1.97 (dt, $J = 12.6, 10.3$ Hz, 1H, H1b), 1.91 - 1.83 (m, 1H, H6a), 1.80 - 1.71 (m, 2H, H5a, H6b), 1.68 - 1.60 (m, 1H, H7b), 1.54 - 1.42 (m, 1H, H5b) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.7 MHz, 400 MHz, CDCl_3): $\delta = 139.7$ (C1'), 129.0 (2C, C3',5'), 128.9 (C4'), 125.4 (2C, C2',6'), 117.9 (CN), 117.9 (CN), 67.0 (C3), 63.0 (C8a), 43.5 (C4), 39.4 (C2), 36.0 (C7), 35.7 (C1), 24.5 (C5), 20.9 (C6) ppm.

Die relative Konfiguration der Verbindung konnte mittels NOESY nicht bestimmt werden.

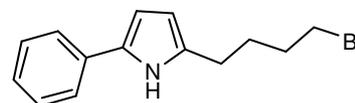
EI-MS: m/z (%) = 251 (50) $[M]^+$, 224 (45), 197 (60), 174 (74) $[M-Ph]^+$, 122 (100), 106 (83), 82 (62), 78 (68), 55 (56), 51 (72), 41 (75).

ESI-HRMS: berechnet für $[C_{16}H_{17}N_3+Na]^+$: m/z = 274.1320, gefunden: 274.1331.

94

Ausbeute: 5 mg (0.018 mmol, 6%)

M $[C_{14}H_{16}BrN]$: 278.19 g/mol



Leicht gelbliches Öl (verunreinigt) R_f = 0.67 (Petrolether/ Ethylacetat 2:1)

1H -NMR (400 MHz, MHz, $CDCl_3$, verunreinigt): δ = 7.43 – 7.34 (m, 5H, Ph-H2,6, Ph-H3,5, NH), 7.28 – 7.23 (m, 1H, Ph-H4), 6.20 (d, J = 3.5 Hz, 1H, H4), 5.94 (dt, J = 3.5, 1.1 Hz, 1H, H3), 3.95 (t, J = 5.9 Hz, 2H, CH_2 -4'), 2.89 (t, J = 6.2 Hz, 2H, CH_2 -1'), 1.95 – 1.88 (m, 2H, CH_2 -3'), 1.87 – 1.80 (m, 2H, CH_2 -2') ppm.

^{13}C -NMR (100.7 MHz, $CDCl_3$, verunreinigt): δ = 132.7 (Cq), 130.7 (Cq), 128.8 (2C, Ph), 128.5 (2C, Ph), 126.5 (Ph-C4), 125.7 (Cq), 108.3 (=CH), 104.9 (=CH), 30.6, 24.3, 24.0, 21.2 ppm.

ESI-HRMS: berechnet für $[C_{14}H_{16}BrN]^+$: m/z = 277.0466, gefunden: 277.0476.

Synthese von 3-Benzyl-octahydroindolizin (92b)

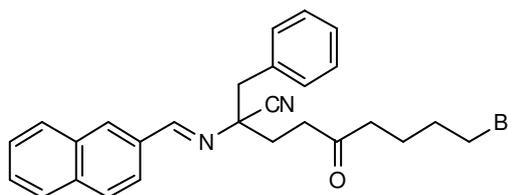
(*E*)-2-Benzyl-9-brom-2-(2-naphthylmetylenamino)-5-oxononannitril (90b)

In einem ausgeheizten Kolben wurde unter

Argon-Atmosphäre **9f** (399.7 mg, 1.41 mmol)

in abs. THF (4 mL) gelöst. DBU (231 μ L,

1.55 mmol, 1.1 Äq.) wurde hinzugegeben und



eine Minute bei Raumtemperatur gerührt. Zu dieser gelben Lösung wurde **89** (269.1 mg,

1.41 mmol), gelöst in abs. THF (2.5 mL), innerhalb von 1 min. zugetropft. Da nach 120

minütigem Rühren bei Raumtemperatur keine vollständige Umsetzung für das Imin

festgestellt wurde, wurde erneut **89** (49.0 mg, 0.256 mmol, 0.2 Äq.) eingetragen und 70

min. bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle: Imin vollständig umgesetzt). Die

dunkelbraune Reaktionslösung wurde mit ges. $NaHCO_3$ -Lösung (30 mL) versetzt und

4x mit Ethylacetat (je 15 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden getrocknet

(Na_2SO_4) und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Das erhaltene braune Harz

(709.0 mg, 1.49 mmol, quant.) war ausreichend rein und wurde ohne weitere Aufreinigungsschritte in die nächste Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 709.0 mg (quant.)

M [$C_{27}H_{27}BrN_2O$]: 475.42 g/mol

Braunes Harz $R_f = 0.27$ (Petrolether/ Ethylacetat 5:1)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 1712$ (m), 1638 (m), 1454 (m), 1371 (m), 1269 (m), 1241 (m), 820 (m), 752 (s), 701 (s), 476 (s) cm^{-1} .

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.21$ (s, 1H, HC=N), 8.02 (bs, 1H, Naph-H1), 7.99 (dd, $J = 8.6, 1.6$ Hz, 1H, Naph-H3), 7.92 – 7.86 (m, 3H, Naph-H4,-H5,-H8), 7.56 (tt, $J = 12.6, 3.5$ Hz, 2H, Naph-H6,-H7), 7.24 – 7.18 (m, 5H, Ph), 3.32 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H₂₋₉), 3.22 (AB-System, $J \approx 13.6$ Hz, 2H, PhCH₂), 2.60 – 2.29 (m, 6H), 1.87 – 1.73 (m, 2H), 1.71 – 1.61 (m, 2H) ppm.

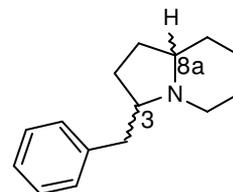
^{13}C -NMR, PENDANT (100.7 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 208.1$ (C=O), 161.5 (HC=N), 135.1 (Cq), 133.9 (Cq), 132.9 (Cq), 132.3 (Cq), 131.4, 130.9 (2C), 128.8, 128.7, 128.2 (2C), 127.9, 127.8, 127.5, 126.8, 123.6, 118.3 (CN), 68.2 (CCN), 46.4, 41.8, 37.9, 34.0, 33.1, 32.0, 22.1 ppm.

FAB-MS: m/z (%) = 475.2 (100) $[M]^+$, 385.2 (45).

FAB-HRMS: berechnet für $[C_{27}H_{27}BrN_2O+H]^+$: $m/z = 475.1385$, gefunden: 475.1387.

3-Benzyl-octahydroindolizin (92b)

Eine Lösung aus **90b** (657.8 mg, 1.384 mmol) in THF (1 mL) wurde mit Wasser (0.5 mL) und Essigsäure (475 μ L, 8.30 mmol, 6 Äq.) versetzt. Es wurde 18 Std. und 45 min. bei Raumtemperatur gerührt. Dünnschichtchromatographische Kontrolle zeigte eine



vollständige Umsetzung an ($R_f^{\text{Produkt}} = 0.31$, Petrolether/ Ethylacetat 4:1). Nach Anfärben mit Ninhydrin-Reagenz färbte sich die Produktbande auf der DC-Platte entweder intensiv orange oder violett. Das Zwischenprodukt wurde nicht isoliert sondern direkt mit $NaCNBH_3$ behandelt. Dazu wurde die gelbliche Reaktionslösung zunächst mit Ethanol (4.9 mL, 83.5 mmol, 60 Äq.) versetzt. Gleich darauf wurde eine Portion $NaCNBH_3$ (540.3 mg, 8.60 mmol, 6.2 Äq.) schnell zugegeben. Dabei kam es zu einer Gasentwicklung und zu einer leichten Erwärmung ($\approx 32^\circ C$) der Lösung. Es wurde

3 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Zur Zerstörung der Borkomplexe wurde nun Ethanolamin (1 mL) eingetragen. Nach 75 min. wurde das klare bräunliche Reaktionsgemisch mit ges. NaHCO₃-Lösung (40 mL) versetzt und 4x mit Ethylacetat (je 20 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden zweimal mit einer halbgesättigten NaCl-Lösung (je 40 mL) gewaschen und dann 5x mit 1N HCl (je 15 mL) gegengeschüttelt. Die vereinigten sauren Extrakte wurden mit ges. Na₂CO₃-Lösung alkalisch gestellt und anschließend 5x mit CH₂Cl₂ (je 20 mL) extrahiert. Die vereinigten Dichlormethanphasen wurden getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel wurde vorsichtig i. Vak. entfernt. Es wurde eine leicht bräunliche Flüssigkeit (99.6 mg) erhalten. Zur Aufreinigung wurde ein Teil (97.1 mg) des Rohproduktes chromatographisch gereinigt (Petrolether/ Ethylacetat 6:1 + 1% Me₂NEt). Es wurden 3 Fraktionen gewonnen: Zwei farblose Flüssigkeiten (37.5 mg, 0.174 mmol, 14% über 2 Stufen und 30.1 mg, 0.140 mmol, 11% über 2 Stufen) der getrennten Diastereomere und eine Fraktion, die eine zunächst nicht charakterisierte Verbindung (5.2 mg farbloser Film) enthielt. Beim Einengen der Fraktionen wurde darauf geachtet, dass beim Entfernen letzter Lösungsmittelrückstände bei einem niedrigeren Druck (20 mbar) nicht erwärmt wurde. Die relative Konfiguration der Produkte konnte mittels NOESY nicht bestimmt werden. Versuche, kristalline Derivate der diastereomeren Stickstoffverbindungen für eine Röntgenstrukturanalyse herzustellen, scheiterten.

Gesamtausbeute beider Diastereomere: 25% (bezogen auf **9f**)

Hauptdiastereomer:

Ausbeute: 37.5 mg (0.174 mmol, 14% über 2 Stufen)

M [C₁₅H₂₁N]: 215.33 g/mol

Farblose Flüssigkeit $R_f = 0.35$ (Petrolether/ Ethylacetat 6:1 + 1% Me₂NEt), Produkt nicht UV-aktiv, DC-Substanzbande nach Behandeln mit Ninhydrin-Reagenz leicht gräulich

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2930$ (m), 2856 (w), 2787 (w), 1495 (w), 1452 (m), 1362 (w), 1336 (w), 1273 (w), 1206 (s), 1139 (m), 1117 (m), 739 (m), 698 (s), 496 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR, COSY, HMBC (400 MHz, 100.6 MHz, MeOD): $\delta = 7.26 - 7.23$ (m, 2H, Ph, H3,5), 7.19 - 7.13 (m, 3H, Ph-H2,6, Ph-H4), 3.26 (mc, 1H, H4a), 3.09 (dd, $J = 11.4, 2.6$ Hz, 1H, PhCH₂-Ha), 2.46 - 2.35 (m, 2H, PhCH₂-Hb, H3), 2.00 - 1.90 (m, 2H, H4b, H8a), 1.80 - 1.76 (m, 2H, H6a, H7a), 1.75 - 1.68 (m, 2H, H1a, H6b), 1.66 - 1.53 (m,

2H, H2a, H5a), 1.48 – 1.39 (m, 1H, H2b), 1.38 – 1.33 (m, 1H, H1b), 1.31 – 1.26 (m, 2H, H5b, H7b) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.7 MHz, 400 MHz, MeOD): δ = 141.0 (C1'), 130.1 (2C, C2',6'), 129.4 (2C, C3',5'), 127.2 (C4'), 68.4 (C3), 67.2 (C8a), 52.9 (C4), 40.5 (PhCH₂), 31.7 (C7), 29.5 (C1), 29.2 (C2), 26.1 (C5), 25.4 (C6) ppm.

ESI-HRMS: berechnet für [C₁₅H₂₁N+H]⁺: m/z = 216.1752, gefunden: 216.1761.

Nebendiastereomer

Ausbeute: 30.1 mg (0.140 mmol, 11% über 2 Stufen)

M [C₁₅H₂₁N]: 215.33 g/mol

Farblose Flüssigkeit R_f = 0.11 (Petrolether/ Ethylacetat 6:1 + 1% Me₂NEt),
Produkt nicht UV-aktiv, DC-Fleck nach Behandeln mit Ninhydrin-Reagenz leicht
gräulich

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2926 (m), 2851 (w), 1496 (w), 1451 (w), 1330 (w), 1196 (w), 1138 (w),
1115 (w), 1085 (w), 735 (m), 698 (s), 505 (w) cm⁻¹.

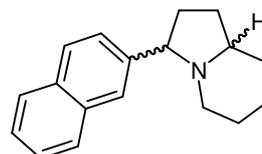
¹H-NMR, COSY, HMBC (400 MHz, 100.6 MHz, MeOD): δ = 7.27 – 7.23 (m, 2H, Ph, H3,5), 7.18 – 7.13 (m, 3H, Ph-H2,6, Ph-H4), 3.40 (ddd, J = 14.8, 8.2, 4.1 Hz, 1H, H3), 3.07 – 2.98 (m, 2H, H4a, darin enthalten: 3.00 (dd, J = 12.9, 4.1 Hz, 1H, PhCH₂-Ha)), 2.80 (mc, 1H, H8a), 2.72 – 2.65 (m, 1H, H4b), 2.35 (dd, J = 12.9, 10.7 Hz, 1H, PhCH₂-Hb), 1.94 (mc, 1H, H7a), 1.81 – 1.72 (m, 2H, H2a, H5a), 1.70 – 1.65 (m, 1H, H1a), 1.61 – 1.48 (m, 3H, H2b, H5b, H6a), 1.42 – 1.33 (m, 2H, H6b, H7b), 1.29 – 1.22 (m, 1H, H1b) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.7 MHz, 400 MHz, MeOD): δ = 141.1 (C1'), 130.3 (2C, C2',6'), 129.5 (2C, C3',5'), 127.1 (C4'), 62.8 (C3), 60.9 (C8a), 48.2 (C4), 37.6 (PhCH₂), 31.0 (C1), 30.4 (C7), 28.2 (C2), 25.3 (C5), 24.1 (C6) ppm.

ESI-HRMS: berechnet für [C₁₅H₂₁N+H]⁺: m/z = 216.1752, gefunden: 216.1759.

Nebenprodukt (96):

Ausbeute: 5.2 mg (0.021 mmol, 2% über 2 Stufen)



M [C₁₈H₂₁N]: 251.37 g/mol

Farblose Flüssigkeit $R_f = 0.68$ (Petrolether/ Ethylacetat 6:1 + 1% Me₂NEt),
Produkt nur schwach UV-aktiv, DC-Substanzbande nach Behandeln mit Ninhydrin-
Reagenz leicht gräulich

Die Auswertung der 2D-NMR-Spektren gestaltete sich schwierig, da die Mehrheit der aliphatischen CH₂-Kohlenstoffe im HSQC-Spektrum nicht eindeutig den angeknüpften Protonen zugeordnet werden konnte und das HMBC-Spektrum aufgrund von Linienverbreiterung nur wenige Kreuzsignale lieferte. Die Strukturzuordnung stützt sich auf vergleichbare bereits synthetisierte Verbindungen (**92a**, **anti**, **92a**, **syn**, **92b**) und die gemessene Masse von 251.2.

¹H-NMR, COSY, HMBC (400 MHz, 100.6 MHz, MeOD): $\delta = 7.84 - 7.78$ (m, 3H, Naph-H4,-H5,-H8), 7.75 (s, 1H, Naph-H1), 7.52 (dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz, 1H, Naph-H3), 7.47 – 7.40 (m, 2H, Naph-H6,-H7), 3.34 – 3.27 (Signal vom MeOD-Signal überlagert, 1H, H3), 2.78 (mc, 1H, 4-H₂-Ha), 2.23 – 2.09 (m, 2H, H8a, 2-H₂-Ha), 1.99 – 1.84 (m, 3H), 1.83 – 1.71 (m, 2H), 1.64 – 1.55 (m, 5H) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.7 MHz, 400 MHz, MeOD): $\delta = 141.5$ (Naph-C2), 134.9, 134.5 (Naph-C4a / Naph-C8a), 129.1, 128.7, 128.6 (Naph-C4 / Naph-C5 / Naph-C6), 127.6 (Naph-C1), 126.9 (Naph-C3), 126.8, 126.6 (Naph-C6 / Naph-C7), 71.9 (C3), 66.8 (C8a), 52.6 (C4), 32.8 (CH₂), 32.0 (CH₂), 30.6 (CH₂), 26.3 (CH₂), 25.4 (CH₂) ppm.

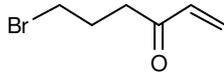
FAB-MS: m/z (%) = 251.2 (100) [M]⁺.

FAB-HRMS: berechnet für [C₁₈H₂₁N+H]⁺: $m/z = 252.1752$, gefunden: 252.1756.

5.9.2 Synthese von Pyrrolizidinen

Versuche zur Synthese von Pyrrolizidinen aus α -(Alkylidenamino)-nitrilen

6-Bromhex-1-en-3-on (**99**)^[120, 150, 151]

Verbindung **99** wurde nach einer abgewandelten Vorschrift von  *Calas* et al. synthetisiert.^[120, 150] Die Aufarbeitungsbedingungen wurden analog einer Synthese von *Andersen* et al. gewählt.^[151] In einem ausgeheiztem Kolben mit Septum und Magnetrührfisch wurden abs. CH₂Cl₂ (6.5 mL) und AlCl₃ (0.755 g, 5.66 mmol, 1.05 Äq.) unter Argon-Atmosphäre vorgelegt. Mit Hilfe eines

Aceton-Trockeneisbades wurde auf -20°C abgekühlt. Innerhalb von 10 min. wurde eine Lösung aus Vinyltrimethylsilan (0.540 g, 5.39 mmol) und 4-Brombuttersäurechlorid (1.0 g, 5.39 mmol) zugetropft, wobei sich das AlCl_3 auflöste und eine klare Lösung entstand. Diese wurde 120 min. bei -20°C weitergerührt. Zum Abbruch der Reaktion wurde das klare Reaktionsgemisch in eine Eis- NH_4Cl -Mischung, der NaHCO_3 zugesetzt worden war, so dass der pH-Wert 8 und die Temperatur -12°C betrug, gegossen. Die milchige organische Phase wurde sofort abgetrennt und die wässrige wurde dreimal mit CH_2Cl_2 (je 10 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden einmal mit Eiswasser (30 mL) und einmal mit eiskalter ges. NaCl -Lösung (30 mL) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Vor dem Einengen wurde 1 kleine Spatelspitze Hydrochinon zugesetzt, um eine mögliche Polymerisation zu verhindern. Ein Teil (865 mg) der leicht beigen und trüben Flüssigkeit (880.1 mg) wurde chromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cyclohexan/Diethylether 10:1). Es wurden eine leicht rosafarbene Flüssigkeit (275.0 mg, 1.55 mmol, 29%) und eine verunreinigte Fraktion (180.7 mg) erhalten. Letztere wurde nochmals über Kieselgel chromatographiert (Cyclohexan/Diethylether 10:1), so dass das saubere Produkt **99** als eine leicht gelbliche Flüssigkeit (115.6 mg, 0.65 mmol, 12%) isoliert wurde. Vor dem Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurden abermals geringe Mengen Hydrochinon zugesetzt. Das Produkt wurde bei -18°C gelagert.

Ausbeute: 390.6 mg (2.21 mmol, 41%)

M [$\text{C}_6\text{H}_9\text{BrO}$]: 177.04 g/mol

Leicht gelbliche bzw. rosafarbene Flüssigkeit

$R_f = 0.58$ (Petrolether/ Diethylether 1:1), färbt mit KMnO_4 bereits intensiv in der Kälte an

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2966$ (m), 2916 (m), 1700 (s), 1681 (s), 1616 (s), 1436 (m), 1403 (s), 1207 (m), 987 (s), 965 (s) cm^{-1} .

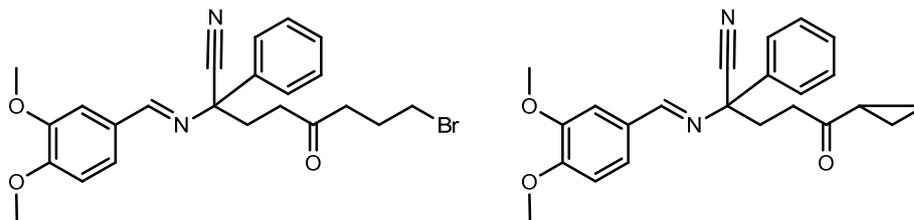
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.36$ (dd, $J = 17.7, 10.3$ Hz, 1H, H₂), 6.2 (dd, $J = 17.7, 1.0$ Hz, 1H, =CH₂-H_{trans}), 5.87 (dd, $J = 10.3$ Hz, 1.0 Hz, 1H, =CH₂-H_{cis}), 3.48 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, CH₂Br), 2.80 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH₂CO), 2.23 (quin, $J = 6.7$ Hz, 2H, CH₂) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, PENDANT (100.7 MHz, CDCl_3): $\delta = 199.3$ (C=O), 136.4 (=CH), 128.5 (=CH₂), 37.4 (COCH₂), 33.3 (CH₂Br), 26.5 (CH₂) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 177 (4) $[M]^+$, 97 (18) $[M-Br]^+$, 70 (48) $[M-C_2H_4Br]^+$, 55 (100) $[C_3H_3O]^+$, 41 (19).

8-Brom-2-(3,4-dimethoxybenzylidenamino)-5-oxo-2-phenyloctannitril (100)

5-Cyclopropyl-2-(3,4-dimethoxybenzylidenamino)-5-oxo-2-phenylpentannitril (101)



In einem ausgeheizten Kolben wurde unter Argon-Atmosphäre **9j** (316.7 mg, 1.13 mmol) in abs. THF (3.2 mL) gelöst. DBU (186 μ L, 1.25 mmol, 1.1 Äq.) wurde hinzugegeben und eine Minute bei Raumtemperatur gerührt. Zu dieser tiefroten Lösung wurde **99** (200.0 mg, 1.13 mmol) gelöst in abs. THF (1.1 mL) innerhalb von 2 min. zugetropft. Dabei erwärmte sich die Lösung auf 30 – 40°C und ein Feststoff fiel aus. Es wurde 30 min. bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle: Imin vollständig umgesetzt). Das orangefarbene Reaktionsgemisch wurde mit ges. $NaHCO_3$ -Lösung (20 mL) versetzt und 4x mit Ethylacetat (je 10 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Das erhaltene orangefarbene Harz (460.9 mg) bestand aus dem gewünschten Produkt **100** und **101** im Verhältnis 1: 1.5. Auf eine Reinigung mittels Chromatographie musste verzichtet werden, da die R_f -Werte beider Komponenten identisch waren. Das Gemisch wurde ohne weitere Aufreinigungsschritte in die nächste Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 460.9 mg

M^a [$C_{23}H_{25}BrN_2O_3$]: 457.36 g/mol

M^b [$C_{23}H_{24}N_2O_3$]: 346.45 g/mol

Orangefarbenes Harz R_f = 0.42 (Petrolether/ Ethylacetat 2:1)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, **100**: **101** = b: a = 1: 1.5): δ = 8.55 (s, 1H, $HC=N^a$), 8.53 (s, 1H, $HC=N^b$), 7.67 – 7.61 (m, $2H^{a+b}$), 7.48 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H, $H6^{a+b}$), 7.43 – 7.38 (m, $2H^{a+b}$), 7.37 – 7.32 (m, $2H^{a+b}$), 6.93 (pseudo-d, J_{app} = 8.3 Hz, 1H, $H5^{a+b}$), 3.97 (s, 3H, OCH_3^{a+b}), 3.94 (s, 3H, OCH_3^{a+b}), 3.38 (t, J = 6.4 Hz, 2H, CH_2Br^b), 2.73 – 2.62

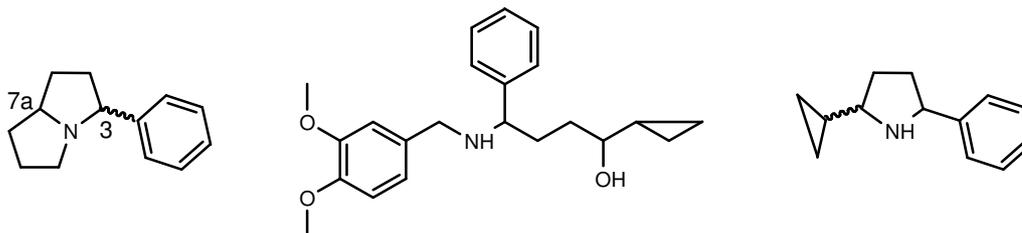
(m, 2H, CH₂^a), 2.62 – 2.48 (m, 6H^b+2H^a, 3x CH₂^b, 1x CH₂^a), 2.06 (mc, 2H, CH₂^b), 1.86 (mc, 1H, CH^b), 0.99 – 0.96 (m, 2H, CH₂^a), 0.87 – 0.80 (m, 2H, CH₂^a) ppm.

FAB-MS: m/z (%) = 457.3 (51) [M^a]⁺, 438.4 (57), 422.3 (100).

3-Phenylhexahydro-1H-pyrrolizin (102)

1-Cyclopropyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-4-phenylbutan-1-ol (104)

2-Cyclopropyl-5-phenylpyrrolidin (103)



Eine Lösung des Gemisches aus **100** und **101** (438 mg) in THF (0.73 mL) wurde mit Wasser (345 μ L, 19.2 mmol, 20 Äq.) und Essigsäure (329 μ L, 5.75 mmol, 6 Äq.) versetzt. Es wurde 255 min. bei Raumtemperatur gerührt. Dünnschichtchromatographische Kontrolle zeigte vollständigen Umsatz an ($R_f^{\text{Produkt}} = 0.63$, Petrolether/ Ethylacetat 2:1). Nach Anfärben mit Ninhydrin-Reagenz färbte sich der Produktfleck auf der DC-Platte intensiv orange. Das Zwischenprodukt wurde nicht isoliert sondern direkt mit NaCNBH₃ behandelt. Dazu wurde die orangefarbene Reaktionslösung zunächst mit Ethanol (3.4 mL, 57.93 mmol, 60 Äq.) versetzt. Gleich darauf wurde eine Portion NaCNBH₃ (361.0 mg, 5.48 mmol, 6 Äq.) rasch zugegeben, woraufhin eine Gasentwicklung beobachtet wurde. Es wurde 19 Std. und 20 min. bei Raumtemperatur gerührt. Dünnschichtchromatographische Kontrolle wies auf eine vollständige Umsetzung des Zwischenproduktes hin, eine diskrete Produktbande war jedoch nicht detektierbar. Zur Zerstörung der Borkomplexe wurde nun Diethanolamin (0.75 mL) eingetragen. Nach 5 Std. wurde die orangefarbene Reaktionslösung mit ges. NaHCO₃-Lösung (30 mL) versetzt und 4x mit Ethylacetat (1x 30 mL, 3x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden zweimal mit einer halbgesättigten NaCl-Lösung (je 30 mL) gewaschen und dann 4x mit 1N HCl (je 15 mL) gegengeschüttelt. Die vereinigten sauren Extrakte wurden mit ges. Na₂CO₃-Lösung (\approx 30 mL) alkalisch gestellt und anschließend 4x mit Diethylether (je 15 mL) extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte wurden getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel wurde vorsichtig i. Vak. entfernt. Es wurde ein rötliches Öl (160.7 mg) erhalten. Zur Reinigung wurde

ein Teil (152.4 mg) des Rohproduktes chromatographiert (Cyclohexan/ Ethylacetat 10:1 + 1% Me₂NEt). Es wurden 5 Fraktionen gewonnen:

Fraktion A: 2.7 mg farbloses Öl (nicht identifiziert)

Fraktion B: 15.5 mg farbloser Film (verunreinigtes **104**)

Fraktion C: 7.9 mg farbloses Öl (**103**)

Fraktion D: 54.5 mg leicht gelbliches Öl (Diastereomere von **103** und weitere Komponente)

Fraktion E: 64.4 mg bräunliches Öl (nicht identifiziert)

Beim Einengen der Fraktionen wurde darauf geachtet, dass beim Entfernen letzter Lösungsmittelrückstände bei einem niedrigeren Druck (20 mbar) nicht erwärmt wurde, um ein Überdestillieren der Komponenten zu vermeiden. Nach dem Lösen von Fraktion B in Deuteromethanol und einer Lagerung dieser Probe bei – 18°C fielen farblose Kristalle aus. Die überstehende Lösung wurde abgenommen und der Feststoff in Deuteriochloroform gelöst. Von der methanolischen Lösung und der Lösung des Feststoffes wurden ¹H-NMR-Spektren aufgenommen. Beim Feststoff (10.1 mg) handelt es sich um reines nicht zyklisiertes Produkt **104**.

104:

Ausbeute: 10.1 mg (0.028 mmol, 3% über drei Stufen)

M [C₂₂H₂₉NO₃]: 355.47 g/mol

Farbloser Feststoff R_f = 0.58 (Cyclohexan: Ethylacetat 2:1), Produkt UV-aktiv, orangerfarbene DC-Bande nach Behandeln mit Ninhydrin-Reagenz

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.41 – 7.36 (m, 2H, Ph-H_{2,6}), 7.28 – 7.23 (m, 2H, Ph-H_{3,5}), 7.20 – 7.14 (m, 1H, Ph-H₄), 6.73 – 6.67 (m, 3H, Ar), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (d, J = 14.3 Hz, 1H, ArCH₂-Ha), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.61 (t, J = 7.6 Hz, 1H, PhCH), 3.54 (d, J = 14.3 Hz, 1H, ArCH₂-Hb), 2.11 (dd, J = 15.4, 7.5 Hz, 1H, H₁), 2.02 (mc, 1H, 3-H₂, Ha), 1.92 – 1.83 (m, 1H, 2-H₂, Ha), 1.82 – 1.71 (m, 2H, 2-H₂-Hb, OH), 1.70 – 1.61 (m, 1H, 3-H₂-Hb), 0.75 (mc, 1H, Cyclopropyl-H₁), 0.33 (mc, 1H, Cyclopropyl), 0.27 (mc, 1H, Cyclopropyl), 0.07 (mc, 2H, Cyclopropyl) ppm.

¹³C-NMR (100.7 MHz, CDCl₃): δ = 148.2 (C_q, Ar-C₃ / Ar-C₄), 147.4 (C_q, Ar-C₃ / Ar-C₄), 145.2 (C_q, Ph-C₁), 132.8 (C_q, Ar-C₁), 128.1 (2C, Ph-C_{3,5}), 127.5 (2C, Ph-C_{2,6}), 126.6 (Ph-C₄), 120.8 (Ar-C₆), 112.7 (Ar-C₂), 110.5 (Ar-C₅), 69.5 (C₁ / C₄), 69.3 (C₁ /

C4), 55.9 (OCH₃), 55.8 (NCH₂), 55.7 (OCH₃), 34.0 (C3), 30.4 (C2), 16.1 (Cyclopropyl-CH), 5.4 (Cyclopropyl-CH₂), 1.0 (Cyclopropyl-CH₂) ppm.

FAB-MS: m/z (%) = 338.3 (18) [M-OH+H]⁺, 296 (10), 186.2 (27), 151.1 (100) [(CH₃O)₂C₆H₃CH₂]⁺.

103:

Ausbeute: 7.9 mg (0.042 mmol, 4% über drei Stufen)

M [C₁₃H₁₇N]: 187.28 g/mol

Farbloses Öl R_f = 0.18 (Cyclohexan: Ethylacetat 2:1), Produkt nur schwach UV-aktiv, gelbe DC-Bande nach Behandeln mit Ninhydrin-Reagenz

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2961 (w), 1453 (w), 1275 (w), 1096 (w), 1069 (w), 1028 (w), 1017 (w), 874 (w), 820 (w), 755 (m), 699 (s), 561 (w), 531 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR, COSY, HMBC (400 MHz, 100.6 MHz, MeOD): δ = 7.41 – 7.36 (m, 2H, H2',6'), 7.35 – 7.39 (m, 2H, H3',5'), 7.26 – 7.20 (m, 1H, H4'), 4.03 (dd, J = 8.6, 7.3 Hz, 1H, H5), 2.45 (dd, J = 16.2, 7.6 Hz, 1H, H2), 2.22 – 2.13 (m, 1H, H4a), 2.08 – 1.98 (m, 1H, H3a), 1.85 – 1.68 (m, 2H, H3b, H4b), 0.93 (mc, 1H, Cyclopropyl-H1), 0.58 – 0.45 (m, 2H, Cyclopropyl-H2a, -H3a), 0.36 – 0.28 (m, 1H, Cyclopropyl-H2b), 0.25 – 0.18 (m, 1H, Cyclopropyl-H3b) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, 400 MHz, MeOD): δ = 144.4 (C1'), 129.5 (2C, C3',5'), 128.2 (C4'), 127.8 (2C, C2',6'), 66.2 (C2), 64.1 (C5), 34.3 (C4), 32.0 (C3), 16.3 (Cyclopropyl-C1), 4.1 (Cyclopropyl-C2), 2.9 (Cyclopropyl-C3) ppm.

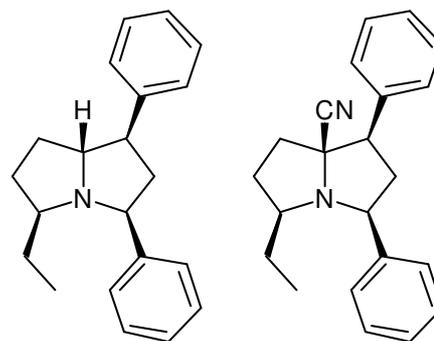
ESI-HRMS: berechnet für [C₁₃H₁₇N+H]⁺: m/z = 188.1439, gefunden: 188.1434.

5.10 Pyrrolizidine aus Cyanopyrrolinen

(1*R*,3*S*,5*S*,8*R*)-5-Ethyl-hexahydro-1,3-diphenyl-1*H*-pyrrolizidin (**112**)

(1*R*,3*S*,5*S*,8*R*)-5-Ethyl-1,3-diphenylhexahydro-1*H*-pyrrolizine-8-carbonitril (**113**)

In einem ausgeheizten Kolben wurde *trans*-**111**^[122] (108.3 mg, 0.440 mmol) in absol. THF (2.2 mL) unter Argonatmosphäre gelöst. DBU (98.5 µL, 100.4 mg, 0.660 mmol, 1.5 Äq.) wurde zugesetzt und die Lösung wurde eine Minute bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Ethylvinylketon (47.8 µL, 40.7 mg, 0.484 mmol, 1.1 Äq.) hinzugefügt und die Reaktionsmischung wurde 18 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie zeigte einen vollständigen Umsatz des Cyanopyrrolins an. Eine Mischung aus Ethanol (1.55 mL) und Essigsäure (151 µL) wurde zur leicht orangefarbenen Lösung gegeben. Das daraufhin leicht gelblich werdende Reaktionsgemisch wurde mit NaCNBH₃ (83.4 mg, 1.327 mmol, 3 Äq.) versetzt. In Verbindung mit einer Gasentwicklung trat gleichzeitig eine leichte Erwärmung auf. Nach 6.5 Std. wurden erneut 3 Äq. NaCNBH₃ zugegeben. Nach weiteren 1.5 Std. hatte das Additionsprodukt vollständig abgereagert. Zur Zerstörung der bei der Reaktion entstandenen Borkomplexe wurde Aminoethanol (1 mL) zugesetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat (30 mL) aufgenommen und dreimal mit je 10 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden anschließend zweimal mit je 10 mL Ethylacetat reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und i.Vak. eingengt. Es wurden 148.8 mg eines gelben Harzes erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung eines Teils (134.9 mg) des Rohproduktes (Petrolether/ Ethylacetat 5:1 + 1% Me₂Net) wurde **112** (31.2 mg, 0.107 mmol, 27%) in Form eines farblosen Öls isoliert. Als unerwartetes Nebenprodukt wurde **113** (35.5 mg, 0.112 mmol, 28%) als farbloses Öl erhalten.



Ausbeute: 31.2 mg (0.107 mmol, 27%, ds 77 : 15 : 8) (Lit: 36%, ds 85 : 12 : 3)^[100]

M [C₂₁H₂₅N]: 291.43 g/mol

Farbloses Öl R_f: 0.76 (Petrolether/ Ethylacetat 2:1), Gelbfärbung des DC-Flecks nach Ninhydrinbehandlung

IR (Film auf NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2958 (w), 2930 (w), 1685 (w), 1601 (w), 1494 (w), 1485 (m), 1361 (w), 1279 (w), 1156 (w), 1028 (w), 749 (m), 697 (s), 507 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.47 (pseudo-d, $J_{\text{app}} \approx 7.5$ Hz, 2H), 7.35 – 7.16 (m, 8H, Ph), 3.94 (dd, J = 10.8, 5.4 Hz, 1H, H-3), 3.81 (td, J = 8.9, 6.5 Hz, 1H, H-8), 2.97 (ddd, J = 12.5, 9.1, 5.9 Hz, 1H, H-1), 2.80 (dt, $J_{\text{d}} = 13.5$ Hz, $J_{\text{t}} = 6.7$ Hz, 1H, H-5), 2.60 – 2.50 (m, 1H, H-2a), 2.17 (dt, $J_{\text{d}} = 12.4$ Hz, $J_{\text{t}} = 10.8$ Hz, 1H, H-2b), 2.11 – 1.97 (m, 2H, H-6a, H-7a), 1.71 – 1.59 (m, 2H, H-6b, H7b), 1.36–1.23 (m, 1H, CH₂-Ha), 1.15–0.97 (m, 1H, CH₂-Hb), 0.68 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR, PENDANT (100.7 MHz, CDCl₃): δ = 145.8 (C-1'), 142.3 (C-1''), 128.4, 128.1, 127.3, 127.0 (4 x 2C, C-2', 6', C-2'', 6'', C-3', 5', C-3'', 5''), 126.6, 126.3 (C-4', C-4''), 73.3 (C-8), 71.4 (C-3), 69.2 (C-5), 52.6 (C-1), 47.3 (C-2), 31.6, 30.6 (C-6, C-7), 28.4 (CH₂), 10.9 (CH₃) ppm.

FAB-MS: m/z (%) = 292.3 (61) [M+H]⁺, 291.3 (39) [M]⁺, 290.3 (100).

FAB-HRMS: berechnet für [C₂₁H₂₅N+H]⁺: m/z = 292.2065, gefunden: 292.2065.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[100]

113

Ausbeute: 35.5 mg (0.112 mmol 28%, de > 99%)

M [C₂₂H₂₄N₂]: 316.44 g/mol

farbloses Öl R_f: 0.82 (Petrolether/ Ethylacetat 2:1), Orangefärbung der DC-Bande nach Ninhydrinbehandlung

IR (Film auf NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2962 (w), 2932 (w), 2225 (vw, CN), 1495 (w), 1454 (m), 1177 (w), 1133 (w), 1069 (w), 1029 (w), 759 (m), 697 (s), 671 (w) cm⁻¹.

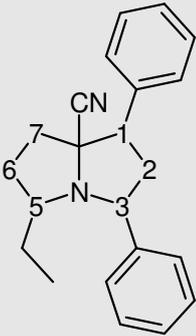
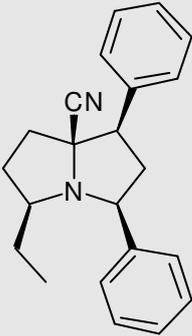
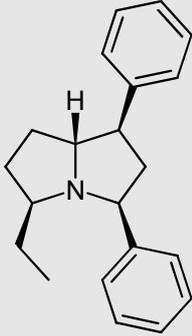
¹H-NMR, COSY, NOESY, HMQC (400 MHz, 100.6 MHz, CDCl₃): δ = 7.51 (pseudo-d, $J_{\text{app}} \approx 7.6$ Hz, 2H, H2'', 6''), 7.39 – 7.29 (m, 7H, Ph), 7.29 – 7.24 (m, 1H, H4''), 3.99 (dd, J = 9.8, 6.1 Hz, 1H, H3), 3.30 (dd, J = 12.4, 6.3 Hz, 1H, H1), 2.95 (mc, 1H, H5), 2.63 – 2.53 (m, 2H, H2^{a+b}), 2.48 (m, 1H, H7^a), 2.25 – 2.17 (m, 2H, H6^a, H7^b), 2.00 –

1.92 (m, 1H, H6^b), 1.30 (mc, 1H, CH₂^a), 1.19 (dt, $J = 7.6, 6.6$ Hz, 1H, CH₂^b), 0.69 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR, PENDANT, HMQC, HMBC (100.6 MHz, 400 MHz, CDCl₃): $\delta = 144.2$ (C1''), 136.4 (C1'), 128.7, 128.3 (2x 2C, C3',5', C3'',5''), 127.9 (3C, C2',6', C4'), 127.2 (C4''), 126.9 (C2'',6''), 122.4 (CN), 74.9 (C8), 70.4 (C3), 69.7 (C5), 55.0 (C1), 44.5 (C2), 37.2 (C7), 32.3 (C6), 27.6 (CH₂), 10.1 (CH₃) ppm.

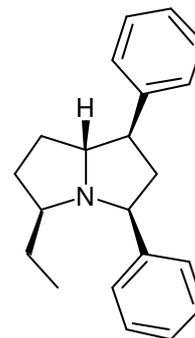
FAB-MS: m/z (%) = 317.0 (11) [M+H]⁺, 316.1 (10) [M]⁺, 307.0 (27), 290.1 (56) [M-CN]⁺.

FAB-HRMS: berechnet für [C₂₂H₂₄N₂+H]⁺: $m/z = 317.2018$ gefunden: 317.2018.

		Simulation CS Chem3D [®]		Simulation CS Chem3D [®]
	NOESY- Experiment		NOESY- Experiment ^[100]	
H-1-H-3	2.33	2.55	2.20	2.87
H-1-H-2	2.27	2.40	2.21	2.51
H-1-H-7b	2.15	2.35	2.14	2.58
H-3-H-5	2.14	2.25	2.11	3.2
H-6b-H-7a	2.36	2.47		
H-1-H-5	3.00	3.07		
H-2'-H-7b	2.90	2.50		

5-Ethyl-hexahydro-1,3-diphenyl-1*H*-pyrrolizidin (**112**)

In einem ausgeheizten Kolben wurde *trans*-**111** (97.4 mg, 0.395 mmol) in absol. THF (2.0 mL) unter Argonatmosphäre gelöst. DBU (88.6 μ L, 90.3 mg, 0.593 mmol, 1.5 Äq.) wurde zugesetzt und die Lösung wurde eine Minute bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Ethylvinylketon (43.0 μ L, 36.6 mg, 0.435 mmol, 1.1 Äq.) hinzugefügt und die Reaktionsmischung wurde 19.5 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle mittels



Dünnschichtchromatographie zeigte eine vollständige Umsetzung des Cyanopyrrolins an. Eine Mischung aus Ethanol (1.39 mL) und Essigsäure (136 μ L) wurde zur leicht orangefarbenen Lösung gegeben. Das daraufhin leicht gelblich werdende Reaktionsgemisch wurde mit NaCNBH₃ (74.5 mg, 1.186 mmol, 3 Äq.) versetzt. In Verbindung mit einer Gasentwicklung trat gleichzeitig eine leichte Erwärmung auf. Nach 24 Std. war das Additionsprodukt mittels Dünnschichtchromatographie nicht mehr nachweisbar, jedoch konnte das noch nicht vollständig reduzierte Zwischenprodukt **113** detektiert werden. Daraufhin wurden erneut 3 Äq. NaCNBH₃ zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 4 Std. auf 50°C erhitzt. Zur Zerstörung der bei der Reaktion entstandenen Borkomplexe wurde Diethanolamin (1 mL) zugesetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat (30 mL) aufgenommen und dreimal mit je 10 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden anschließend zweimal mit je 10 mL Ethylacetat reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und i.Vak. eingengt. Es wurden 126.2 mg eines gelben Öls erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung eines Teils (111.6 mg) des Rohproduktes (Cyclohexan/ Ethylacetat 10:1 + 1% Me₂NEt) wurde **112** (63.3 mg, 0.217 mmol, 62%) in Form eines farblosen Öls erhalten. Das gereinigte Produkt enthält noch Spuren weiterer Diastereomere.

Ausbeute: 63.3 mg (0.217 mmol, 62%, ds 77 : 17 : 6) (Lit: 36%)^[100]

M [C₂₂H₂₄N₂]: 316.44 g/mol

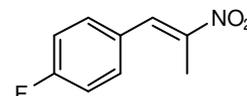
Die analytischen Daten stimmen mit den Daten aus dem vorhergehenden Versuch überein.

5.11 Synthese von Pyridinderivaten

5.11.1 Synthese der Edukte

1-(4-Fluorphenyl)-2-nitropropen (25j)^[140, 152]

Analog einer Vorschrift von *Kawai* et al.^[140] hergestellt: 4-Fluorbenzaldehyd (4.35 mL, 27.6 mmol) und Ammoniumacetat (2.13 g, 27.6 mmol) wurden unter Argon-Atmosphäre in Nitroethan (20 mL, 276 mmol, 10 Äq.) gelöst. Es wurde 6 Std. zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel destillativ entfernt und der Rückstand wurde in Ethylacetat (50 mL) gelöst. Diese Lösung wurde zweimal mit ges. NaHCO₃-Lösung (je 100 mL) und einmal mit ges. NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde aus einem Petrolether- Ethylacetat-Gemisch im Verhältnis 1:1 (10 mL) umkristallisiert. Es wurden gelbe, nadelförmige Kristalle (2.57 g, 14.2 mmol, 51%) erhalten.



Ausbeute: 2.57 g (14.2 mmol, 51%)

M [C₉H₈FNO₂]: 181.16 g/mol

Gelbe, nadelförmige Kristalle $R_f = 0.60$ (Petrolether/ Ethylacetat 1:1)

Fp: 65 – 66°C (Lit. Fp.: 65 – 66°C)^[152]

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3084, 3057, 2959, 2914, 2363, 1691, 1653, 1598, 1284, 1219 \text{ cm}^{-1}$.

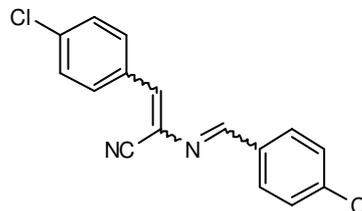
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.03$ (s, 1H, =CH), 7.44 – 7.11 (m, 4H, Ar), 2.42 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 163.4$ (d, $^1J_{C-F} = 252.1$ Hz, 1C, C4), 147.7 (C-NO₂), 132.6 (=CH), 132.2 (d, $^3J_{C-F} = 8.4$ Hz, 2C, Ar-C2,6), 128.7 (d, $^4J_{C-F} = 3.5$ Hz, 1C, Ar-C1), 116.4 (d, $^2J_{C-F} = 22.0$ Hz, 2C, Ar-C3,5), 14.2 (CH₃) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 181 (40) [M]⁺, 133 (100), 115 (45), 109 (50).

2-(4-Chlorbenzylidenamino)-3-(4-chlorphenyl)acrylnitril (114a)^[125, 153]

Das Produkt wurde analog einer allgemeinen Vorschrift für Knoevenagel-Reaktionen^[125] synthetisiert. Das Imin **9c** (2.0 g, 11.20 mmol) und 4-Chlorbenzaldehyd (1.57 g, 11.20 mmol) wurden in Methanol (w = 70%, 12 mL) gelöst. Anschließend wurden katalytische Mengen Piperidin (221 μ L, 2.24 mmol, 0.2 Äq.) zugesetzt. Dabei wurde die Lösung leicht gelblich, erwärmte sich leicht und ein gelber Feststoff begann bereits nach wenigen Sekunden auszufallen. Es wurde 6 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Niederschlag abgesaugt und mit wenig kaltem Methanol und mit Petrolether gewaschen. Der gelbe Feststoff (4.58 g) wurde aus Ethanol (150 mL) umkristallisiert und i. Vak. getrocknet. Der erhaltene leicht gelbliche Feststoff (1.80 g, 5.98 mmol, 53%) enthielt zwei Isomere im Verhältnis von ca. 7 : 1. Um die Substanz eindeutig zu charakterisieren wurde ein Teil (107.4 mg) des umkristallisierten Materials in CH_2Cl_2 gelöst, auf Kieselgel aufgezogen und durch Flash-Chromatographie gereinigt (Petrolether/ Ethylacetat 10:1). Es wurde ein reines Isomer (61.0 mg, 0.21 mmol, 30%) in Form eines leicht gelblichen Feststoffes isoliert, dessen relative Konfiguration jedoch nicht ermittelt wurde.



Ausbeute (Isomerengemisch): 1.80 g (5.98 mmol, 53%)

M [$\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2$]: 301.17 g/mol

Gelblicher Feststoff $R_f^{\text{Hauptisomer}} = 0.54$ (Petrolether/ Ethylacetat 5:1)

$R_f^{\text{Minderisomer}} = 0.49$ (Petrolether/ Ethylacetat 5:1)

Hauptisomer:

Fp: 165 – 167 °C (Lit. Fp: nicht angegeben)^[153]

IR (ATR) : $\tilde{\nu} = 1490$ (m), 1133 (m), 818 (m), 810 (m), 755 (m), 743 (m), 699 (s), 495 (m), 475 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.62$ (s, 1H, N=CH), 7.87 – 7.77 (m, 4H), 7.56 (bs, 1H, =CH), 7.49 – 7.40 (m, 4H) ppm.

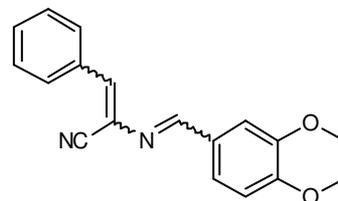
$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.5$ (N=CH), 141.8 (=CH), 138.4 (Cq), 136.8 (Cq), 133.5 (Cq), 130.8 (Cq), 130.7 (2C), 130.3 (2C), 129.4 (2C), 129.3 (2C), 121.6 (CCN), 113.4 (CN) ppm.

FAB-MS: m/z (%) = 301.1 (25) [M]⁺.

FAB-HRMS: berechnet für [C₁₆H₁₀Cl₂N₂+H]⁺: m/z = 301.0299, gefunden: 301.0294.

2-(3,4-Dimethoxybenzylidenamino)-3-phenylacrylnitril (**114b**)

Das Imin **9a** (500 mg, 2.448 mmol) wurde in Pyridin (5 mL, 64.63 mmol, 26 Äq.) gelöst. Frisch destillierter Benzaldehyd (272.2 µL, 2.693 mmol, 1.1 Äq.) wurde



innerhalb von 5 min. zugetropft und es wurde 120 min. bei Raumtemperatur gerührt. Da eine dünnschichtchromatographische Kontrolle keinerlei Umsetzung anzeigte, wurde 21 Std. zum Sieden erhitzt. Zum Abbruch der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat (15 mL) und ges. NaHCO₃-Lösung (15 mL) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit Ethylacetat (je 15 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden zweimal mit Wasser (je 20 mL) und einmal mit ges. NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der ölige Rückstand wurde zweimal mit Toluol i. Vak. codestilliert. Es wurde eine braune Flüssigkeit (864.5 mg) erhalten, von der ein Teil (850.2 mg) durch Flashchromatographie (Petrolether/ Ethylacetat 5:1) gereinigt wurde. Dabei wurden ein Isomerengemisch (11 : 2.5 : 1) von **114b** als gelber Feststoff (174.2 mg, 0.596 mmol, 25%) und Veratrumaldehyd (266.2 mg, 1.602 mmol, 67%) isoliert. Eine kleine Portion des Isomerengemisches (30.7 mg) wurde aus Ethanol umkristallisiert. Das hellgelbe Kristallinat wurde mit wenig Petrolether gewaschen und i. Vak. getrocknet. Es wurde ein Isomer (15.2 mg) von **114b** erhalten, dessen relative Konfiguration durch NOESY-Experimente nicht bestimmt werden konnte.

Ausbeute: 174.2 mg (0.596 mmol, 25%)

M [C₁₈H₁₆N₂O₂]: 292.33 g/mol

Gelber Feststoff $R_f^{\text{Hauptisomer}} = 0.45$ (Petrolether/ Ethylacetat 3:1)

$R_f^{\text{Minderisomer}} = 0.53$ (Petrolether/ Ethylacetat 3:1)

Hauptisomer:

Fp: 153 – 155°C

IR (ATR) : $\tilde{\nu}$ = 1506 (m), 1491 (m), 1451 (m), 1264 (m), 1238 (m), 1132 (m), 1022 (m), 809 (m), 756 (s), 743 (m), 698 (s), 689 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR, COSY, HSQC (500 MHz, 125.8 MHz, CDCl₃): δ = 8.59 (s, 1H, N=CH), 7.87 – 7.84 (m, 2H, Ph-H2,6), 7.58 (bs, 1H, =CH), 7.55 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, Ar-H2), 7.49 – 7.41 (m, 3H, Ph-H3,5, Ph-H4), 7.37 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H, Ar-H6), 6.95 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, Ar-H5), 3.99 (s, 3H, OCH₃), 3.96 (s, 3H, OCH₃) ppm.

¹³C-NMR, PENDANT (100.7 MHz, CDCl₃): δ = 160.2 (N=CH), 152.7 (Ar-C4), 149.5 (Ar-C3), 141.7 (=CH), 132.6 (Ph-C1), 130.4 (Ph-C4), 129.3 (2C, Ph-C3,5), 129.0 (2C, Ph-C2,6), 128.4 (Ar-C1), 125.1 (Ar-C6), 121.6 (CCN), 113.9 (CN), 110.7 (Ar-C5), 109.2 (Ar-C2), 56.1, 56.0 (2x OCH₃) ppm.

FD-MS: *m/z* (%) = 292.2 (100) [M]⁺.

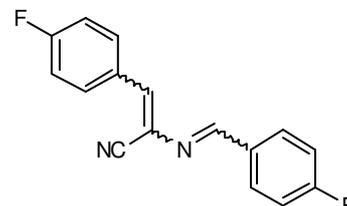
ESI-HRMS: berechnet für [C₁₈H₁₆N₂O₂+Na]⁺: *m/z* = 315.1109, gefunden: 315.1118.

charakteristische ¹H-NMR-Verschiebungen der beiden anderen Isomere:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, Isomerenverhältnis b: c = 2.5 : 1): δ = 8.66 (s, 1H, N=CH^c), 8.64 (s, 1H, N=CH^b) ppm. (Alle anderen Signale sind stark überlagert).

2-(4-Fluorbenzylidenamino)-3-(4-fluorphenyl)acrylnitril (114c)

Das Produkt wurde analog einer allgemeinen Vorschrift für Knoevenagel-Reaktionen^[125] synthetisiert. Das Imin **9d** (1.31 g, 8.05 mmol) und 4-Fluorbenzaldehyd (0.86 mL, 8.1 mmol) wurden in Methanol (w = 70%, 7.5 mL) gelöst.



Anschließend wurden katalytische Mengen Piperidin (160 μL, 1.6 mmol, 0.2 Äq.) zugesetzt. Es wurde 20 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Niederschlag abgesaugt und mit kaltem Ethanol (15 mL) gewaschen. Der gelbe Feststoff wurde aus Ethanol (200 mL) umkristallisiert und i. Vak. getrocknet. Es wurde ein gelblicher, fein kristalliner Feststoff (1.05 g, 3.90 mmol, 48%) erhalten.

Ausbeute: 1.05 g (3.90 mmol, 48%)

M [C₁₆H₁₀F₂N₂]: 268.26 g/mol

Gelblicher, fein kristalliner Feststoff $R_f = 0.70$ (Petrolether/ Ethylacetat 1:1)

Fp: 175.5 – 176.5°C

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3062, 3035, 2904, 2360, 2342, 1600, 1568, 1473, 1154, 818 \text{ cm}^{-1}$.

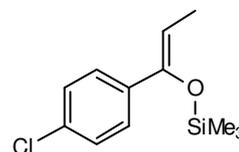
¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ = 8.60 (s, 1H, N=CH), 7.89 – 7.83 (m, 4H, Ar), 7.54 (s, 1H, =CH), 7.17 – 7.12 (m, 4H, Ar) ppm.

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 164.9 (d, ¹J_{C-F} = 256.6 Hz, 1C, C4'), 164.0 (d, ¹J_{C-F} = 253.2 Hz, 1C, C4), 159.4 (N=CH), 141.8 (=CH), 131.8 (d, ³J_{C-F} = 8.7 Hz, 2C, C2',6'), 131.7 (d, ⁴J_{C-F} = 3.2 Hz, 1C, C1'), 131.4 (d, ³J_{C-F} = 8.7 Hz, 2C, C2,6), 128.9 (d, ⁴J_{C-F} = 3.4 Hz, 1C, C1), 121.2 (CCN), 116.5 (d, ²J_{C-F} = 22.0 Hz, 2C, C3',5'), 116.4 (d, ²J_{C-F} = 22.0 Hz, 2C, C3,5), 113.8 (CN) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 268 (100) [M]⁺, 173 (90).

1-Trimethylsilyloxy-1-(4-chlorphenyl)-propan (119a)^[154]

Die Verbindung **119a** wurde analog einer Vorschrift von *Walshe et al.*, die die Darstellung ähnlicher Verbindungen beschrieben haben, hergestellt. In einem ausgeheiztem Kolben wurde unter Argon-



Atmosphäre p-Chlorpropiophenon (2.5 g, 14.83 mmol) in absolutem Acetonitril (7.5 mL) gelöst. Nach Zugabe von getrocknetem und frisch destilliertem Triethylamin (2.73 mL, 19.72 mmol, 1.33 Äq.) färbte sich die Lösung leicht gelb. Innerhalb von 5 min. wurde Trimethylsilylchlorid (2.49 mL, 19.72 mmol, 1.33 Äq.) zugetropft. Dabei fiel ein farbloser Niederschlag aus. Es wurde auf 35°C erhitzt und eine Lösung aus getrocknetem Natriumiodid (2.96 g, 19.72 mmol, 1.33 Äq.) in absolutem Acetonitril (20 mL) wurde innerhalb von 50 min. so zugetropft, dass die Innentemperatur zwischen 35 und 40°C lag. Es wurde 140 min. bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter kräftigem Rühren auf in eine Mischung aus Eiswasser (ca. 100 mL) und n-Hexan (100 mL) gegossen. Die organische Phase wurde separiert und die wässrige Phase weitere zweimal mit n-Hexan (je 40 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über K₂CO₃ getrocknet, filtriert und i. Vak. eingeeengt. Dabei wurde eine gelbe Flüssigkeit (2.86 g) erhalten, die laut ¹H-NMR Spektrum einen Produktgehalt von ca. 65% besaß. Die noch verunreinigte Substanz wurde per Kugelrohrdestillation bei einem Druck von 12 mbar und einer Temperatur von 150°C gereinigt. Es wurde eine mit Edukt angereicherte Fraktion (317 mg) erhalten. Der Destillationsrückstand (1.30 g) wies einen Reinheitsgehalt von ca. 80% auf und wurde so in die nächste Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 1.30 g (w ≈ 80%, 4.32 mmol, 29%)

M [$C_{12}H_{17}ClOSi$]: 240.80 g/mol

Gelbliche Flüssigkeit $R_f = 0.75$ (Petrolether/ Ethylacetat 10:1)

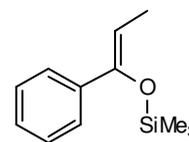
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 1488$ (w), 1322 (w), 1251 (m), 1091 (m), 1060 (m), 1013 (w), 876 (m), 838 (s), 793 (m), 755 (m), 725 (m), 494 (m) cm^{-1} .

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.28 - 7.23$ (m, 2H, Ph), 7.15 - 7.10 (m, 2H, Ph), 5.19 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H, =CH), 1.60 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3), 0.01 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$) ppm.

FAB -HRMS: berechnet für $[C_{12}H_{17}OSiCl]^+$: $m/z = 240.0737$ gefunden: 240.0731.

1-Trimethylsilyloxy-1-phenyl-propan (**119b**)^[154]

Die Verbindung **119b** wurde analog einer Vorschrift von *Walshe et al.*, die die Darstellung ähnlicher Verbindungen beschrieben haben, hergestellt. In einem ausgeheiztem Kolben wurden unter Argon-Atmosphäre Propiophenon (2.0 mL, 14.9 mmol) und getrocknetes, frisch destilliertes Triethylamin (2.76 mL, 19.8 mmol, 1.33 Äq.) vorgelegt. Innerhalb von 5 min. wurde Trimethylsilylchlorid (2.53 mL, 19.8 mmol, 1.33 Äq.) zugetropft. Anschließend wurde eine Lösung aus getrocknetem Natriumiodid (2.97 g, 19.8 mmol, 1.33 Äq.) in absolutem Acetonitril (10 mL) langsam zugetropft. Es wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter kräftigem Rühren in eine Mischung aus Eiswasser (ca. 10 mL) und Petrolether (10 mL) eingetragen. Die organische Phase wurde separiert und die wässrige Phase wurde ein weiteres Mal mit Petrolether (10 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über K_2CO_3 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die noch verunreinigte Substanz wurde destillativ gereinigt. Das erhaltene Produkt wies einen Reinheitsgehalt von ca. 80% auf und wurde so in die nächste Stufe eingesetzt.



Ausbeute: 1.56 g (w \approx 80%, 6.05 mmol, 41%)

M [$C_{12}H_{18}OSi$]: 206.36 g/mol

Farblose Flüssigkeit $R_f = 0.93$ (Petrolether/ Ethylacetat 2:1)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3084$, 3057, 2959, 2914, 2363, 1691, 1653, 1598, 1284, 1219 cm^{-1} .

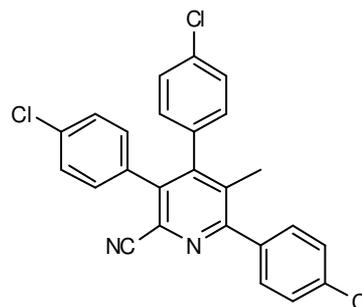
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.49 - 7.45$ (m, 2H, Ph), 7.32 - 7.21 (m, 3H, Ph), 5.34 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H, =CH), 1.75 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3), 0.16 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 206 (95) $[M]^+$, 205 (100), 177 (47), 117 (59), 105 (45), 75 (68), 73 (72)

5.11.2 Synthese der Pyridinderivate

2-Cyano-3,4,6-tris-(4-chlorphenyl)-5-methylpyridin (118a)

Optimierte Synthese: Unter Argon-Atmosphäre wurden **114a** (77.1 mg, 0.256 mmol), **25a** (49.6 mg, 0.251 mmol), Cs_2CO_3 (170.8 mg, 0.524 mmol, 2.1 Äq.) und MnO_2 (23.7 mg, 0.273 mmol, 1.1 Äq.) in DMF (1.5 mL) gelöst bzw. suspendiert. Es wurde 4 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das dunkelbraune Reaktionsgemisch wurde mit ges. NaHCO_3 -Lösung (5 mL) versetzt und dreimal mit Ethylacetat (je 5 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit Wasser (10 mL) und einmal mit ges. NaCl -Lösung (10 mL) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Eine Teil (132.3 mg) des gewonnenen dunkelbraunen Harzes (147.1 mg) wurde durch Flash-Chromatographie gereinigt (Petrolether/ Ethylacetat 7:1). Es wurde ein rotbrauner Feststoff (30.4 mg, 0.068 mmol, 30%) isoliert.



Ausbeute: 30.4 mg (0.068 mmol, 30%)

M $[\text{C}_{25}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{N}_2]$: 449.76 g/mol

Rotbrauner Feststoff $R_f = 0.38$ (Toluol)

$R_f = 0.41$ (Petrolether/ Ethylacetat 5:1)

$R_f = 0.19$ (Petrolether/ Diethylether 5:1)

Fp: 247 252°C (Zersetzung)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu} = 2232$ (vw, CN), 1598 (m), 1547 (m), 1491 (s), 1405 (m), 1372 (m), 1094 (s), 1011 (s), 825 (s) 782 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$, COSY, HSQC (400 MHz, 100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.55 - 7.46$ (m, 4H, $\text{H}^{2''}, 6''$, $\text{H}^{3''}, 5''$), 7.30 - 7.24 (m, 4H, $\text{H}^{3'}, 5'$, $\text{H}^{3''}, 5''$), 7.08 - 7.04 (m, 2H, $\text{H}^{2'}, 6'$), 6.95 - 6.91 (m, 2H, $\text{H}^{2''}, 6''$), 2.15 (s, 3H, CH_3) ppm.

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, 400 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.3$ (C6), 150.3 (C4), 138.8 (C3), 137.2 (C1'''), 135.2 (C4'''), 135.0 (C4'), 134.6 (C1'), 134.4 (C4''), 133.9 (C5), 132.7 (C1''), 131.2 (2C, C2',6'), 130.9 (C2), 130.5 (2C, C2''',6'''), 130.3 (2C, C2'',6''), 129.0 (2C, C3'',5''), 128.7 (2C, C3',5' / C3''',C5'''), 128.7 (2C, C3',5' / C3''',C5'''), 116.6 (CN), 19.1 (CH_3) ppm.

FAB-MS: m/z (%) = 451.0 (67) $[\text{M}]^+$, 449.0 (65) $[\text{M}]^+$.

FAB-HRMS: berechnet für $[\text{C}_{25}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{N}_2+\text{H}]^+$: $m/z = 449.0379$, gefunden: 449.0365.

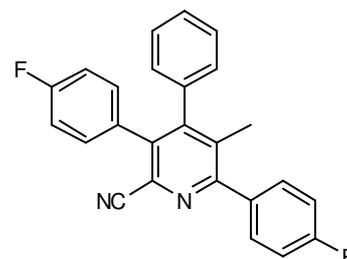
Alternative Synthese: Unter Argon-Atmosphäre wurden **114a** (100.0 mg, 0.332 mmol) und **119a** (123 mg, $w \approx 80\%$, 0.41 mmol) vorgelegt, mit CH_2Cl_2 (2 mL) versetzt und leicht erwärmt. Eine 1 molare Lösung aus TiCl_4 in CH_2Cl_2 (0.33 mL, 0.33 mmol, 1 Äq.) wurde mit einer Einmalspritze eingetragen, wobei sich die Lösung braun färbte. Es wurde 29 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das dunkelbraune Reaktionsgemisch wurde mit ges. NaHCO_3 -Lösung (5 mL) versetzt und 4x mit CH_2Cl_2 (je 5 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden einmal mit Wasser (10 mL) und einmal mit ges. NaCl -Lösung (10 mL) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Eine Teil (160.8 mg) des glasartigen und leicht braunen Materials (174.5 mg) wurde durch Flash-Chromatographie gereinigt (Petrolether/ Diethylether 5:1). Dazu wurde die Substanz in CH_2Cl_2 und Ethylacetat gelöst und auf Kieselgel aufgezogen. Es wurde ein gelber Feststoff (13.5 mg, 0.030 mmol, 10%) isoliert.

Ausbeute: 13.5 mg (0.030 mmol, 10%)

Die analytische Daten stimmen mit denen aus dem vorhergehenden Versuch überein.

2-Cyano-3,6-bis-(4-fluorphenyl)-5-methyl-4-phenylpyridin (**118b**)

Unter Argon-Atmosphäre wurden **114c** (129 mg, 0.480 mmol) und **119b** (0.10 mL, 0.48 mmol) in abs. CH_2Cl_2 (2 mL) gelöst. Zu dieser Lösung wurde eine 1 molare TiCl_4 -Lösung in CH_2Cl_2 (0.48 mL, 0.48 mmol) gegeben. Es wurde 21 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das



dunkelbraune Reaktionsgemisch wurde mit ges. NaHCO_3 -Lösung (5 mL) versetzt und 5x mit Ethylacetat (je 5 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das dunkelbraune, ölige Rohprodukt

(103 mg) wurde durch Flash-Chromatographie gereinigt (CH_2Cl_2). Es wurde ein gelber Feststoff (15 mg, 0.040 mmol, 8%) isoliert.

Ausbeute: 15 mg (0.040 mmol, 8%)

M [$\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2$]: 382.40 g/mol

Gelber Feststoff $R_f = 0.35$ (CH_2Cl_2)

Fp: 199 – 201.5°C (Zers.)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu} = 3062, 3028, 2962, 2227$ (CN), 1605, 1514, 1444, 1235, 1161 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$, COSY, HSQC (400 MHz, 100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.61 - 7.57$ (m, 2H, $\text{H}2'',6''$), 7.31 – 7.25 (m, 3H, $\text{H}3''',5''', \text{H}4'''$), 7.23 – 7.17 (m, 2H, $\text{H}3'',5''$), 7.14 – 7.09 (m, 2H, $\text{H}2',6'$), 7.00 – 6.96 (m, 2H, $\text{H}2''',6'''$), 6.97 – 6.92 (m, 2H, $\text{H}3',5'$), 2.16 (s, 3H, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, 400 MHz, CDCl_3): $\delta = 163.0$ (d, $^1J_{\text{C-F}} = 249.0$ Hz, 1C, $\text{C}4' / \text{C}4''$), 162.6 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 246.9$ Hz, 1C, $\text{C}4' / \text{C}4''$), 159.3 (C6), 151.6 (C4), 139.0 (C3), 136.5 (C1'''), 135.2 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 3.6$ Hz, 1C, C1''), 133.9 (C5), 131.8 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.4$ Hz, 2C, $\text{C}2',6'$), 131.1 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.4$ Hz, 2C, $\text{C}2'',6''$), 130.9 (C2), 130.6 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 3.6$ Hz, 1C, C1'), 128.9 (2C, $\text{C}2''',6'''$), 128.4 (2C, $\text{C}3''',5'''$), 128.0 (C4'''), 116.9 (CN), 115.5 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.7$ Hz, 2C, $\text{C}3',5'$), 115.1 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.8$ Hz, 2C, $\text{C}3'',5''$), 19.1 (CH_3) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 382 (100) $[\text{M}]^+$, 258 (10), 213 (10).

FAB-MS: m/z (%) = 383.1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$,

FAB-HRMS: berechnet für $[\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2+\text{H}]^+$: $m/z = 383.1360$, gefunden: 383.1354.

6 Gefahrstoffverzeichnis

Substanz	Symbole	R-Sätze	S-Sätze
(<i>R</i>)-Binol	T	25-36	26-45
(<i>R,R</i>)-TsDPEN	Xi	36/37/38	26-36
(<i>S</i>)-Binol	T	25-36	26-45
[RuCl ₂ (<i>p</i> -cumol)] ₂	Xn	22-36-52/53	26-61
1,2-Dichlorethan	F, T	45-11-22-36/37/38	53-45
18-Krone-6	Xn	22-36/37/38	26-36
Acetonitril	F, X _n	11-20/21/22-36	16-36/37
Allylbromid	T, F, N	11-23/25- 36/37/38-50	16-26-37/37/38- 45-60-61
Aluminiumtrichlorid	C	34	(1/2)-7/8-28-45
Aminoacetonitril	X _n	20/21/22-40	23-36
Ammoniak-Lösung	F, X _n	11-19-20- 36/37/38-40-66	26-36/37
Ammoniumchlorid	X _n	22-36	22
Anilin	T, N	23/24/25-40-41- 43-48/23/24/25- 68-50	26-27-36/37/39- 45-46-61-63
Bariumoxid	T	20-25-34	26-36/37/39-45
Benzol	F, T	45-46-11-36/38- 48/23/24/25-65	53-45
Bortriflouridetherat	T	10-14-20/22-35- 48/23	16-23-26- 36/37/39-45
Cäsiumcarbonat	Xi	36/37/38	26

Substanz	Symbole	R-Sätze	S-Sätze
Cäsiumhydroxidmonohydrat	C	22-35	26-36/37/39-45
Cellite	-	48/20	22
Chalcon (Benzylidenacetophenon)	X _n	22-36/37	22-36/37/39-45
Chinolin	X _n	21/22-38-41	26-36/37/39
Cyclohexan	F, X _n , N	11-38-50/53-65-67	9-16-25-33-60-61-62
DCC	T	22-24-41-43	(1/2)-24-26-37/39-45
1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-en (DBU)	C	22-34-52/53	26-36/37/39-45
Dichlormethan	X _n	40	23.2-24/25-36/37
Diethylether	F ⁺ , X _n	12-19-22-66-67	9-16-29-33
4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP)	T ⁺	25-27-36/37/38	26-28-36/37/39-45
<i>N, N</i> -Dimethylformamid (DMF)	T	61-20/21-36	53-45
Dimethylsulfoxid (DMSO)	-	36/37/38	23-26-36
Dioxan	F, X _n	11-19-36/37-40-66	9-16-36/37-46
Essigsäure	C	10-35	23-26-45
Essigsäureanhydrid	C	10-20/22-34	26-36/37/39-45
Ethanol	F	11	7-16
Ethylacetat	F, X _i	11-36-66-67	16-26-33
<i>N</i> -Ethyl-diisopropylamin (DIPEA)	F, C	11-22-34-52/53	16-26-36/37/39-45-60

Substanz	Symbole	R-Sätze	S-Sätze
Isopropanol	F, Xi	11-36-67	(2)-7-16-24/25-26
Kaliumcyanid	T ⁺ , N	26/27/28-32-50/53	7-28-29-45-60-61
Kaliumfluorid	T	23/24/25	26-45
Kaliumhexamethyldisilazid (KHMDS)	C	14-34	26-36/37/39-43-45
Kaliumhydroxid	C	22-35	(1/2)-26-36/37/39-45
Kalium- <i>tert</i> -butanolat	F, C	11-14-35	16-26-36/37/39-43-45-7/9
Kieselgel	T	-	22
Lithiumhydroxid	C	22-35	26-36/37/39-45
Magnesiumsulfat	-	-	22-24/25
Methanol	F, T	11-23/24/25-39/23/24/25	7-16-36/37-45
<i>N,N</i> -Dimethylformamid	T	61-20/21-36	53-45
Natriumborhydrid	F, T	15-24/25-35	14.2-26-36/37/39-43.6-45
Natriumchlorid	-	-	-
Natriumcyanoborhydrid	F, T ⁺ , N	11-26/27/28-32-34-50/53	26-28-36/37/39-45-60-61
Natriumhydrid	F, C	15-34	7/8-26-36/37/39-43.6-45
Natriumhydrid	F	15	7-24/25-43
Natriumhydroxid	C	35	26-36/37/39-45

Substanz	Symbole	R-Sätze	S-Sätze
Natriumsulfat	-	-	-
Octanal	A	10	16
para-Toluolsulfonsäure	Xi	36/37/38	26
Petrolether	F, Xn, N	11-51/53-65-66-67	9-16-23.2-24-33-61-62
Pyridin	F, Xn	11-20/21/22	26-28.1
Salzsäure	C	34-37	26-36/37/39-45
Tetrahydrofuran	F, Xi	11-19-36/37	16-29-33
1,1,3,3-Tetramethylguanidin (TMG)	C	22-34	26-27-36/37/39-45
Thionylchlorid	C	14-20/22-29-35	26-36/37/39-45
Titantetrachlorid	C	14-34	(1/2)-7/8-26-36/37/39-45
Toluol	F, Xn	11-38-48/20-63-65-67	36/37-46-62
1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]-dec-5-en (TBD)	C	34	26-36/37/39-45
Triethylamin	F, C	11-20/21/22-35	3-16-26-29-36/37/39-45
Trimethylsilylchlorid	F, C	11-14-20/21-35-37	16-26-36/37/39-45
Wasserstoff	F ⁺	12	9-16-33
Zink	F	15-17	(2)-7/8-43
Zinkchlorid	C, N	22-34-50/53	26-36/37/39-45-60-61
Zitronensäure	Xi	36/37/38	-

7 Literaturverzeichnis

- [1] S. Coffey, in *Rodd's Chemistry of carbon compounds, Vol. IV* (Ed.: S. Coffey), Elsevier scientific publishing company, Amsterdam / London / New York, **1973**, p. 650.
- [2] J. K. Groves, N. E. Cundasawmy, H. J. Anderson, *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 1089-98.
- [3] C. Bailly, *Curr. Med. Chem. Anti-cancer agents* **2004**, *4*, 363-378.
- [4] C. Christophersen, in *Alkaloids, Vol. 24* (Ed.: A. Brossi), Academic Press, New York, **1985**, pp. 25-111.
- [5] P. W. Le Quesne, Y. Dong, T. A. Blythe, in *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives, Vol. 13* (Ed.: S. W. Pelletier), Pergamon, Oxford, **1999**, pp. 237-287.
- [6] A. Fuerstner, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3582-3603.
- [7] D. J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 113-158.
- [8] L. R. Milgrom, *The Colors of Life: an Introduction to the Chemistry of Porphyrins and Related Compounds*, Oxford University Press, Oxford, **1997**.
- [9] K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard, Academic Press, San Diego, **2000**, p. 405 pp.
- [10] A. Rudi, I. Goldberg, Z. Stein, F. Frolow, Y. Benayahu, M. Schleyer, Y. Kashman, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 999-1003.
- [11] L. Bullington James, R. Wolff Russell, F. Jackson Paul, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9439-9442.
- [12] R. J. Andersen, D. J. Faulkner, C. H. He, G. D. Van Duyne, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5492-5495.
- [13] J. A. Palermo, M. F. Rodriguez Brasco, A. M. Seldes, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2727-2734.
- [14] E. Breitmaier, *Alkaloide*, 2nd ed., B.G. Teubner GmbH, Stuttgart/Leipzig/Wiesbaden, **2002**.
- [15] D. S. Mortensen, A. L. Rodriguez, K. E. Carlson, J. Sun, B. S. Katzenellenbogen, J. A. Katzenellenbogen, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3838-3848.
- [16] Y. Kashman, G. Koren-Goldshlager, M. D. G. Gravalos, M. Schleyer, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 997-1000.
- [17] U. Pindur, Y.-S. Kim, F. Mehrabani, *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 29-69.
- [18] M. Biava, R. Fioravanti, G. C. Porretta, D. Deidda, C. Maullu, R. Pompei, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2983-2988.
- [19] S. Loya, A. Rudi, Y. Kashman, A. Hizi, *Biochem. J.* **1999**, *344*, 85-92.
- [20] F. Bellina, R. Rossi, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7213-7256.
- [21] B. D. Roth, (Warner-Lambert Co., USA). EP, **1991**, p. 18 pp.

- [22] D. M. Black, R. G. Bakker-Arkema, J. W. Nawrocki, *Arch. Intern. Med.* **1998**, *158*, 577-584.
- [23] N. J. L. Guernion, W. Hayes, *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 637-651.
- [24] A. G. MacDiarmid, *Synth. Met.* **1997**, *84*, 27-34.
- [25] A. Joule, *Heterocyclic Chemistry*, 4th ed., Blackwell, Oxford, **2000**.
- [26] G. A. Pagani, *Heterocycles* **1994**, *37*, 2069-2086.
- [27] L. Knorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 1635-1642.
- [28] C. Paal, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 367-371.
- [29] R. U. Braun, T. J. J. Mueller, *Synthesis* **2004**, 2391-2406.
- [30] A. Hantzsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 1474-1476.
- [31] A. M. Van Leusen, H. Siderius, B. E. Hoogenboom, D. Van Leusen, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 5337-5340.
- [32] G. W. Gribble, M. G. Saulnier, E. T. Pelkey, T. L. S. Kishbaugh, Y. Liu, J. Jiang, H. A. Trujillo, D. J. Keavy, D. A. Davis, S. C. Conway, F. L. Switzer, S. Roy, R. A. Silva, J. A. Obaza-Nutaitis, M. P. Sibi, N. V. Moskalev, T. C. Barden, L. Chang, W. M. Habeski, B. Pelcman, W. R. Sponholtz, III, R. W. Chau, B. D. Allison, S. D. Garaas, M. S. Sinha, M. A. McGowan, M. R. Reese, K. S. Harpp, *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1493-1519.
- [33] R. Huisgen, H. Gotthardt, H. O. Bayer, F. C. Schaefer, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 2611-2624.
- [34] D. J. St. Cyr, N. Martin, B. A. Arndtsen, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 449-452.
- [35] G. Balme, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6238-6241.
- [36] U. Joshi, M. Pipelier, S. Naud, D. Dubreuil, *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 261-288.
- [37] D. Tejedor, D. Gonzalez-Cruz, F. Garcia-Tellado, J. J. Marrero-Tellado, M. L. Rodriguez, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8390-8391.
- [38] A. Padwa, R. Gruber, D. Pashayan, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 454-455.
- [39] D. H. R. Barton, J. Kervagoret, S. Z. Zard, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7587-7598.
- [40] G. Haake, D. Struve, F.-P. Montforts, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9703-9704.
- [41] Y. Abel, E. Haake, G. Haake, W. Schmidt, D. Struve, A. Walter, F.-P. Montforts, *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 1978-1996.
- [42] J. J. Li, *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*, John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, **2004**.
- [43] M. Hesse, *Alkaloidchemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1978**.
- [44] R. Koob, C. Rudolph, H. J. Veith, *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 267-272.
- [45] K. Juhl, K. A. Jorgensen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1498-1501.
- [46] A. J. A. Cobb, D. M. Shaw, D. A. Longbottom, J. B. Gold, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 84-96.
- [47] P. Melchiorre, K. A. Jorgensen, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4151-4157.
- [48] J. Franzen, M. Marigo, D. Fielenbach, T. C. Wabnitz, A. Kjrsgaard, K. A. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18296-18304.

- [49] J. F. Cavalla, R. Jones, M. Welford, J. Wax, C. V. Vinder, *J. Med. Chem.* **1964**, 7, 412-415.
- [50] 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.
- [51] M. P. Seiler, J. Nozulak, (Novartis A.-G., Switz.; Novartis-Erfindungen Verwaltungsgesellschaft m.b.H.), WO/2001/055132, **2001**, p. 22 pp.
- [52] D. Leysen, J. H. Wieringa, C. L. E. Broekkamp, (Akzo Nobel N.V., Neth.). WO/1999/043647, **1999**, p. 29 pp.
- [53] K. Löffler, C. Freytag, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, 42, 3427-3431.
- [54] A. W. Hofmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, 16, 558-560.
- [55] E. J. Corey, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1965**, 91, 1134-1137.
- [56] D. Seebach, *Angew. Chem.* **1979**, 91, 259-278.
- [57] W. von Miller, J. Plöchl, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, 31, 2718-2720.
- [58] S. Bodforss, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1931**, 64, 1111-1115.
- [59] A. Treibs, R. Derra, *Liebigs Ann. Chem.* **1954**, 589, 176-187.
- [60] R. S. Levy, *Bull. Chem. Soc. Cim. Fr.* **1967**, 693-695.
- [61] C. Kison, N. Meyer, T. Opatz, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 5807-5809.
- [62] C. Kison, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2740-2745.
- [63] N. Meyer, T. Opatz, *Synlett* **2003**, 1427-1430.
- [64] N. Meyer, F. Werner, T. Opatz, *Synthesis* **2005**, 945-956.
- [65] N. Meyer, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3997-4002.
- [66] F. Werner, N. Blank, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3911-3915.
- [67] T. Opatz, D. Ferenc, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4473-4475.
- [68] O. Tsuge, S. Kanemasa, K. Yoroazu, K. Ueno, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 3359-3366.
- [69] O. Tsuge, K. Ueno, S. Kanemasa, K. Yoroazu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 3347-3358.
- [70] O. Tsuge, K. Ueno, S. Kanemasa, K. Yoroazu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 1809-1824.
- [71] M. C. RouxSchmitt, D. Croisat, J. SeydenPenne, L. Wartski, M. Cossentini, *Pol. J. Chem.* **1996**, 70, 325-333.
- [72] J. O. Opio, S. Labidalle, H. Galons, M. Miocque, *Synth. Commun.* **1991**, 21, 1743-1754.
- [73] N. Meyer, T. Opatz, *Synlett* **2004**, 787-790.
- [74] I. Bergner, T. Opatz, *Synthesis* **2007**, 918-928.
- [75] J. E. Baldwin, *Journal of the Chemical Society Chem. Comm.* **1976**, 734-736.
- [76] J. E. Baldwin, J. Cutting, W. Dupont, L. Kruse, L. Silberman, R. C. Thomas, *Journal of the Chemical Society Chem. Comm.* **1976**, 736-738.

- [77] R. Grigg, J. Kemp, J. Malone, A. Tangthongkum, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 648-650.
- [78] 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.
- [79] A. Strecker, *Ann. Chem. Pharm.* **1850**, *75*, 27-45.
- [80] M. Paventi, J. T. Edward, *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 282-289.
- [81] J. V. Dubsy, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1916**, *49*, 1045-1060.
- [82] A. F. McKay, G. Y. Paris, D. L. Garmaise, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 6276-6280.
- [83] R. Pascal, J. Taillades, A. Commeyras, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2999-3008.
- [84] P.-H. Lagriffoul, Z. Tadros, J. Taillades, A. Commeyras, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1992**, 1279-1285.
- [85] P. Kurtz, H. Disselkoetter, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1972**, *764*, 69-93.
- [86] M. W. Sundberg, C. F. Meares, D. A. Goodwin, C. I. Diamanti, *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 1304-1308.
- [87] 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.
- [88] A. van der Werf, Kellogg, Richard M., *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3727-3730.
- [89] S. Kanemasa, A. Tatsukawa, E. Wada, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2875-2883.
- [90] J. M. McIntosh, R. K. Leavitt, P. Mishra, K. C. Cassidy, J. E. Drake, R. Chadha, *J. Org. Chem.* **1988**, 1947-1952.
- [91] E. J. Corey, F. Xu, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414-12415.
- [92] E. J. Corey, M. C. Noe, F. Xu, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5347-5350.
- [93] B. Lygo, B. Allbutt, *Synlett* **2004**, 326-328.
- [94] M. J. O'Donnell, W. D. Bennett, S. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2353 - 2355.
- [95] M. J. O'Donnell, *Aldrichimica Acta* **2001**, *34*, 3-15.
- [96] A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, 1st ed., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2005**.
- [97] M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11204-11205.
- [98] M. S. Taylor, D. N. Zalatan, A. M. Lerchner, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1313-1317.
- [99] Y. S. Laxmi, D. S. Iyengar, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 3043-3045.
- [100] N. Meyer, *Dissertation*, Universität Mainz, **2006**.
- [101] L. F. Tietze, N. Rackelmann, I. Müller, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2722-2731.
- [102] X. Verdaguer, U. E. W. Lange, M. T. Reding, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6784-6785.
- [103] K. R. K. Prasad, N. N. Joshi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3147-3152.

- [104] F. Werner, Universität Mainz **2006**.
- [105] T. Saito, S. Kobayashi, M. Ohgaki, M. Wada, C. Nagahiro, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2627-2631.
- [106] G. Wolf, E. U. Wuerthwein, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3647-3650.
- [107] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Die Erhaltung der Orbitalsymmetrie*, Verlag Chemie, Weinheim, **1970**.
- [108] A. Tatsukawa, K. Kawatake, S. Kanemasa, J. M. Rudzinski, *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 2* **1994**, 2525-2530.
- [109] W. H. Pearson, P. Stoy, *Synlett* **2003**, 903-921.
- [110] A. Arrieta, D. Otaegui, A. Zubia, F. P. Cossio, A. Diaz-Ortiz, A. de la Hoz, M. A. Herrero, P. Prieto, C. Foces-Foces, J. L. Pizarro, M. I. Arriortua, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4313-4322.
- [111] B. H. Novak, T. D. Lash, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3998-4010.
- [112] O. Tsuge, K. Ueno, *Heterocycles* **1982**, *19*, 1411-1414.
- [113] S. Pandey Pramod, T. Srinivasa Rao, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 129-131.
- [114] S. W. Wright, J. J. Petraitis, B. Freimark, J. V. Giannaras, M. A. Pratta, S. R. Sherk, J. M. Williams, R. L. Magolda, E. C. Arner, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 851-858.
- [115] R. V. Stevens, A. W. M. Lee, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 102-103.
- [116] J. Royer, H.-P. Husson, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 670-673.
- [117] E. Roeder, *Pharm. Unserer Zeit* **1984**, *13*, 33-38.
- [118] H. Takahata, S. Takahashi, N. Azer, A. T. Eldefrawi, M. E. Eldefrawi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1293-1295.
- [119] N. Asano, K. Ikeda, M. Kasahara, Y. Arai, H. Kizu, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 846-850.
- [120] J. P. Pillot, J. Dumogues, R. Calas, *C. R. Acad. Sci., Ser. C* **1974**, *278*, 789-791.
- [121] L. Andernach, *Protokoll zum Forschungspraktikum*, Universität Hamburg, **2008**.
- [122] C. Wiebe, *Verbindung trans-111 wurde von Christine Wiebe synthetisiert und zur Verfügung gestellt*
- [123] 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.
- [124] B. Badio, H. M. Garraffo, T. F. Spande, J. W. Daly, *Med. Chem. Res.* **1994**, *4*, 440-448.
- [125] H. G. O. Becker, W. Berger, G. Domschke, *Organikum: organisch-chemisches Grundpraktikum*, 20. ed., Wiley-VCH, Weinheim, New York, Chichester, Brisbane, Singapore, Toronto, **1996**.
- [126] C. A. Grob, K. Camenisch, *Helv. Chim. Acta* **1953**, *36*, 49-58.
- [127] R. Ballini, L. Barboni, G. Giarlo, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6907-6908.

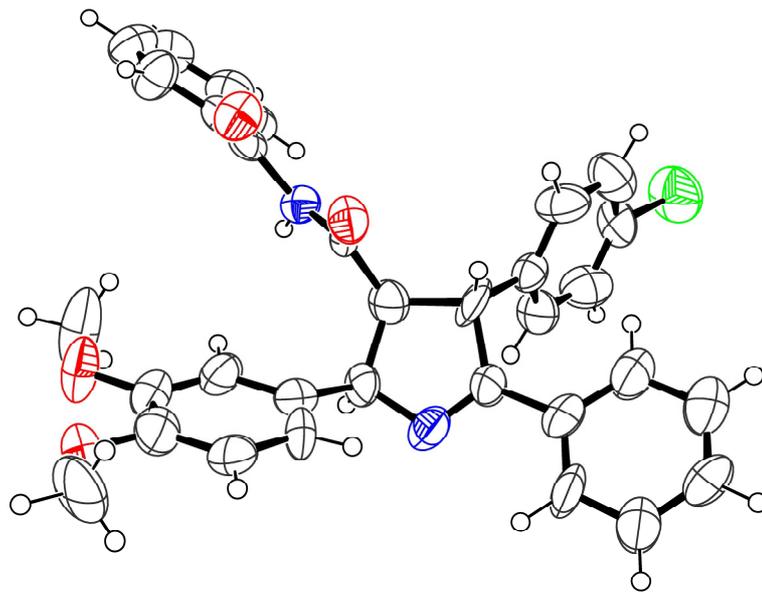
- [128] J. U. Nef, *Liebigs Ann. Chem.* **1894**, 280, 263-291.
- [129] D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals. 3rd Ed.*, Pergamon, New York, **1988**.
- [130] C. F. M. Michael W. Sundberg, David A. Goodwin, and Carol I. Diamanti, *J. Med. Chem.* **1974**, 17, 1304-1307
- [131] M. J. O'Donnell, T. M. Eckrich, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 47, 4625-4628.
- [132] M. J. O'Donnell, R. L. Polt, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2663-2666.
- [133] P. L. Pickard, T. L. Tolbert, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 4886-4887.
- [134] A. Fuerstner, H. Weintritt, A. Hupperts, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6637-6641.
- [135] S. E. de Laszlo, D. Visco, L. Agarwal, L. Chang, J. Chin, G. Croft, A. Forsyth, D. Fletcher, B. Frantz, C. Hacker, W. Hanlon, C. Harper, M. Kostura, B. Li, S. Luell, M. MacCoss, N. Mantlo, E. A. O'Neill, C. Orevillo, M. Pang, J. Parsons, A. Rolando, Y. Sahly, K. Sidler, W. R. Widmer, S. J. O'Keefe, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 2689-2694.
- [136] P. K. Chiu, M. P. Sammes, *Tetrahedron* **1988**, 44, 3531-3538.
- [137] R. Huisgen, H. Gotthardt, H. O. Bayer, *Chem. Ber.* **1970**, 103, 2368-2387.
- [138] T. Severin, P. Adhikary, E. Dehmel, I. Eberhard, *Chem. Ber.* **1971**, 104, 2856-2863.
- [139] D. H. Lloyd, D. E. Nichols, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4294-4295.
- [140] Y. Kawai, Y. Inaba, N. Tokitoh, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 309-318.
- [141] G. Rosini, R. Ballini, P. Sorrenti, *Synthesis* **1983**, 1014-1016.
- [142] M. L. Leroux, T. Le Gall, C. Mioskowski, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 1817-1823.
- [143] D. N. Robertson, *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 47-49.
- [144] A. J. Speziale, K. W. Ratts, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 465-469.
- [145] A. J. Speziale, D. E. Bissing, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3878-3884.
- [146] E. D. Stecher, M. J. Incorvia, B. Kerben, D. Lavine, M. Cen, E. Suhl, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 4453.
- [147] F. Stockhausen, L. Gattermann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1892**, 25, 3535-3538.
- [148] H. H. Weinstock, Jr., R. C. Fuson, *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, 56, 1241-1242.
- [149] J. P. Collman, J. I. Brauman, K. M. Doxsee, T. R. Halbert, E. Bunnenberg, R. E. Linder, G. N. LaMar, J. Del Gaudio, G. Lang, K. Spartalian, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 4182-4192.
- [150] J. A. Bajgrowicz, A. El Hallaoui, R. Jacquier, C. Pigiere, P. Viallefont, *Tetrahedron* **1985**, 41, 1833-1843.
- [151] S. H. Andersen, K. K. Sharma, K. B. G. Torssell, *Tetrahedron* **1983**, 39, 2241-2245.
- [152] H. Jendralla, E. Baader, W. Bartmann, G. Beck, A. Bergmann, E. Granzer, B. Von Kerekjarto, K. Kessler, R. Krause, et al., *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 61-70.
- [153] Y. M. Elkholy, *Heterocycl. Commun.* **2005**, 11, 89-96.

- [154] N. D. A. Walshe, G. B. T. Goodwin, G. C. Smith, F. E. Woodward, *Org. Synth.* **1987**, *65*, 1-5.

8 Anhang

8.1 Kristallstrukturen

Kristallstruktur von **47**



Kristalldaten für 47

Summenformel	$C_{32}H_{27}N_2O_4Cl$
Molgewicht	$539.01 \text{ g mol}^{-1}$
Raumgruppe	$P b c a$ (orthorhombisch)
Absorption	$\mu = 1.60 \text{ mm}^{-1}$
Kristallgröße	$0.032 \times 0.032 \times 0.512 \text{ mm}^3$ farblose Nadel
Gitterkonstanten	$a = 27.112(2) \text{ \AA}$
(berechnet aus	$b = 9.154(1) \text{ \AA}$
25 Reflexen mit	$c = 21.596(4) \text{ \AA}$
$10^\circ < \varrho < 17^\circ$)	$V = 5360(1) \text{ \AA}^3 \quad z = 8 \quad F(000) = 2256$
Temperatur	-80°C
Dichte	$d_{\text{rön}} = 1.336 \text{ g cm}^{-3}$

Datensammlung

Diffraktometer	Turbo CAD4
Strahlung	Cu-K_α Graphitmonochromator
Scan – Typ	$\omega/2\Theta$
Scan – Breite	$0.9 + 0.14 * \tan \Theta$
Meßbereich	$2^\circ \leq \Theta \leq 70^\circ$ $-33 \leq h \leq 0 \quad 0 \leq k \leq 11 \quad 0 \leq l \leq 26$
Reflexzahl: gemessen	5711
unabhängige	5089 ($R_\sigma = 0.4594$)
beobachtete	934 ($ F /\sigma(F) > 4.0$)

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur.
Lösung	Programm: SIR-97 (Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren). 354 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.2 * P)^2]$ wobei $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 * F_o^2) / 3$. Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.

Diskrepanzfaktor	wR2 = 0.4938 (R1=0.1511 für beobachtete Reflexe, 0.4651 für alle Reflexe)
Fitgüte	S = 0.947
maximale Änderung der Parameter	0.001 * e.s.d
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	0.60, -0.50 eÅ ⁻³

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter (Å²)

$$U_{\text{äq}} = (1/3) * \sum \sum_{ij} a_i^* a_j^* \mathbf{a}_i \mathbf{a}_j$$

Atom	X	Y	Z	U _{äq}
CL1	0.5003(2)	0.1884(6)	0.4413(3)	0.110(2)
C1	0.3668(5)	0.473(2)	0.6282(8)	0.071(7)
C2	0.3135(5)	0.415(2)	0.6312(8)	0.061(6)
C3	0.3061(5)	0.381(2)	0.7012(7)	0.052(6)
N4	0.3530(5)	0.408(1)	0.7319(6)	0.063(5)
C5	0.3849(6)	0.461(2)	0.6944(8)	0.065(7)
C6	0.4016(5)	0.406(2)	0.5808(8)	0.050(6)
C7	0.4148(6)	0.263(2)	0.5896(8)	0.065(7)
C8	0.4471(7)	0.198(2)	0.5469(10)	0.082(8)
C9	0.4591(6)	0.272(2)	0.4950(9)	0.064(7)
C10	0.4460(7)	0.415(2)	0.4820(9)	0.085(8)
C11	0.4142(7)	0.476(2)	0.5264(9)	0.079(8)
C12	0.2771(5)	0.510(2)	0.5999(7)	0.042(5)
O13	0.2778(4)	0.639(1)	0.6061(5)	0.060(4)
N14	0.2447(4)	0.434(1)	0.5623(5)	0.048(4)
C15	0.2037(5)	0.494(2)	0.5279(7)	0.050(6)
O16	0.1966(4)	0.623(1)	0.5313(5)	0.064(4)
C17	0.1806(6)	0.393(2)	0.4864(7)	0.046(5)
C18	0.1326(6)	0.429(2)	0.4682(9)	0.075(7)
C19	0.1102(7)	0.341(2)	0.4258(9)	0.075(8)
C20	0.1303(8)	0.220(2)	0.4012(8)	0.078(8)
C21	0.1780(8)	0.184(2)	0.4196(9)	0.078(8)
C22	0.2011(6)	0.270(2)	0.4630(8)	0.067(7)
C23	0.2657(6)	0.462(2)	0.7343(8)	0.069(7)
C24	0.2158(6)	0.430(2)	0.7216(8)	0.069(7)
C25	0.1763(6)	0.479(2)	0.7556(9)	0.061(7)
C26	0.1874(7)	0.590(2)	0.8004(9)	0.069(7)
C27	0.2355(6)	0.620(2)	0.8124(8)	0.078(8)
C28	0.2733(6)	0.566(2)	0.7785(9)	0.071(7)
O29	0.1285(4)	0.457(1)	0.7434(6)	0.085(5)
C30	0.1191(6)	0.358(2)	0.694(1)	0.12(1)
O31	0.1463(4)	0.635(1)	0.8317(6)	0.077(5)
C32	0.1547(8)	0.749(2)	0.8767(10)	0.104(9)

C33	0.4336(5)	0.508(2)	0.7159(8)	0.052(6)
C34	0.4429(6)	0.512(3)	0.7781(9)	0.14(1)
C35	0.4873(7)	0.556(4)	0.801(1)	0.15(2)
C36	0.5234(7)	0.609(2)	0.762(1)	0.083(8)
C37	0.5171(7)	0.602(3)	0.700(1)	0.11(1)
C38	0.4713(7)	0.551(3)	0.6774(9)	0.10(1)

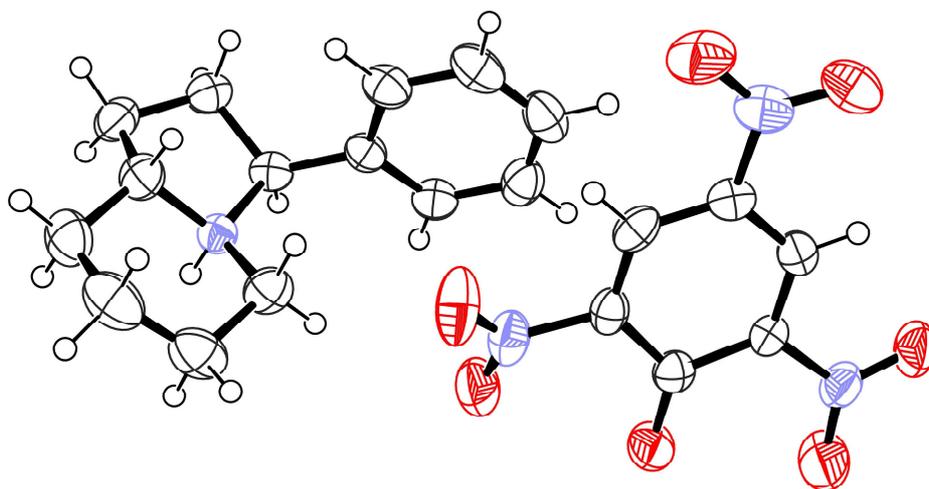
anisotrope Auslenkungsparameter

Atom	U_{11} U_{23}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	
CL1	0.107(4)	0.123(4)	0.102(4)	0.020(4)	0.030(3)	-0.015(4)
C1	0.028(8)	0.11(1)	0.08(1)	0.027(9)	-0.018(8)	-0.01(1)
C2	0.06(1)	0.07(1)	0.06(1)	0.011(9)	0.011(9)	0.00(1)
C3	0.040(8)	0.049(9)	0.07(1)	0.015(8)	0.009(9)	0.002(9)
N4	0.049(8)	0.075(9)	0.065(9)	0.010(8)	-0.014(8)	-0.001(9)
C5	0.043(9)	0.10(1)	0.05(1)	-0.019(10)	-0.005(9)	0.00(1)
C6	0.043(8)	0.043(9)	0.06(1)	-0.003(8)	-0.008(9)	0.004(9)
C7	0.06(1)	0.07(1)	0.07(1)	0.012(10)	0.009(10)	0.00(1)
C8	0.10(2)	0.06(1)	0.08(1)	0.00(1)	-0.01(1)	0.01(1)
C9	0.055(10)	0.06(1)	0.08(1)	0.022(9)	0.027(10)	-0.01(1)
C10	0.09(1)	0.10(2)	0.07(1)	-0.01(1)	0.02(1)	0.00(1)
C11	0.09(1)	0.08(1)	0.06(1)	0.03(1)	0.00(1)	0.01(1)
C12	0.026(7)	0.05(1)	0.046(10)	0.006(8)	0.007(7)	0.012(10)
O13	0.051(7)	0.057(7)	0.072(8)	0.000(6)	0.010(6)	0.002(7)
N14	0.052(7)	0.043(7)	0.049(7)	0.014(6)	0.002(7)	-0.003(7)
C15	0.051(9)	0.06(1)	0.043(10)	-0.027(9)	-0.001(8)	0.010(10)
O16	0.066(7)	0.043(6)	0.084(9)	0.000(6)	-0.008(7)	-0.002(7)
C17	0.061(10)	0.028(7)	0.05(1)	-0.005(8)	0.011(8)	-0.004(8)
C18	0.07(1)	0.08(1)	0.08(1)	0.01(1)	-0.01(1)	-0.02(1)
C19	0.08(1)	0.08(1)	0.07(1)	0.00(1)	-0.02(1)	0.00(1)
C20	0.10(2)	0.06(1)	0.07(1)	-0.01(1)	-0.01(1)	-0.01(1)
C21	0.09(1)	0.07(1)	0.06(1)	0.01(1)	0.01(1)	0.00(1)
C22	0.07(1)	0.07(1)	0.06(1)	-0.02(1)	0.00(1)	0.00(1)
C23	0.06(1)	0.10(1)	0.05(1)	0.01(1)	0.001(9)	0.02(1)
C24	0.05(1)	0.09(1)	0.07(1)	-0.01(1)	-0.017(10)	0.02(1)
C25	0.048(10)	0.05(1)	0.08(1)	0.002(9)	-0.010(10)	0.00(1)
C26	0.06(1)	0.06(1)	0.09(1)	-0.01(1)	0.00(1)	0.03(1)
C27	0.07(1)	0.10(1)	0.07(1)	0.00(1)	-0.01(1)	0.04(1)
C28	0.028(8)	0.11(1)	0.08(1)	0.006(10)	0.010(9)	0.00(1)
O29	0.039(6)	0.095(9)	0.12(1)	-0.002(7)	-0.001(7)	-0.034(9)
C30	0.05(1)	0.11(2)	0.19(3)	0.01(1)	-0.01(1)	-0.08(2)
O31	0.048(7)	0.12(1)	0.069(8)	0.004(7)	0.013(6)	0.007(9)
C32	0.10(2)	0.13(2)	0.08(2)	0.01(1)	0.05(1)	-0.03(2)
C33	0.048(9)	0.035(8)	0.07(1)	0.017(8)	-0.012(10)	0.004(9)
C34	0.028(9)	0.31(4)	0.06(1)	0.00(2)	-0.009(9)	-0.01(2)
C35	0.06(1)	0.33(4)	0.07(2)	-0.04(2)	0.00(1)	0.01(2)
C36	0.07(1)	0.10(2)	0.08(1)	-0.02(1)	-0.03(1)	-0.02(1)

C37	0.05(1)	0.18(2)	0.11(2)	0.01(1)	0.00(1)	0.01(2)
C38	0.05(1)	0.19(2)	0.07(1)	-0.01(1)	-0.01(1)	0.00(2)

Endkoordinaten und isotrope Auslenkungsparameter der Wasserstoffatome(\AA^2)

Atom	X	Y	Z	U_{iso}
H1	0.36450	0.57987	0.61838	0.086
H2	0.31321	0.31910	0.60893	0.074
H3	0.29875	0.27432	0.70508	0.063
H7	0.40248	0.20919	0.62381	0.078
H8	0.46038	0.10407	0.55455	0.099
H10	0.45748	0.46625	0.44662	0.10
H11	0.40071	0.57019	0.51861	0.095
H14	0.23599	0.32174	0.56660	0.057
H18	0.11606	0.51132	0.48486	0.090
H19	0.07787	0.36653	0.41265	0.090
H20	0.11275	0.16188	0.37228	0.094
H21	0.19423	0.10136	0.40252	0.093
H22	0.23291	0.24173	0.47715	0.080
H24	0.20902	0.36949	0.68677	0.083
H27	0.24302	0.68159	0.84637	0.093
H28	0.30576	0.60052	0.78570	0.085
H30A	0.13225	0.39780	0.65534	0.18
H30B	0.08342	0.34298	0.68989	0.18
H30C	0.13504	0.26392	0.70287	0.18
H32A	0.17972	0.71627	0.90651	0.16
H32B	0.12388	0.76971	0.89863	0.16
H32C	0.16626	0.83704	0.85567	0.16
H34	0.41762	0.48480	0.80622	0.16
H35	0.49356	0.54921	0.84414	0.18
H36	0.55271	0.65026	0.77880	0.100
H37	0.54259	0.63172	0.67303	0.13
H38	0.46658	0.54559	0.63386	0.13

Kristallstruktur des Pikrates von **92a**, syn

Kristalldaten des Pikrates von 92a, syn

audit creation method	SHELXL-97
chemical formula	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₇
chemical formula weight	430.42
space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i> monoclinic
symmetry equiv pos as xyz	
x, y, z	
-x, y+1/2, -z+1/2	
-x, -y, -z	
x, -y-1/2, z-1/2	
cell length a	8.3214(9)
cell length b	11.8251(13)
cell length c	20.775(2)
cell angle alpha	90.00
cell angle beta	96.570(2)
cell angle gamma	90.00
cell volume	2030.9(4)
cell formula units Z	4
cell measurement temperature	153(2)
exptl crystal size max	0.38
exptl crystal size mid	0.24
exptl crystal size min	0.22
exptl crystal density diffrn	1.408
exptl crystal density method	not measured
exptl crystal F 000	904
exptl absorpt coefficient mu	0.108
exptl absorpt correction T min	0.9600
exptl absorpt correction T max	0.9766
diffrn ambient temperature	153(2)
diffrn radiation wavelength	0.71073
diffrn radiation type	MoK _α
diffrn radiation source	fine-focus sealed tube
diffrn radiation monochromator	graphite
diffrn reflns number	23500
diffrn reflns av R equivalents	0.0612
diffrn reflns av sigmaI/netI	0.0695
diffrn reflns limit h min	-10
diffrn reflns limit h max	10
diffrn reflns limit k min	-15
diffrn reflns limit k max	15
diffrn reflns limit l min	-26
diffrn reflns limit l max	26
diffrn reflns theta min	1.97

diffn reflns theta	27.50
reflns number total	4642
reflns number gt	2317
reflns threshold expression	>2sigma(I)
computing structure solution	'SHELXS-97 (Sheldrick, 1990)'
computing structure refinement	'SHELXL-97 (Sheldrick, 1997)'

refine spezial details

Refinement of F^2 against ALL reflections. The weighted R-factor wR and goodness of fit S are based on F^2 , conventional R-factors R are based on F, with F set to zero for negative F^2 . The threshold expression of $F^2 > 2 \text{ sigma}(F^2)$ is used only for calculating R-factors(gt) etc. and is not relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors based on F^2 are statistically about twice as large as those based on F, and R-factors based on ALL data will be even larger.

refine ls structure factor coef	Fsqd
refine ls matrix type	full
refine ls weighting scheme	calc
refine ls weighting details	
calc w=1/[$s^2(F_o^2)+(0.0770P)^2+0.0000P$] where $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$	
atom sites solution primary	direct
atom sites solution secondary	difmap
atom sites solution hydrogens	geom
refine ls hydrogen treatment	mixed
refine ls extinction method	none
refine ls number reflns	4642
refine ls number parameters	368
refine ls number restraints	0
refine ls R factor all	0.1091
refine ls R factor gt	0.0437
refine ls wR factor ref	0.1507
refine ls wR factor gt	0.1029
refine ls goodness of fit ref	0.907
refine ls restrained S all	0.907
refine ls shift/su max	0.000
refine ls shift/su mean	0.000

loop

atom site label
atom site type symbol
atom site fract x
atom site fract y
atom site fract z
atom site U iso orequiv
atom site adp type
atom site occupancy
atom site symmetry multiplicity
atom site calc flag
atom site refinement flags

atom site disorder assembly

atom site disorder group

O1 O 0.3441(2) 0.06008(16) -0.13258(9) 0.0592(5) Uani 1 1 d
O2 O 0.1508(4) 0.0469(2) -0.16821(10) 0.1225(12) Uani 1 1 d
O3 O 0.0219(2) 0.18305(15) -0.09088(8) 0.0540(5) Uani 1 1 d
O4 O -0.0374(3) 0.32046(18) 0.00525(10) 0.0701(6) Uani 1 1 d
O5 O -0.0592(3) 0.23126(17) 0.09482(10) 0.0755(7) Uani 1 1 d
O6 O 0.3406(2) -0.04973(18) 0.16221(9) 0.0671(6) Uani 1 1 d
O7 O 0.4396(2) -0.15292(17) 0.08970(9) 0.0588(5) Uani 1 1 d
N2 N 0.2380(3) 0.00626(19) -0.12388(10) 0.0486(6) Uani 1 1 d
N3 N -0.0084(3) 0.23855(19) 0.04178(11) 0.0507(6) Uani 1 1 d
N4 N 0.3566(3) -0.0737(2) 0.10579(11) 0.0504(6) Uani 1 1 d
C15 C 0.1035(3) 0.12980(19) -0.04677(11) 0.0368(6) Uani 1 1 d
C16 C 0.0943(3) 0.14801(19) 0.02199(12) 0.0378(6) Uani 1 1 d
C17 C 0.1731(3) 0.0827(2) 0.07021(12) 0.0397(6) Uani 1 1 d
C18 C 0.2727(3) -0.0036(2) 0.05481(11) 0.0374(6) Uani 1 1 d
C19 C 0.2932(3) -0.0262(2) -0.00933(12) 0.0365(6) Uani 1 1 d
C20 C 0.2116(3) 0.03743(19) -0.05783(11) 0.0346(5) Uani 1 1 d
N1 N 0.0554(2) 0.61551(17) 0.14809(9) 0.0353(5) Uani 1 1 d
C1 C -0.0408(3) 0.5172(2) 0.12000(15) 0.0486(7) Uani 1 1 d
C2 C -0.2165(4) 0.5390(3) 0.12710(18) 0.0615(9) Uani 1 1 d
C3 C -0.2478(4) 0.5640(3) 0.19632(17) 0.0657(9) Uani 1 1 d
C4 C -0.1410(4) 0.6612(3) 0.22420(17) 0.0588(8) Uani 1 1 d
C5 C 0.0337(3) 0.6358(2) 0.21783(12) 0.0464(7) Uani 1 1 d
C6 C 0.1628(4) 0.7241(3) 0.23667(14) 0.0492(7) Uani 1 1 d
C7 C 0.3078(3) 0.6753(3) 0.20700(13) 0.0451(7) Uani 1 1 d
C8 C 0.2401(3) 0.6183(2) 0.14364(12) 0.0386(6) Uani 1 1 d
C9 C 0.3082(3) 0.5036(2) 0.12906(11) 0.0377(6) Uani 1 1 d
C10 C 0.3465(3) 0.4212(2) 0.17673(13) 0.0464(7) Uani 1 1 d
C11 C 0.4129(3) 0.3199(2) 0.16091(16) 0.0551(8) Uani 1 1 d
C12 C 0.4429(3) 0.2977(3) 0.09860(16) 0.0535(7) Uani 1 1 d
C13 C 0.4041(3) 0.3764(2) 0.05096(15) 0.0509(7) Uani 1 1 d
C14 C 0.3375(3) 0.4789(2) 0.06566(13) 0.0436(6) Uani 1 1 d
H501 H 0.364(3) 0.623(2) 0.2367(12) 0.050(7) Uiso 1 1 d
H502 H 0.135(3) 0.797(2) 0.2187(12) 0.050(8) Uiso 1 1 d
H503 H -0.152(3) 0.672(2) 0.2676(13) 0.052(8) Uiso 1 1 d
H504 H 0.433(3) 0.268(3) 0.1948(14) 0.070(9) Uiso 1 1 d
H505 H -0.361(4) 0.587(2) 0.1952(13) 0.066(9) Uiso 1 1 d
H506 H -0.168(3) 0.734(2) 0.1993(13) 0.062(8) Uiso 1 1 d
H507 H 0.313(3) 0.535(2) 0.0352(12) 0.046(7) Uiso 1 1 d
H508 H -0.001(3) 0.452(2) 0.1477(12) 0.055(8) Uiso 1 1 d
H509 H 0.257(3) 0.6671(19) 0.1065(10) 0.036(6) Uiso 1 1 d
H510 H 0.186(3) 0.732(2) 0.2829(13) 0.052(7) Uiso 1 1 d
H511 H 0.329(3) 0.4395(19) 0.2223(12) 0.043(7) Uiso 1 1 d
H512 H 0.428(3) 0.364(2) 0.0074(12) 0.050(7) Uiso 1 1 d
H513 H -0.223(4) 0.493(3) 0.2245(14) 0.075(9) Uiso 1 1 d
H514 H 0.384(3) 0.737(2) 0.2014(12) 0.055(8) Uiso 1 1 d
H515 H 0.060(3) 0.562(2) 0.2409(11) 0.048(7) Uiso 1 1 d
H516 H -0.279(4) 0.474(3) 0.1110(14) 0.078(10) Uiso 1 1 d
H517 H 0.491(3) 0.228(3) 0.0883(13) 0.072(9) Uiso 1 1 d
H518 H 0.162(3) 0.0958(19) 0.1114(11) 0.036(7) Uiso 1 1 d

H519 H -0.252(3) 0.603(3) 0.0995(12) 0.059(8) Uiso 1 1 d
H520 H -0.017(3) 0.511(2) 0.0748(12) 0.042(7) Uiso 1 1 d
H521 H 0.358(3) -0.083(2) -0.0181(10) 0.038(7) Uiso 1 1 d
H522 H 0.013(3) 0.676(2) 0.1254(13) 0.059(8) Uiso 1 1 d

loop

atom site aniso label
atom site aniso U 11
atom site aniso U 22
atom site aniso U 33
atom site aniso U23
atom site aniso U 13
atom site aniso U 12

O1 0.0703(14) 0.0588(12) 0.0511(12) -0.0129(9) 0.0182(10) 0.0124(11)
O2 0.186(3) 0.135(2) 0.0377(13) -0.0211(13) -0.0239(16) 0.100(2)
O3 0.0707(13) 0.0438(11) 0.0463(11) 0.0064(8) 0.0010(9) 0.0134(9)
O4 0.0893(16) 0.0520(13) 0.0685(14) -0.0061(11) 0.0067(12) 0.0258(11)
O5 0.1019(18) 0.0571(13) 0.0771(15) -0.0120(11) 0.0520(13) 0.0041(12)
O6 0.0738(15) 0.0915(16) 0.0366(12) 0.0166(10) 0.0089(10) -0.0014(11)
O7 0.0551(12) 0.0554(12) 0.0655(13) 0.0208(10) 0.0056(10) 0.0051(10)
N2 0.0667(16) 0.0438(13) 0.0347(12) -0.0051(10) 0.0027(11) 0.0040(12)
N3 0.0560(15) 0.0402(13) 0.0577(15) -0.0132(11) 0.0137(12) -0.0032(11)
N4 0.0471(14) 0.0586(15) 0.0454(15) 0.0144(11) 0.0052(11) -0.0046(12)
C15 0.0385(14) 0.0317(13) 0.0397(14) 0.0000(11) 0.0030(11) -0.0049(11)
C16 0.0381(14) 0.0334(13) 0.0432(15) -0.0071(11) 0.0106(11) -0.0052(11)
C17 0.0443(16) 0.0460(15) 0.0300(14) -0.0044(11) 0.0090(12) -0.0121(12)
C18 0.0387(14) 0.0383(14) 0.0352(13) 0.0063(10) 0.0041(11) -0.0066(11)
C19 0.0328(13) 0.0325(13) 0.0447(15) -0.0008(11) 0.0066(11) -0.0013(11)
C20 0.0389(14) 0.0328(13) 0.0323(13) -0.0036(10) 0.0048(11) -0.0025(10)
N1 0.0371(12) 0.0350(11) 0.0339(11) 0.0011(9) 0.0046(9) -0.0002(9)
C1 0.0460(17) 0.0470(17) 0.0523(18) -0.0045(14) 0.0031(14) -0.0108(13)
C2 0.0408(17) 0.058(2) 0.084(3) 0.0014(18) -0.0004(16) -0.0069(15)
C3 0.0421(18) 0.074(2) 0.084(2) 0.0177(19) 0.0178(17) 0.0003(17)
C4 0.0556(19) 0.067(2) 0.057(2) 0.0026(17) 0.0227(16) 0.0075(16)
C5 0.0508(17) 0.0526(17) 0.0373(15) 0.0042(12) 0.0115(12) 0.0025(13)
C6 0.0597(19) 0.0502(18) 0.0371(16) -0.0049(13) 0.0027(13) -0.0003(14)
C7 0.0465(16) 0.0460(16) 0.0413(16) -0.0013(13) -0.0016(13) -0.0041(14)
C8 0.0376(14) 0.0414(14) 0.0370(14) 0.0057(11) 0.0048(11) -0.0032(11)
C9 0.0343(13) 0.0375(14) 0.0412(14) 0.0032(11) 0.0040(11) -0.0002(11)
C10 0.0442(16) 0.0521(17) 0.0435(16) 0.0130(13) 0.0077(13) 0.0041(13)
C11 0.0476(17) 0.0462(17) 0.071(2) 0.0175(16) 0.0030(15) 0.0049(14)
C12 0.0376(16) 0.0425(17) 0.081(2) -0.0031(15) 0.0072(15) 0.0022(13)
C13 0.0433(16) 0.0597(19) 0.0513(18) -0.0125(15) 0.0119(14) -0.0039(14)
C14 0.0445(16) 0.0452(16) 0.0410(15) 0.0074(13) 0.0048(12) -0.0024(12)

geom spezial details

All esds (except the esd in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell esds are taken into account individually in the estimation of esds in distances, angles and torsion angles; correlations between esds in

cell parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell esds is used for estimating esds involving l.s. planes.

loop

geom bond atom site label 1

geom bond atom site label 2

geom bond distance

geom bond site symmetry 2

O1 N2 1.210(3)
O2 N2 1.206(3)
O3 C15 1.247(3)
O4 N3 1.237(3)
O5 N3 1.227(3)
O6 N4 1.228(3)
O7 N4 1.233(3)
N2 C20 1.462(3)
N3 C16 1.458(3)
N4 C18 1.458(3)
C15 C20 1.450(3)
C15 C16 1.455(3)
C16 C17 1.371(3)
C17 C18 1.375(3)
C17 H518 0.89(2)
C18 C19 1.389(3)
C19 C20 1.374(3)
C19 H521 0.89(2)
N1 C1 1.492(3)
N1 C5 1.500(3)
N1 C8 1.551(3)
N1 H522 0.90(3)
C1 C2 1.508(4)
C1 H508 0.99(3)
C1 H520 0.98(2)
C2 C3 1.520(5)
C2 H516 0.96(3)
C2 H519 0.98(3)
C3 C4 1.526(4)
C3 H505 0.98(3)
C3 H513 1.03(3)
C4 C5 1.505(4)
C4 H503 0.93(3)
C4 H506 1.02(3)
C5 C6 1.517(4)
C5 H515 1.01(2)
C6 C7 1.529(4)
C6 H502 0.95(3)
C6 H510 0.96(3)
C7 C8 1.528(3)
C7 H501 0.95(3)

C7 H514 0.98(3)
C8 C9 1.514(3)
C8 H509 0.99(2)
C9 C14 1.398(3)
C9 C10 1.400(3)
C10 C11 1.375(4)
C10 H511 1.00(2)
C11 C12 1.371(4)
C11 H504 0.93(3)
C12 C13 1.370(4)
C12 H517 0.95(3)
C13 C14 1.381(4)
C13 H512 0.96(3)
C14 H507 0.92(2)

loop

geom angle atom site label 1
geom angle atom site label 2
geom angle atom site label 3
geom angle
geom angle site symmetry 1
geom angle site symmetry 3

O2 N2 O1 122.0(2)
O2 N2 C20 118.3(2)
O1 N2 C20 119.6(2)
O5 N3 O4 122.9(2)
O5 N3 C16 118.3(2)
O4 N3 C16 118.8(2)
O6 N4 O7 124.0(2)
O6 N4 C18 117.8(2)
O7 N4 C18 118.1(2)
O3 C15 C20 124.0(2)
O3 C15 C16 124.1(2)
C20 C15 C16 111.7(2)
C17 C16 C15 124.0(2)
C17 C16 N3 117.0(2)
C15 C16 N3 118.9(2)
C16 C17 C18 119.9(2)
C16 C17 H518 120.8(15)
C18 C17 H518 119.3(15)
C17 C18 C19 120.6(2)
C17 C18 N4 120.3(2)
C19 C18 N4 119.1(2)
C20 C19 C18 119.6(2)
C20 C19 H521 121.5(14)
C18 C19 H521 119.0(14)
C19 C20 C15 124.1(2)
C19 C20 N2 115.8(2)
C15 C20 N2 120.1(2)
C1 N1 C5 112.6(2)

C1 N1 C8 118.96(19)
C5 N1 C8 106.48(18)
C1 N1 H522 104.8(17)
C5 N1 H522 107.1(17)
C8 N1 H522 106.2(16)
N1 C1 C2 108.1(2)
N1 C1 H508 104.4(15)
C2 C1 H508 109.6(15)
N1 C1 H520 106.3(14)
C2 C1 H520 114.0(14)
H508 C1 H520 114(2)
C1 C2 C3 113.5(3)
C1 C2 H516 108.6(18)
C3 C2 H516 109.9(18)
C1 C2 H519 107.8(16)
C3 C2 H519 109.4(16)
H516 C2 H519 107(2)
C2 C3 C4 110.5(3)
C2 C3 H505 107.5(16)
C4 C3 H505 108.5(17)
C2 C3 H513 109.6(17)
C4 C3 H513 108.9(17)
H505 C3 H513 112(2)
C5 C4 C3 110.1(3)
C5 C4 H503 108.7(16)
C3 C4 H503 110.7(16)
C5 C4 H506 106.6(15)
C3 C4 H506 111.1(15)
H503 C4 H506 110(2)
N1 C5 C4 109.9(2)
N1 C5 C6 101.5(2)
C4 C5 C6 120.2(2)
N1 C5 H515 106.1(14)
C4 C5 H515 106.7(14)
C6 C5 H515 111.6(14)
C5 C6 C7 101.8(2)
C5 C6 H502 112.5(15)
C7 C6 H502 110.6(15)
C5 C6 H510 112.5(15)
C7 C6 H510 111.3(15)
H502 C6 H510 108(2)
C8 C7 C6 106.5(2)
C8 C7 H501 112.2(15)
C6 C7 H501 109.4(15)
C8 C7 H514 113.9(14)
C6 C7 H514 108.3(15)
H501 C7 H514 107(2)
C9 C8 C7 117.3(2)
C9 C8 N1 112.91(19)
C7 C8 N1 103.19(19)
C9 C8 H509 106.0(13)

C7 C8 H509 110.1(13)
N1 C8 H509 107.0(13)
C14 C9 C10 118.1(2)
C14 C9 C8 119.1(2)
C10 C9 C8 122.8(2)
C11 C10 C9 120.2(3)
C11 C10 H511 121.5(13)
C9 C10 H511 118.3(14)
C12 C11 C10 121.0(3)
C12 C11 H504 123.3(18)
C10 C11 H504 115.7(18)
C13 C12 C11 119.9(3)
C13 C12 H517 119.8(18)
C11 C12 H517 120.3(18)
C12 C13 C14 120.2(3)
C12 C13 H512 121.2(15)
C14 C13 H512 118.5(15)
C13 C14 C9 120.6(3)
C13 C14 H507 122.7(15)
C9 C14 H507 116.6(15)

loop

geom torsion atom site label 1
geom torsion atom site label 2
geom torsion atom site label 3
geom torsion atom site label 4
geom torsion
geom torsion site symmetry 1
geom torsion site symmetry 2
geom torsion site symmetry 3
geom torsion site symmetry 4

O3 C15 C16 C17 173.9(2)
C20 C15 C16 C17 -2.5(3)
O3 C15 C16 N3 -4.0(3)
C20 C15 C16 N3 179.6(2)
O5 N3 C16 C17 -22.1(3)
O4 N3 C16 C17 156.1(2)
O5 N3 C16 C15 155.9(2)
O4 N3 C16 C15 -25.8(3)
C15 C16 C17 C18 2.4(4)
N3 C16 C17 C18 -179.6(2)
C16 C17 C18 C19 -0.6(4)
C16 C17 C18 N4 -179.8(2)
O6 N4 C18 C17 -3.1(3)
O7 N4 C18 C17 177.2(2)
O6 N4 C18 C19 177.7(2)
O7 N4 C18 C19 -2.0(3)
C17 C18 C19 C20 -0.8(4)
N4 C18 C19 C20 178.4(2)
C18 C19 C20 C15 0.6(4)

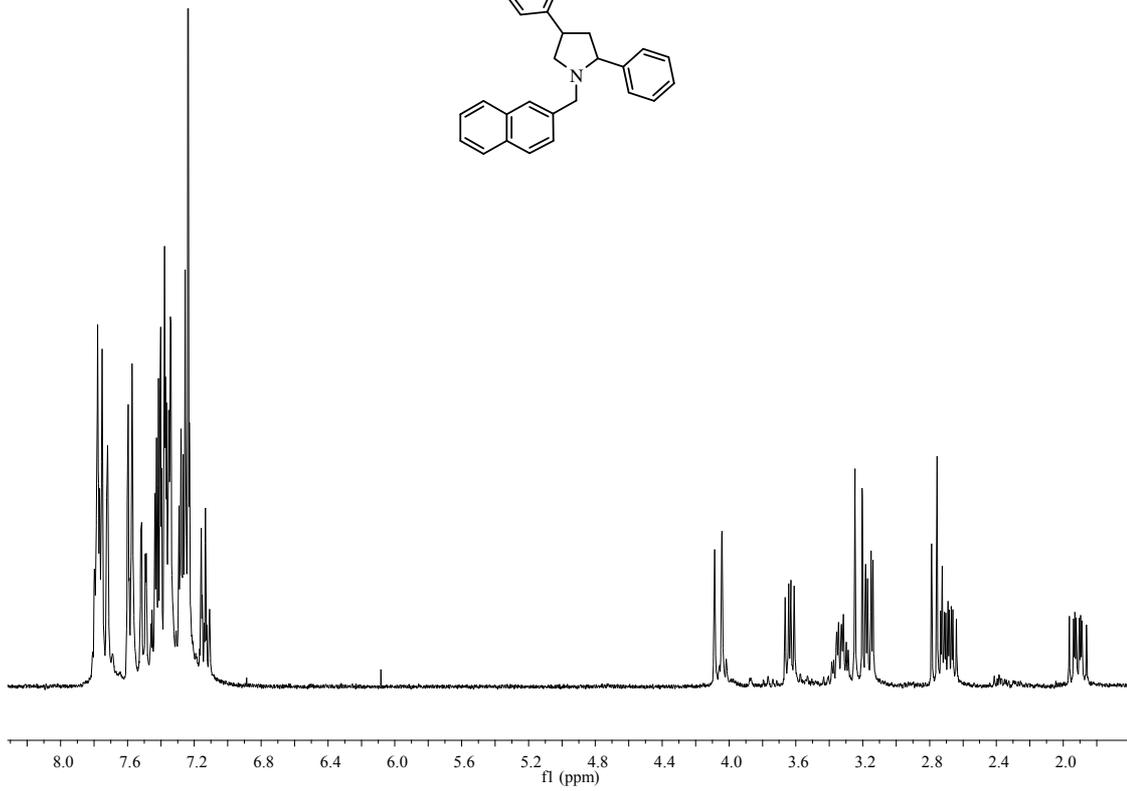
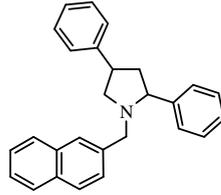
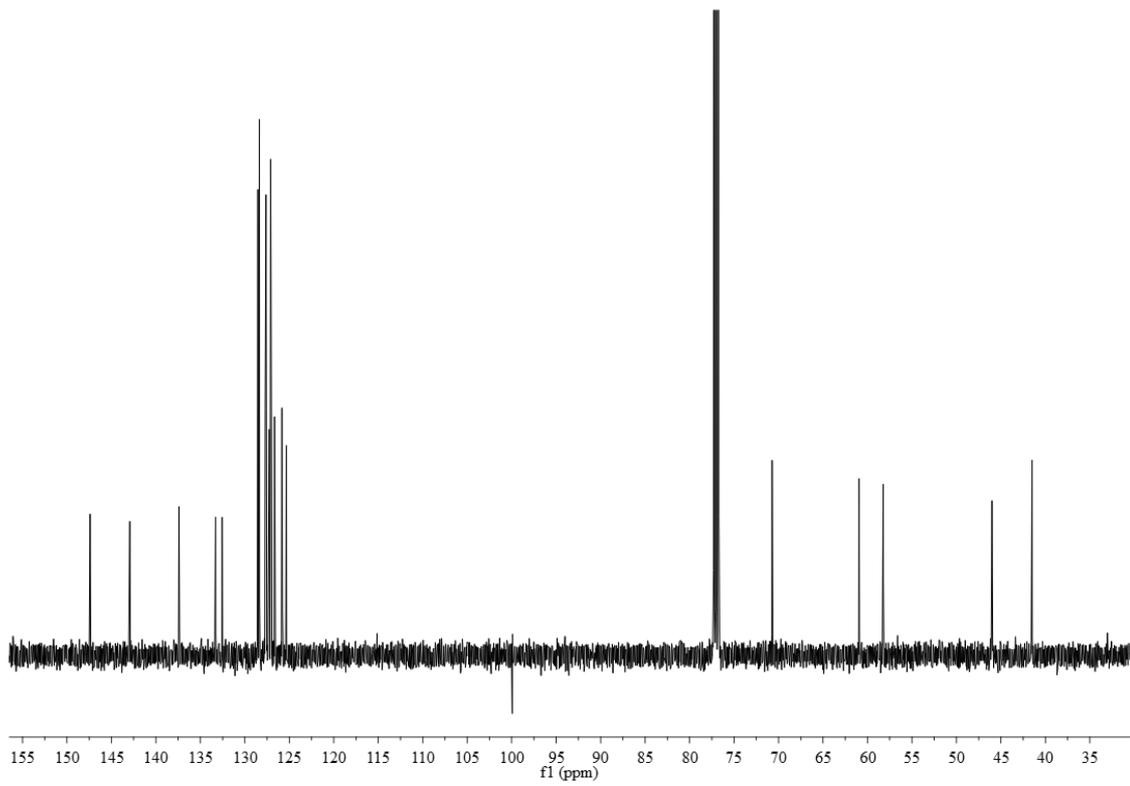
C18 C19 C20 N2 -178.8(2)
O3 C15 C20 C19 -175.4(2)
C16 C15 C20 C19 1.0(3)
O3 C15 C20 N2 4.0(4)
C16 C15 C20 N2 -179.61(19)
O2 N2 C20 C19 168.4(3)
O1 N2 C20 C19 -10.5(3)
O2 N2 C20 C15 -11.0(4)
O1 N2 C20 C15 170.0(2)
C5 N1 C1 C2 57.9(3)
C8 N1 C1 C2 -176.5(2)
N1 C1 C2 C3 -54.7(4)
C1 C2 C3 C4 54.2(4)
C2 C3 C4 C5 -54.2(4)
C1 N1 C5 C4 -60.9(3)
C8 N1 C5 C4 167.0(2)
C1 N1 C5 C6 170.8(2)
C8 N1 C5 C6 38.7(2)
C3 C4 C5 N1 57.4(3)
C3 C4 C5 C6 174.6(3)
N1 C5 C6 C7 -45.0(3)
C4 C5 C6 C7 -166.4(3)
C5 C6 C7 C8 35.5(3)
C6 C7 C8 C9 -136.6(2)
C6 C7 C8 N1 -11.8(3)
C1 N1 C8 C9 -17.5(3)
C5 N1 C8 C9 110.9(2)
C1 N1 C8 C7 -145.1(2)
C5 N1 C8 C7 -16.6(2)
C7 C8 C9 C14 -140.0(2)
N1 C8 C9 C14 100.3(3)
C7 C8 C9 C10 38.8(3)
N1 C8 C9 C10 -81.0(3)
C14 C9 C10 C11 0.8(4)
C8 C9 C10 C11 -177.9(2)
C9 C10 C11 C12 0.1(4)
C10 C11 C12 C13 -1.1(4)
C11 C12 C13 C14 1.2(4)
C12 C13 C14 C9 -0.3(4)
C10 C9 C14 C13 -0.7(4)
C8 C9 C14 C13 178.1(2)

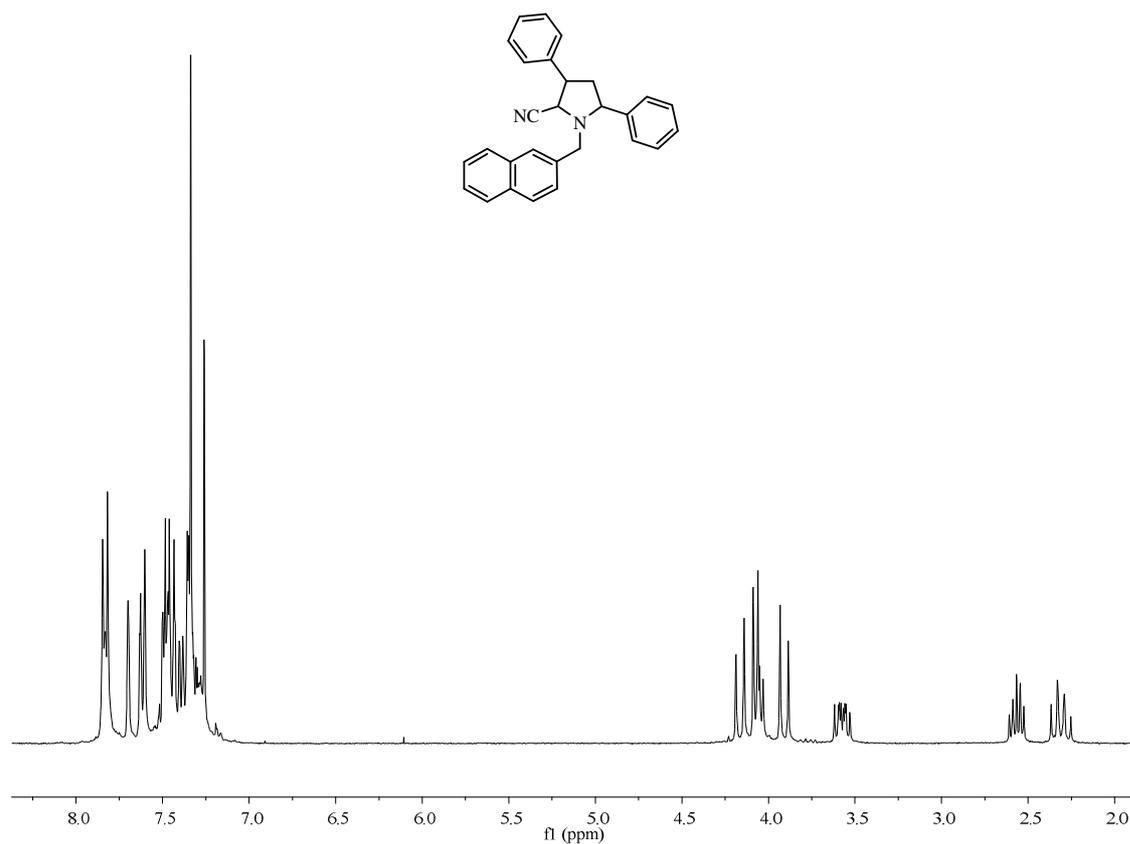
diffn measured fraction theta max	0.996
diffn reflns theta full	27.50
diffn measured fraction theta full	0.996
refine diff density max	0.356
refine diff density min	-0.437
refine diff density rms	0.163

8.2 Spektrenanhang

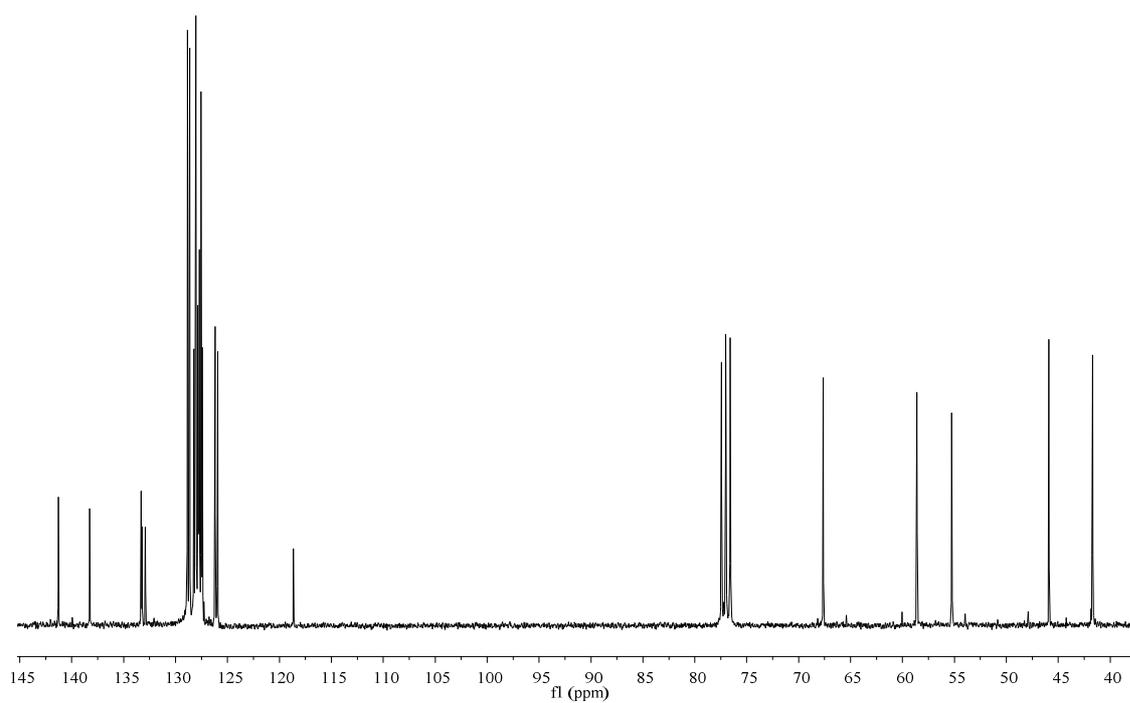
Im folgenden Spektrenanhang ist eine Auswahl an ^1H -NMR und ^{13}C -NMR-Spektren abgebildet.

Spektren zu Kap. 5.3

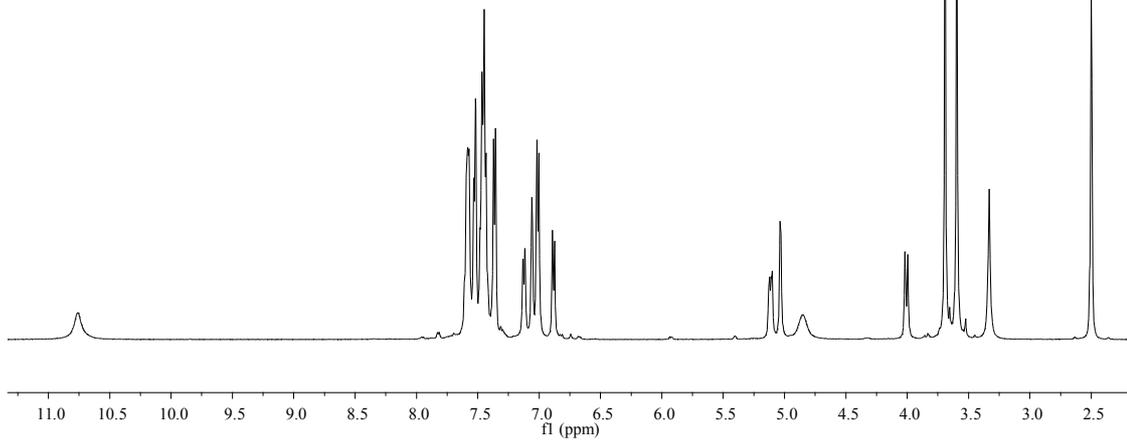
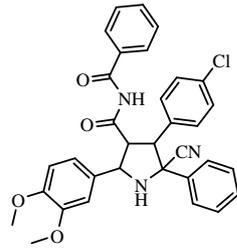
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): **38** $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): **38**



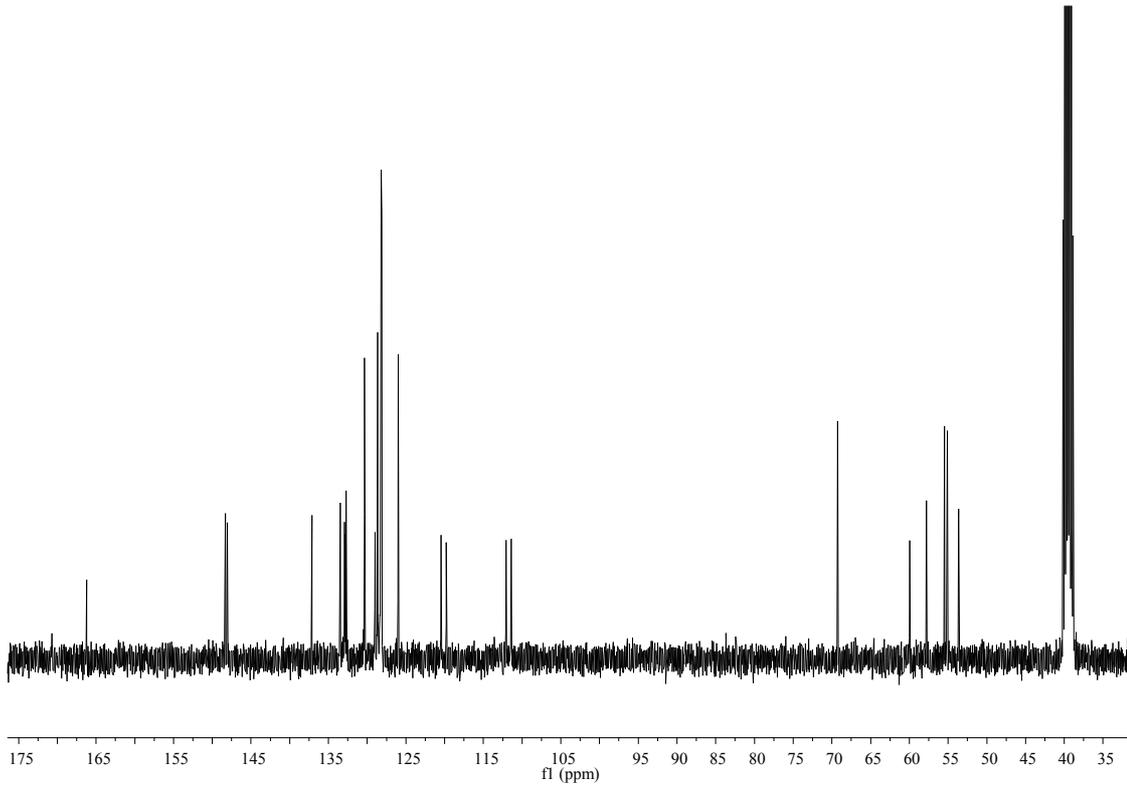
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): **39**



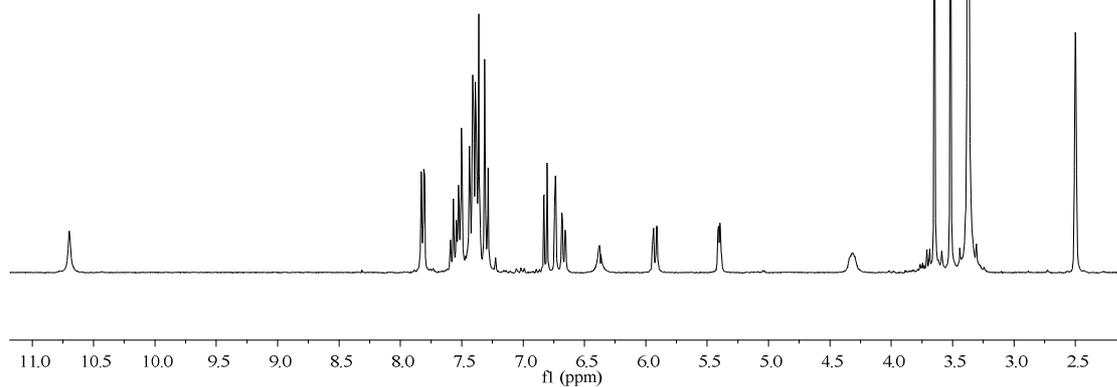
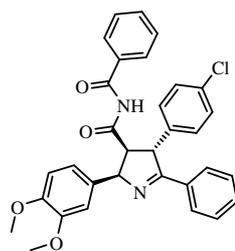
¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): **39**



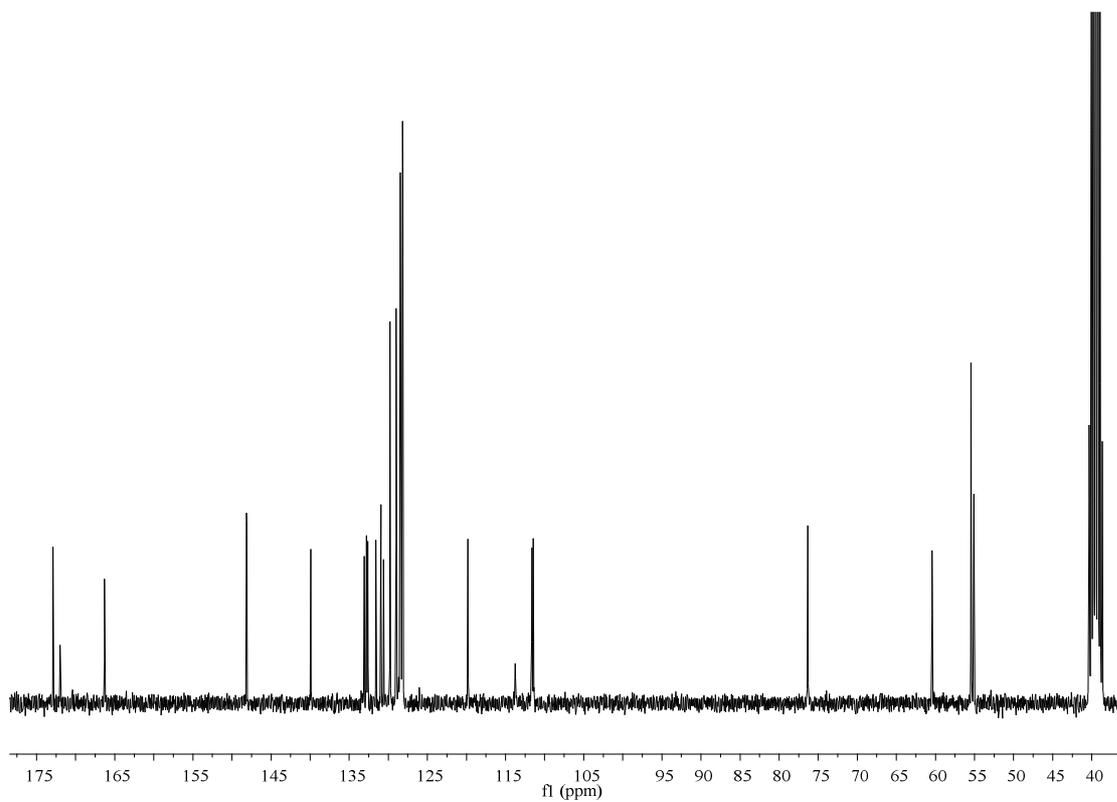
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): **46**



¹³C-NMR (125.8 MHz, DMSO-d₆): **46**

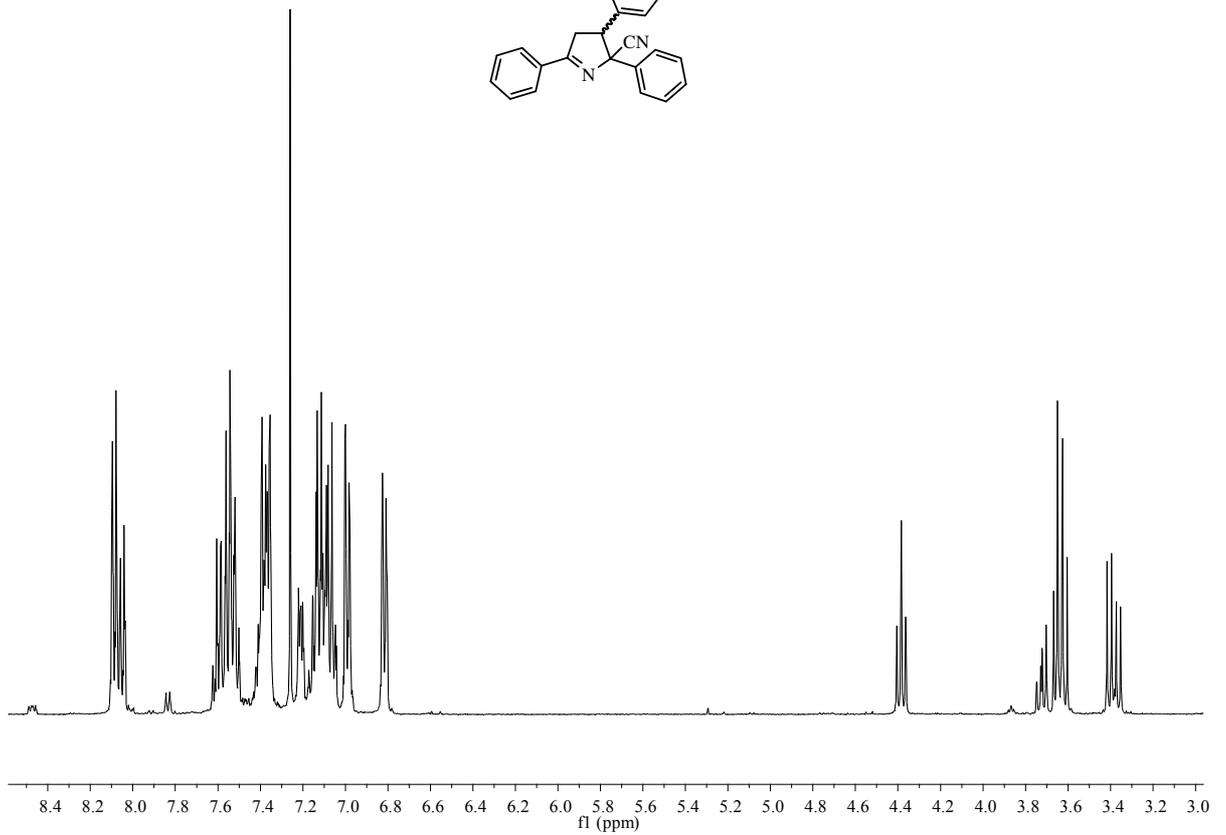
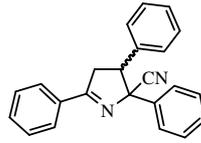
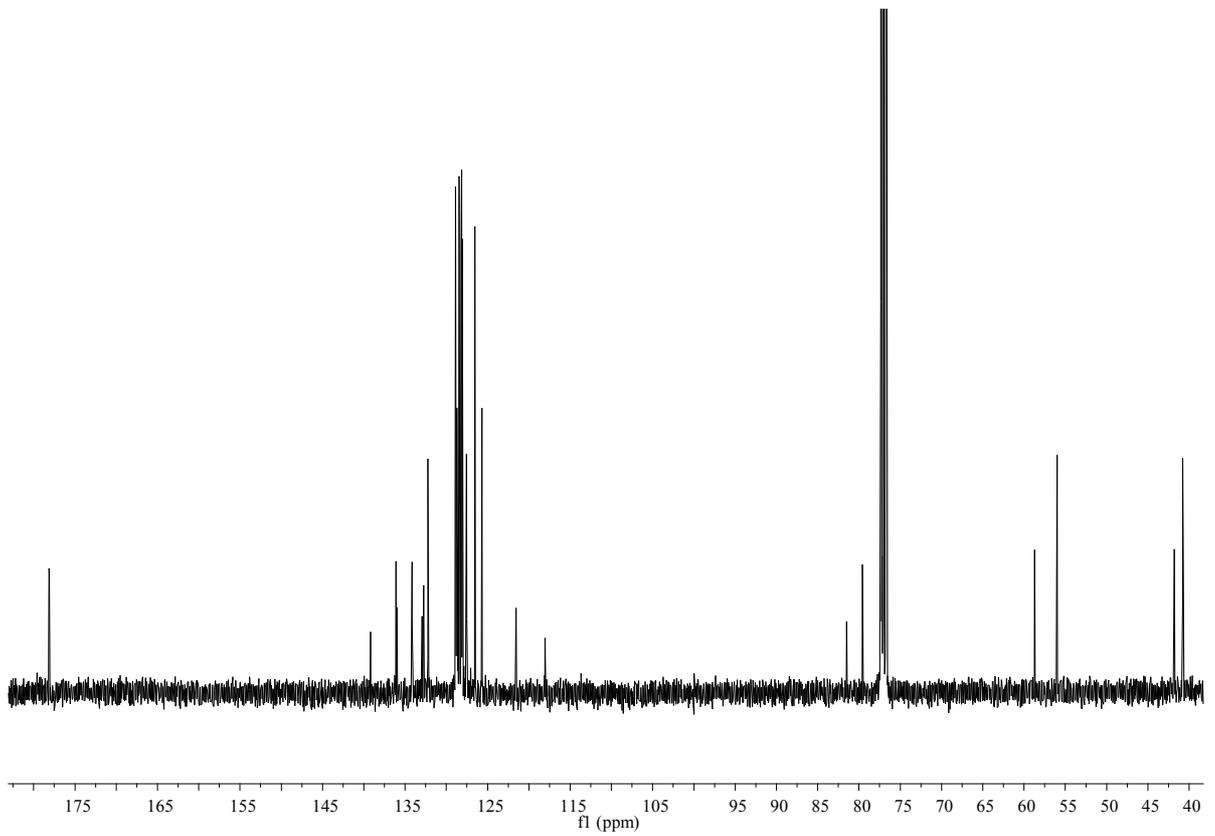


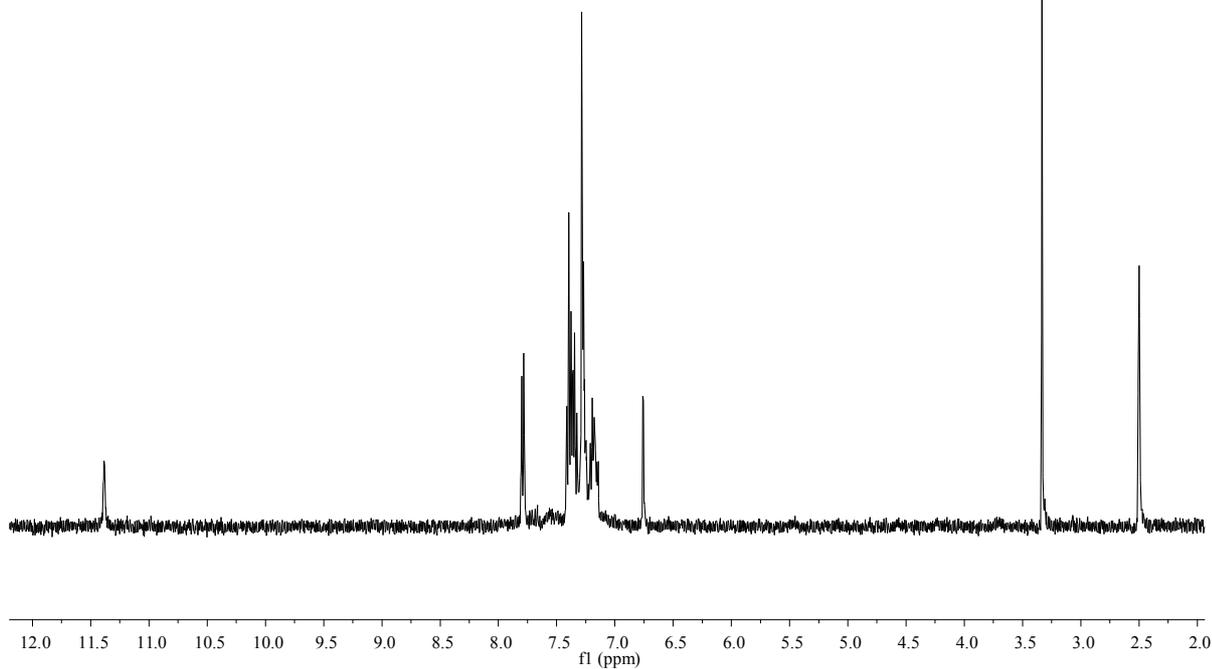
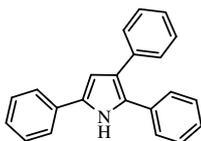
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): **47**



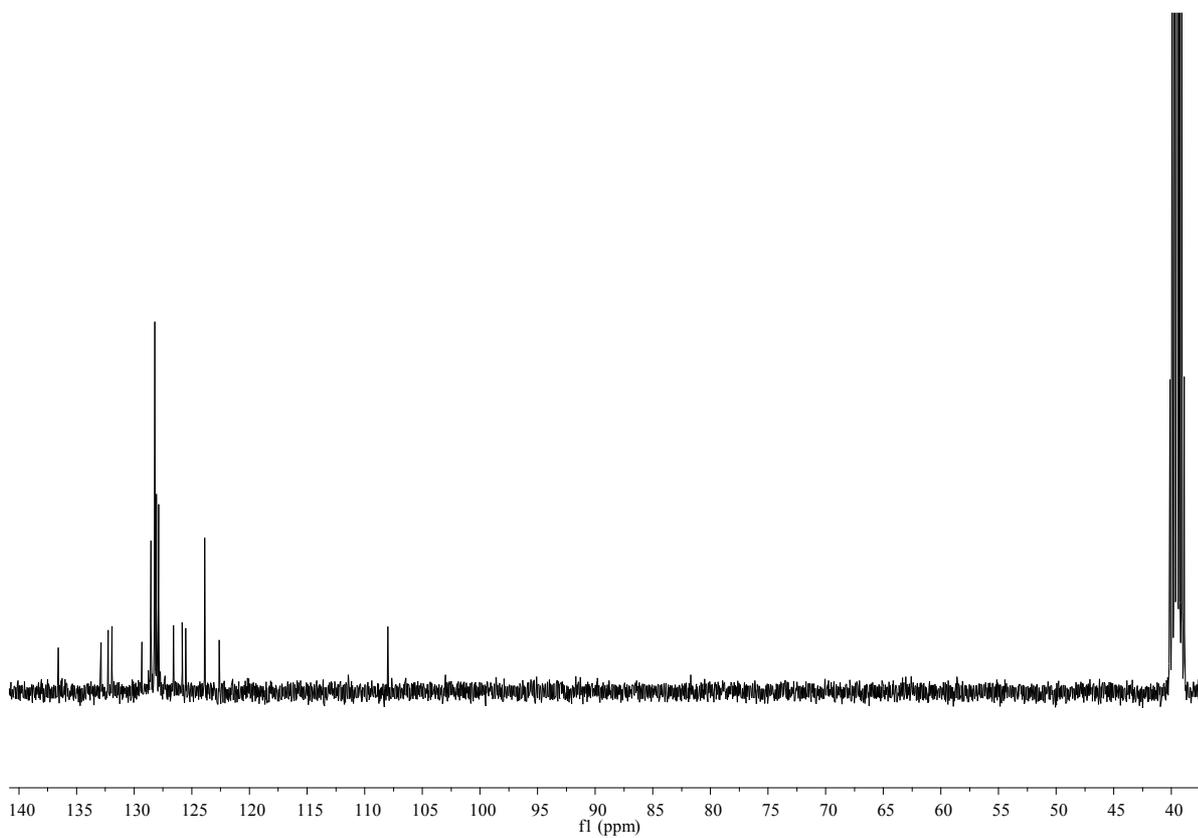
$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, DMSO-d_6): **47**

Spektren zu Kap. 5.4

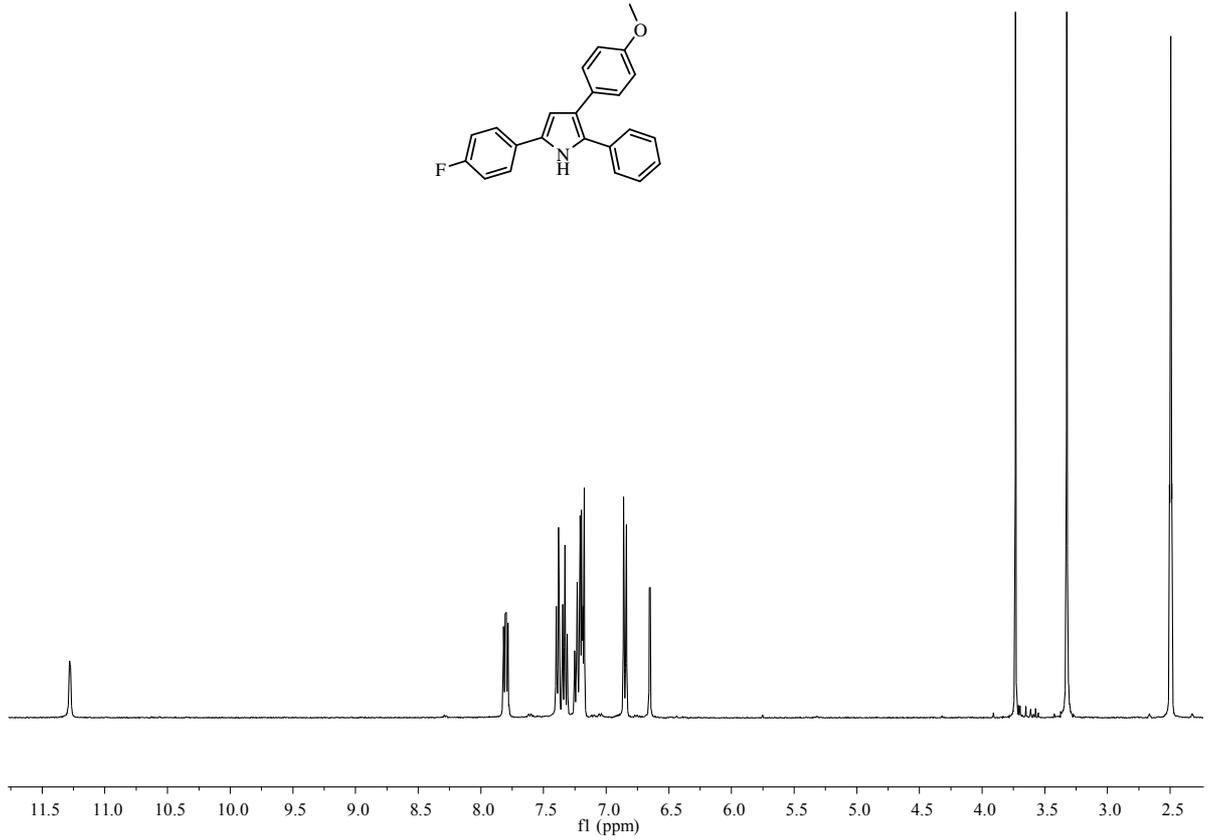
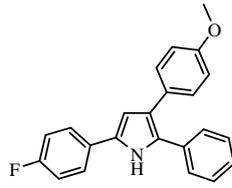
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): **60a** (Diastereomerenmischung) $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): **60a** (Diastereomerenmischung)



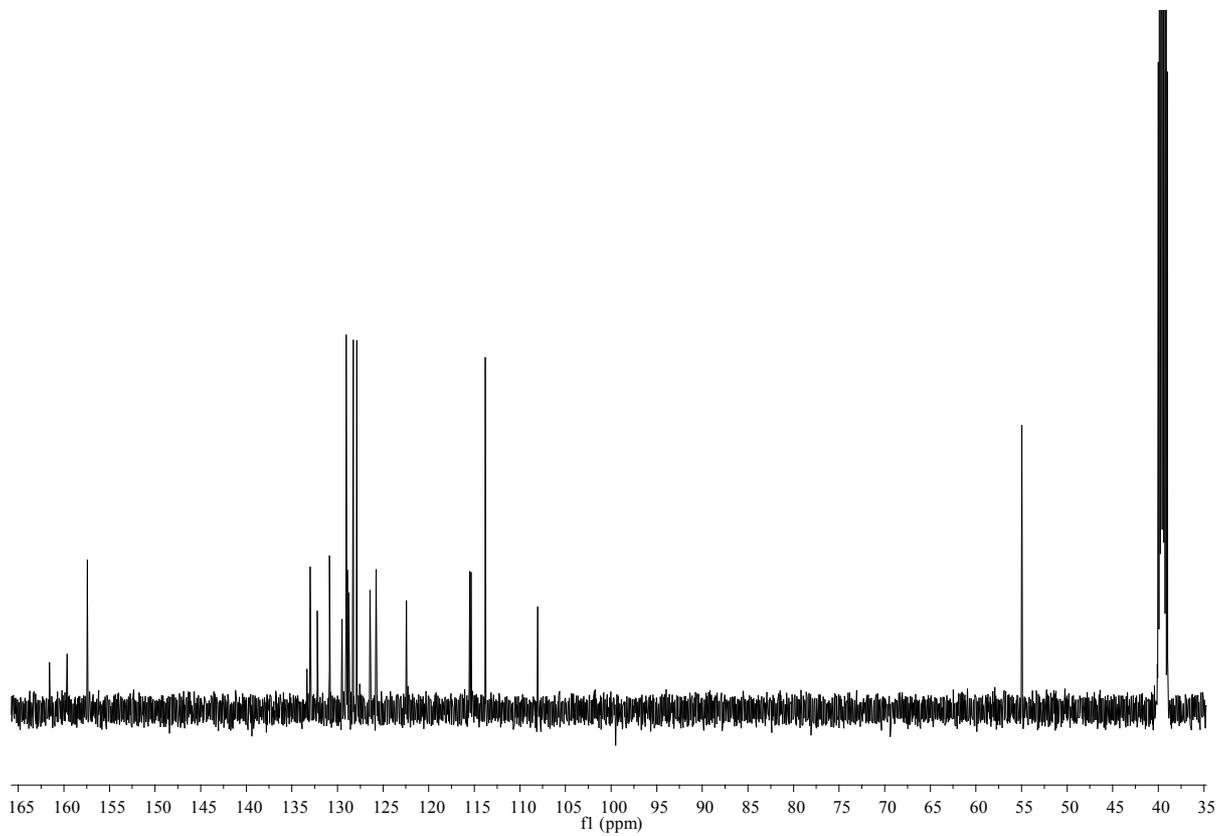
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): **61a**



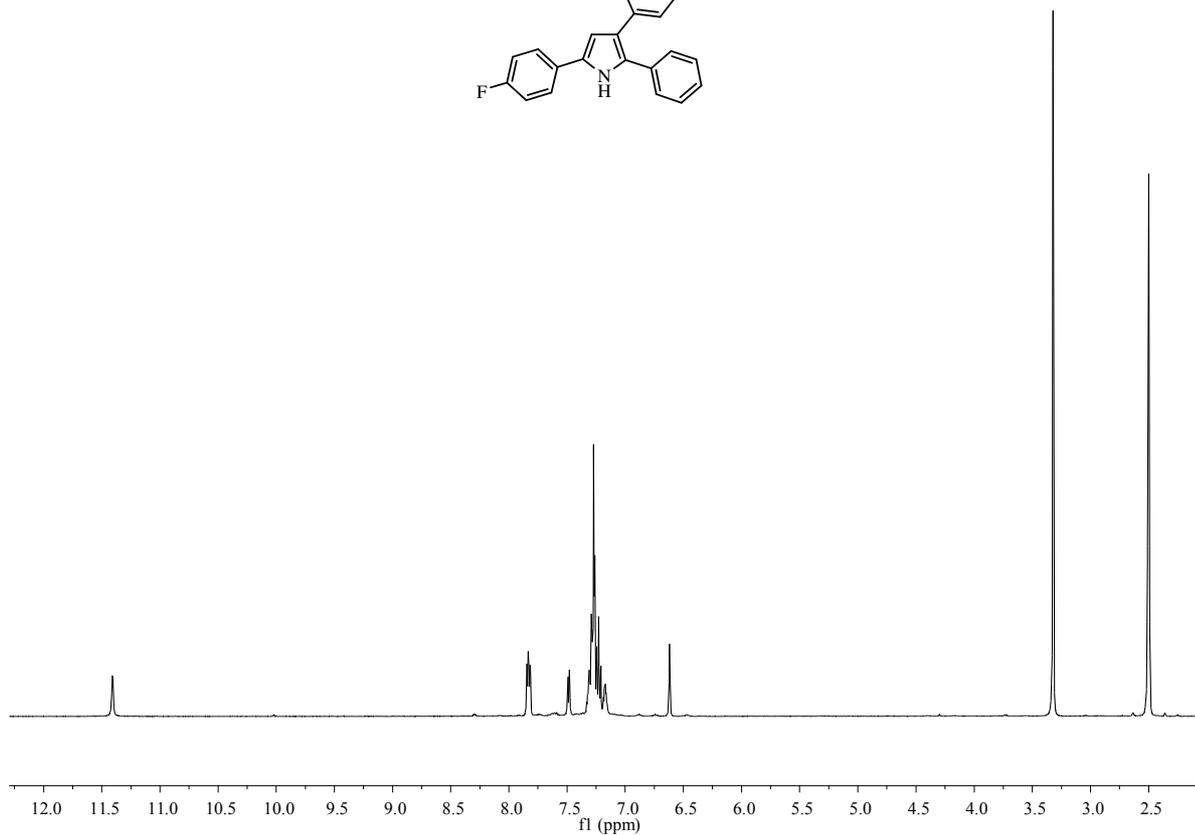
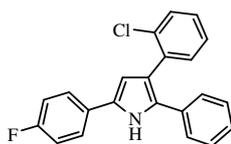
¹³C-NMR (100.6 MHz, DMSO-d₆): **61a**



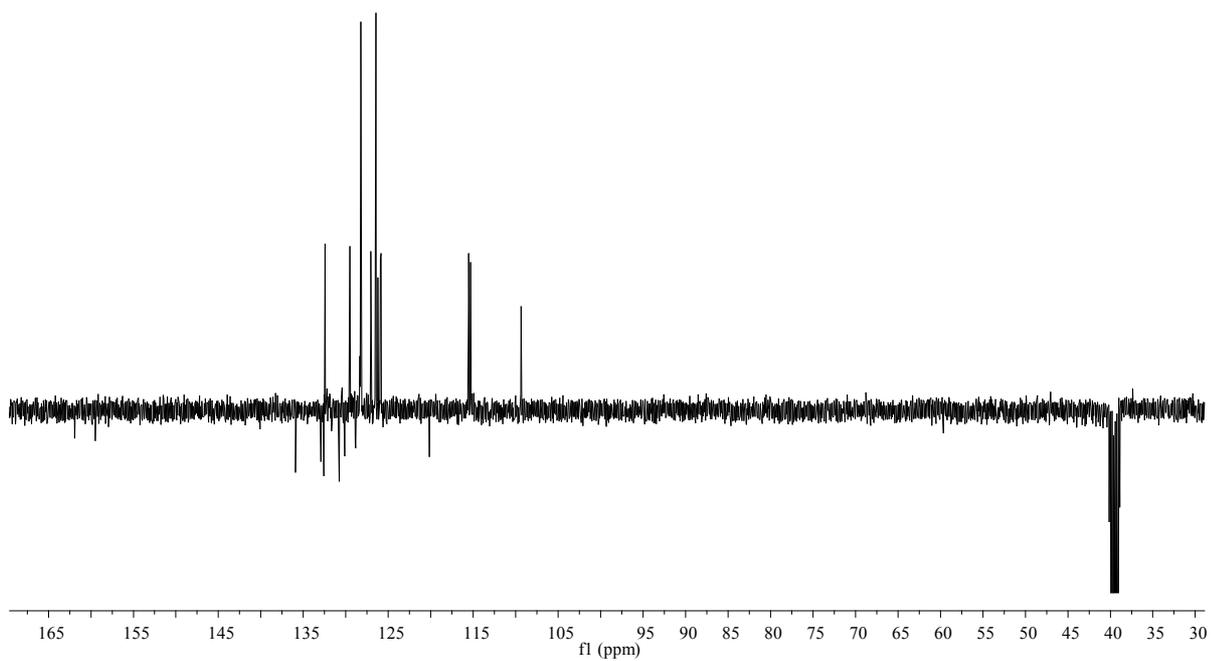
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): **61b**



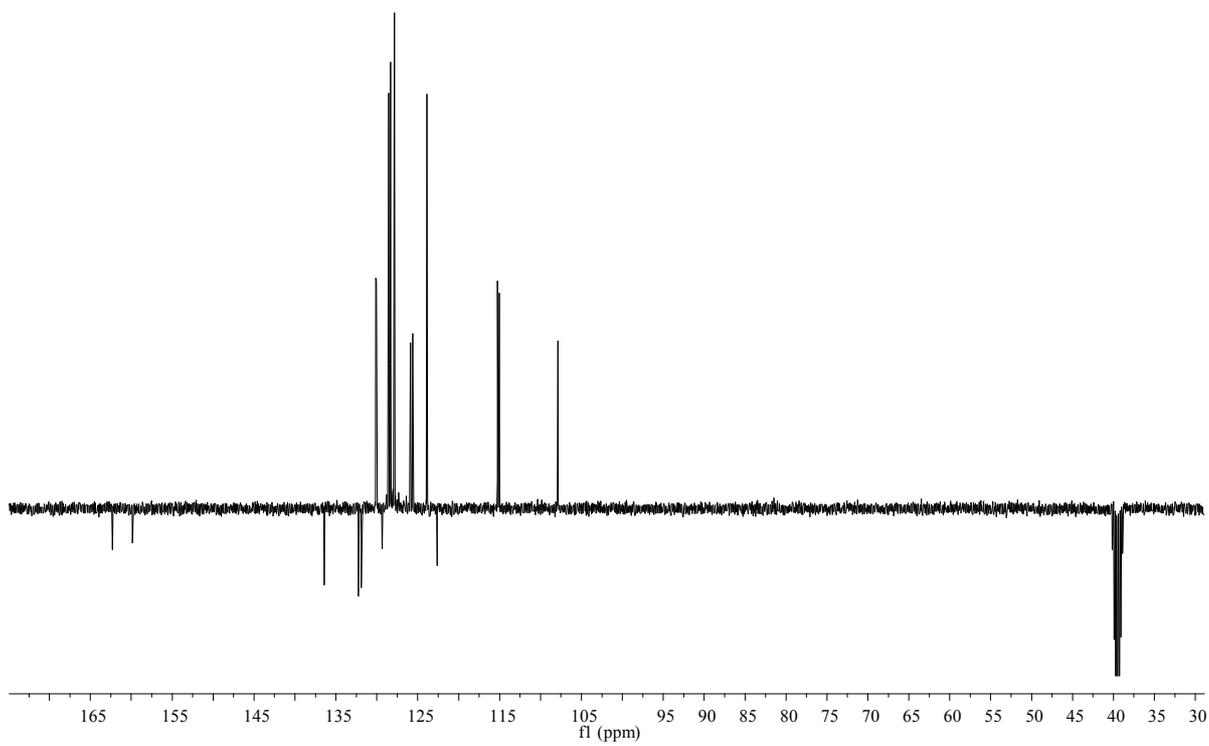
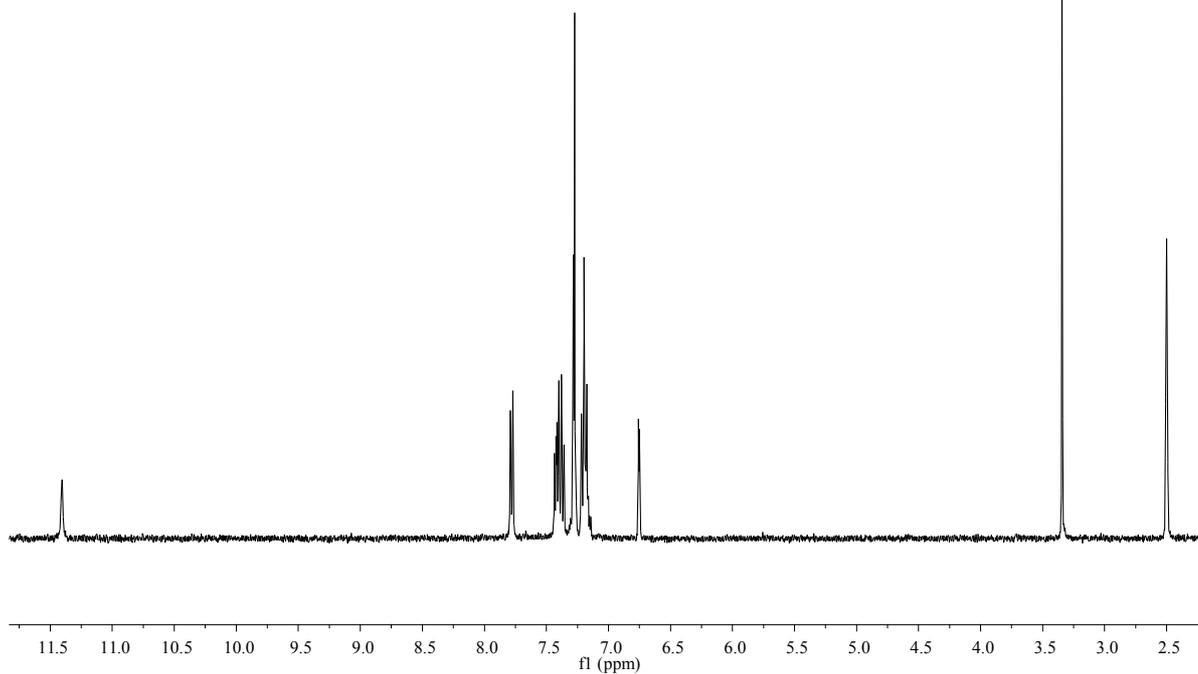
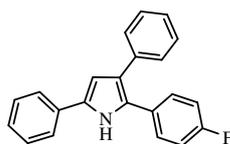
¹³C-NMR (125.8 MHz, DMSO-d₆): **61b**

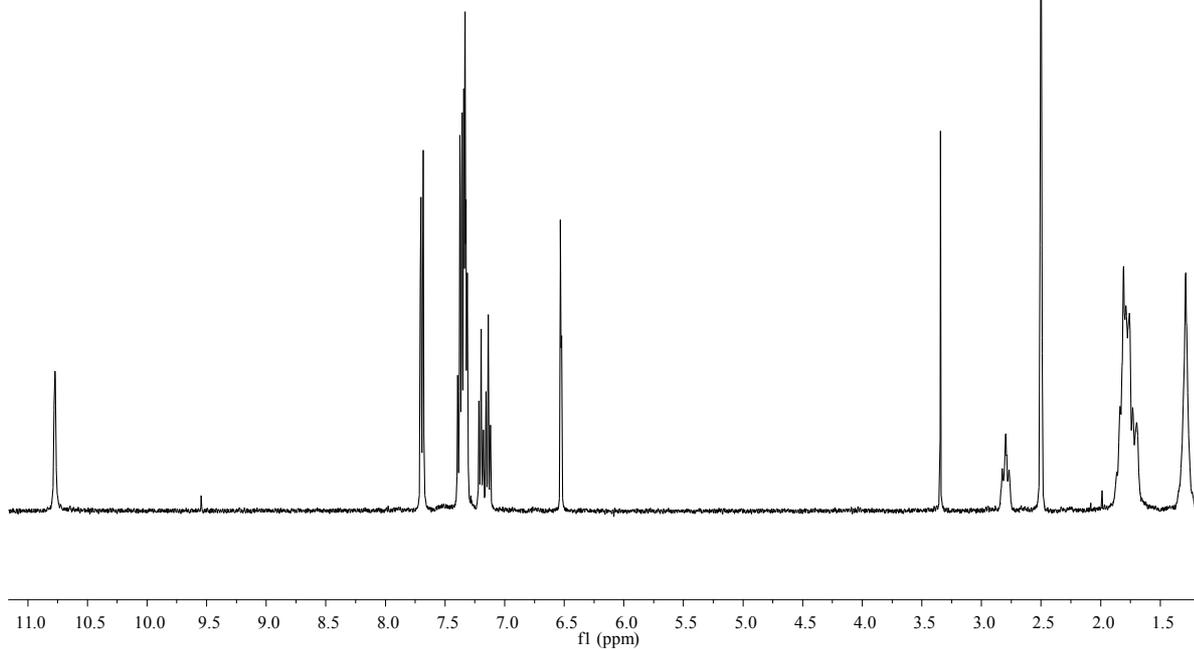
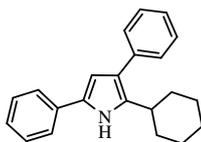


$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): **61c**

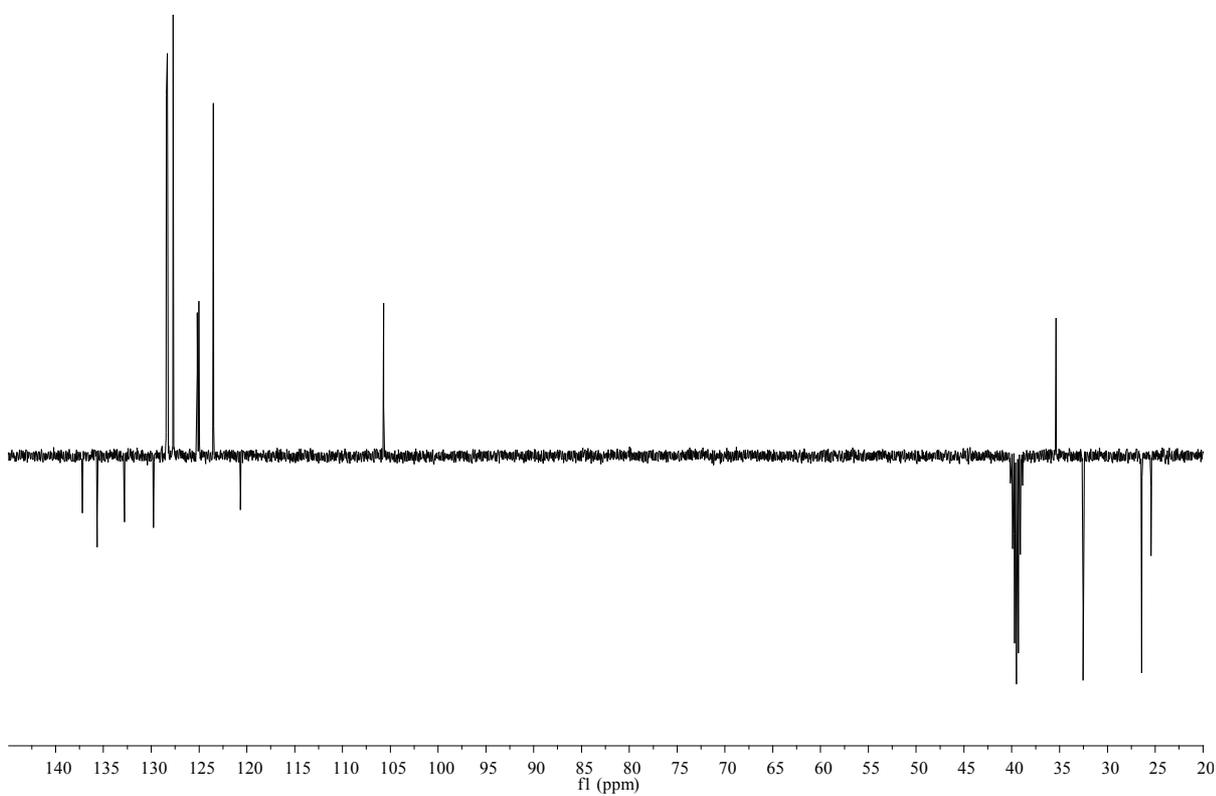


PENDANT (100.6 MHz, DMSO-d_6): **61c**

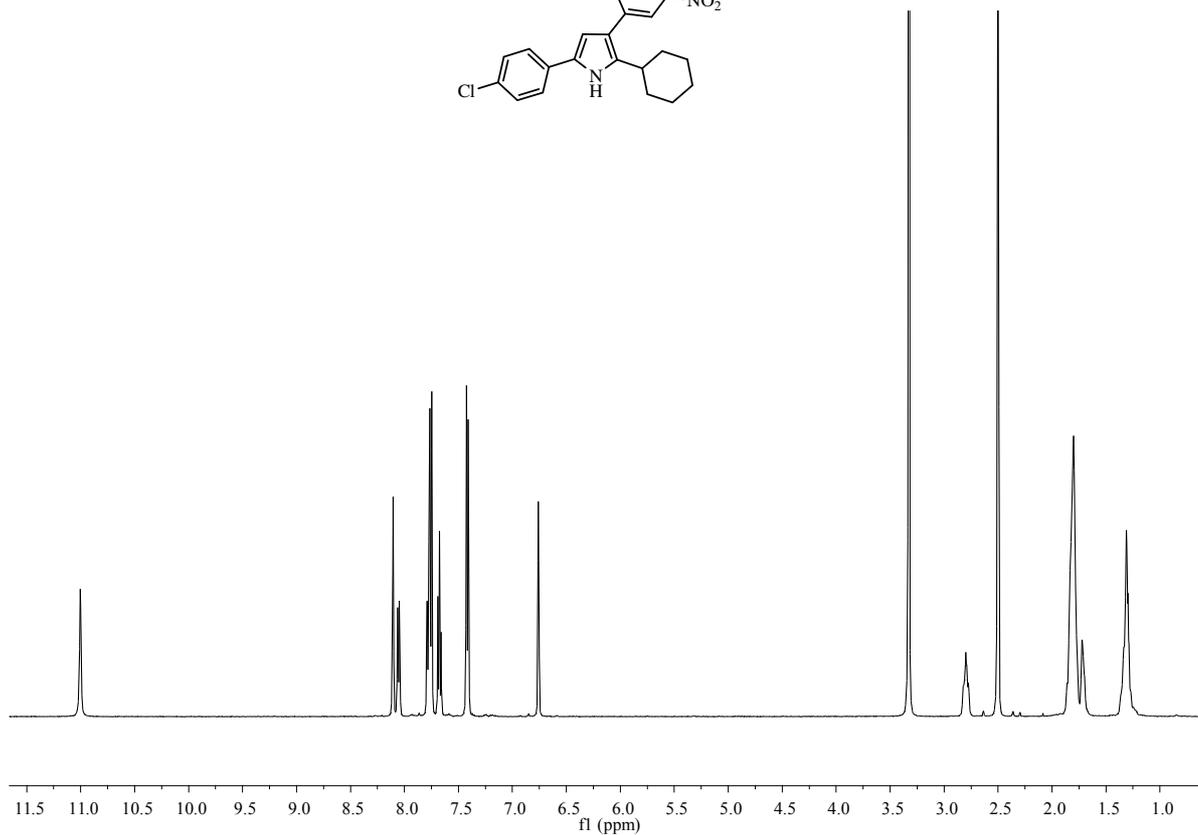
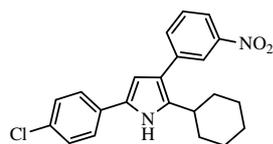




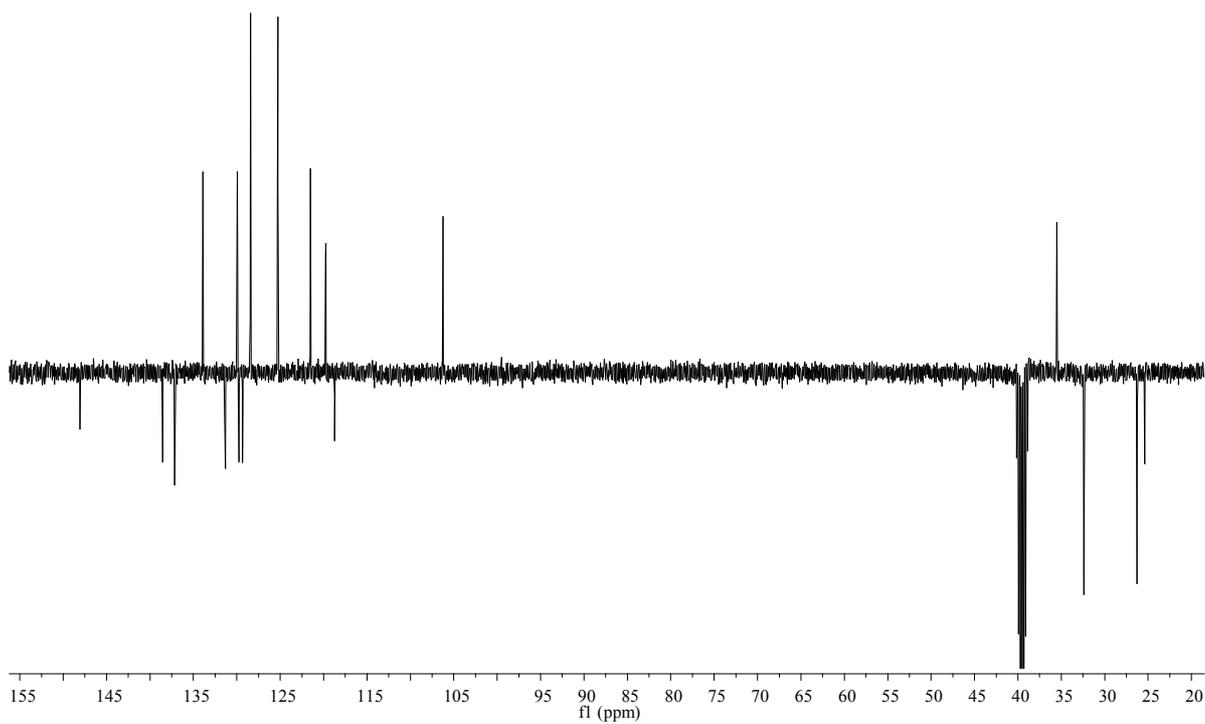
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): **61e**



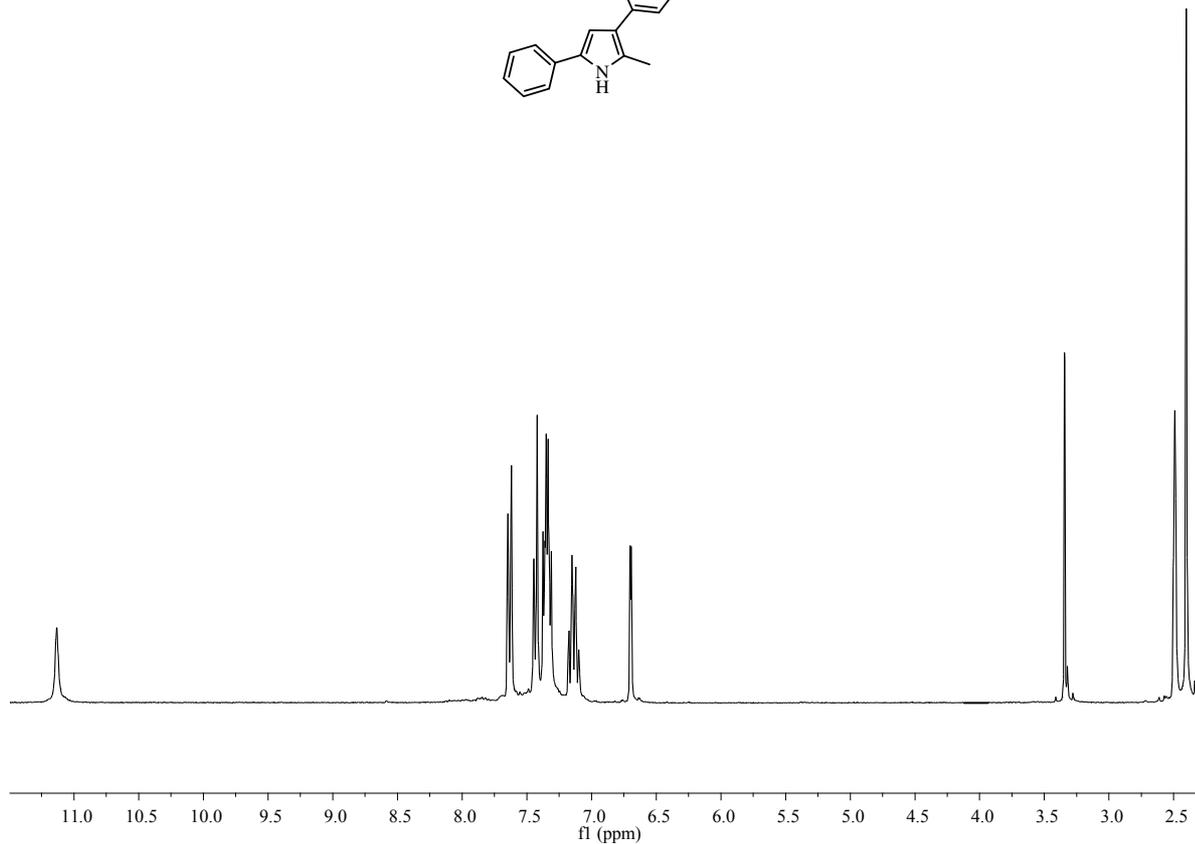
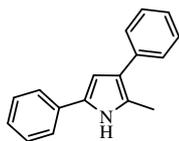
PENDANT (100.6 MHz, DMSO-d_6): **61e**



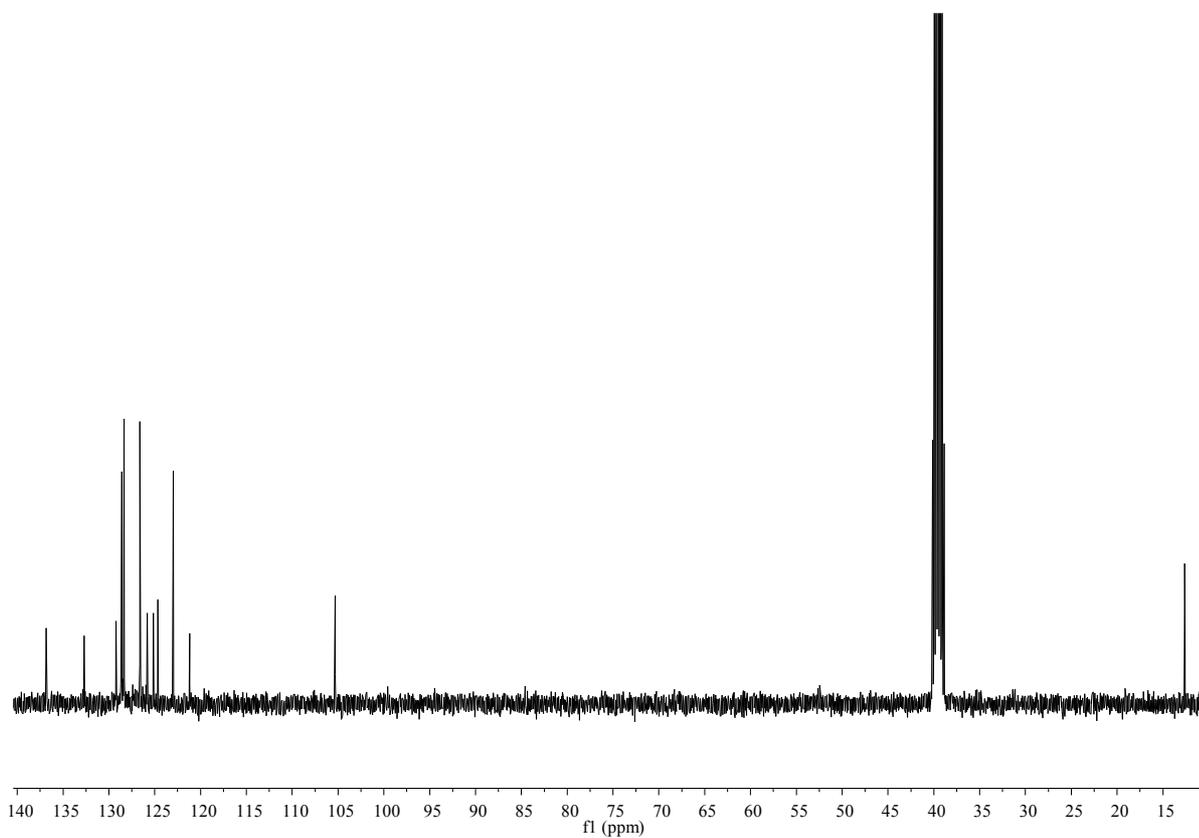
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): **61f**



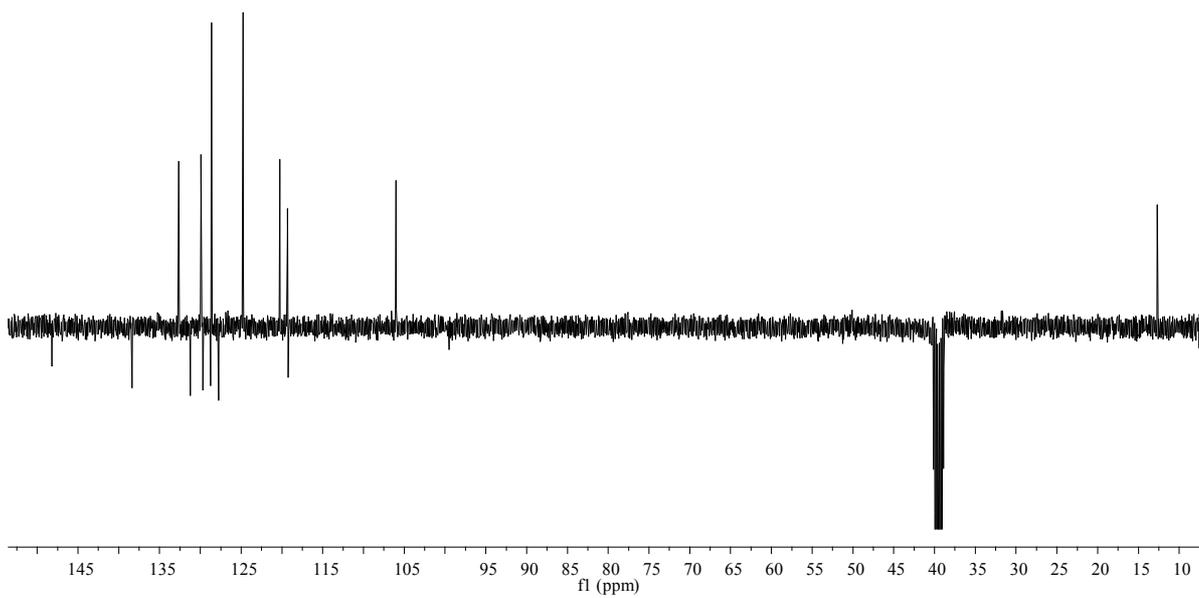
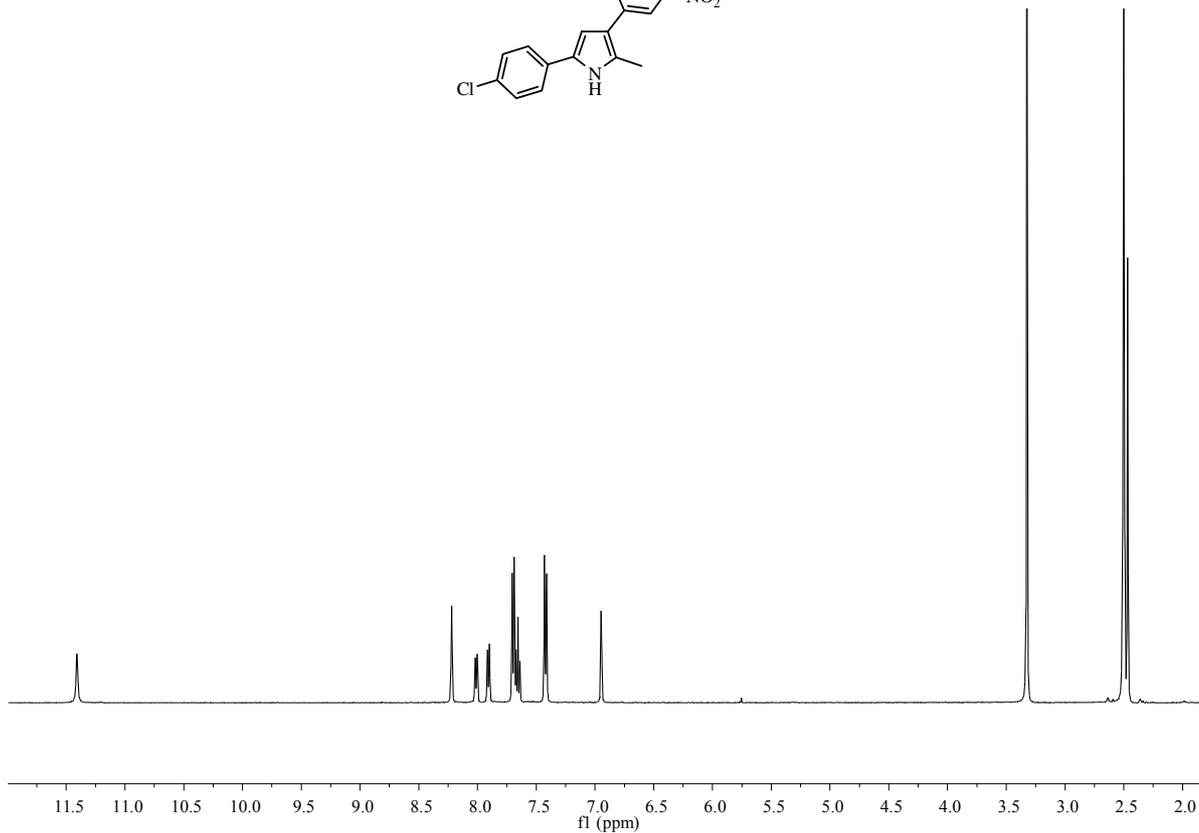
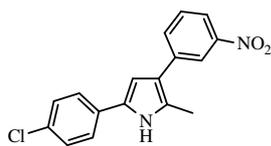
PENDANT (100.6 MHz, DMSO-d_6): **61f**

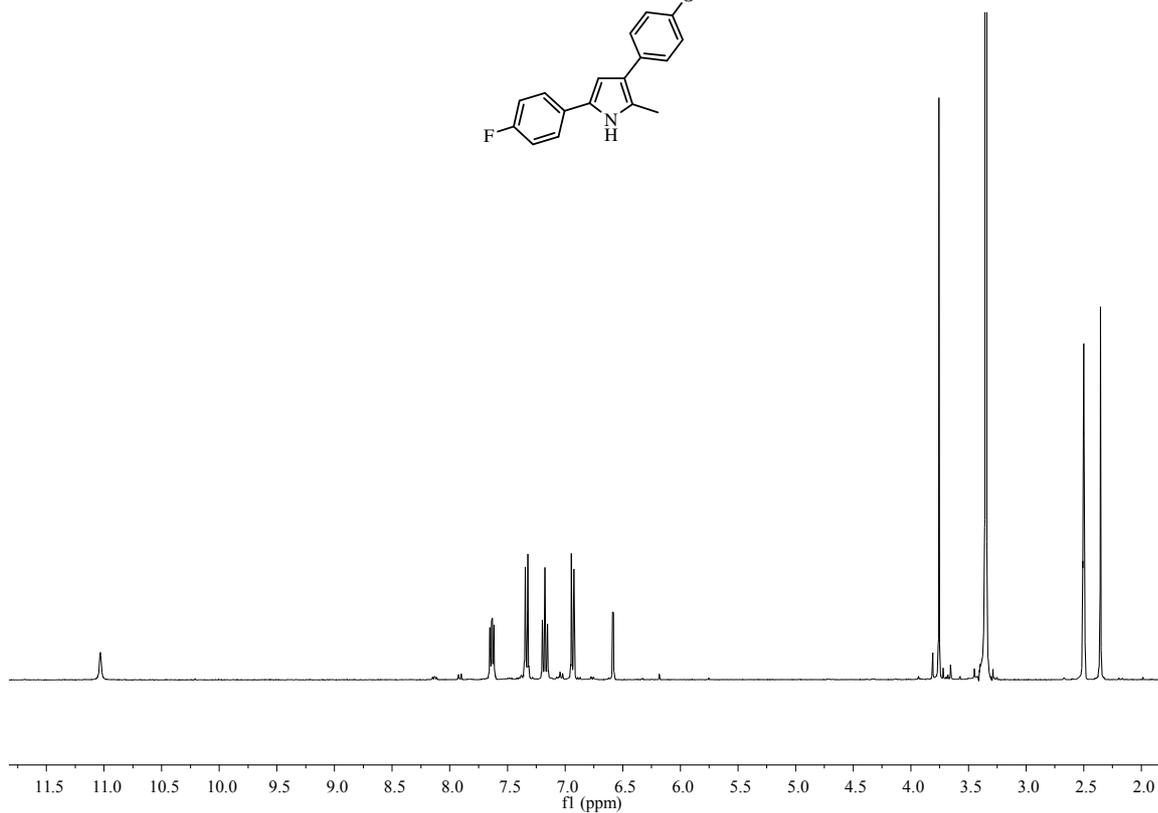
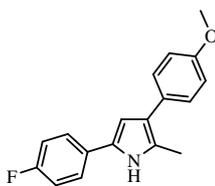


$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): **61g**

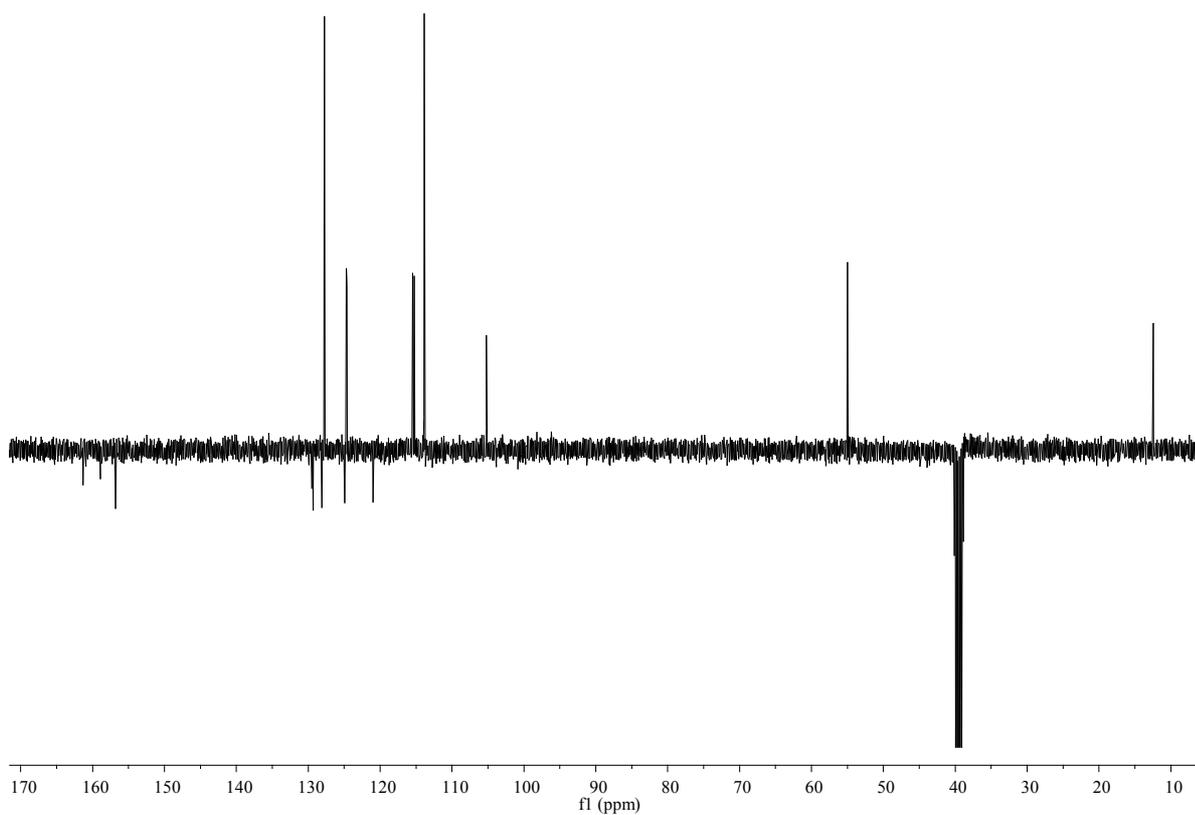


$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, DMSO-d_6): **61g**

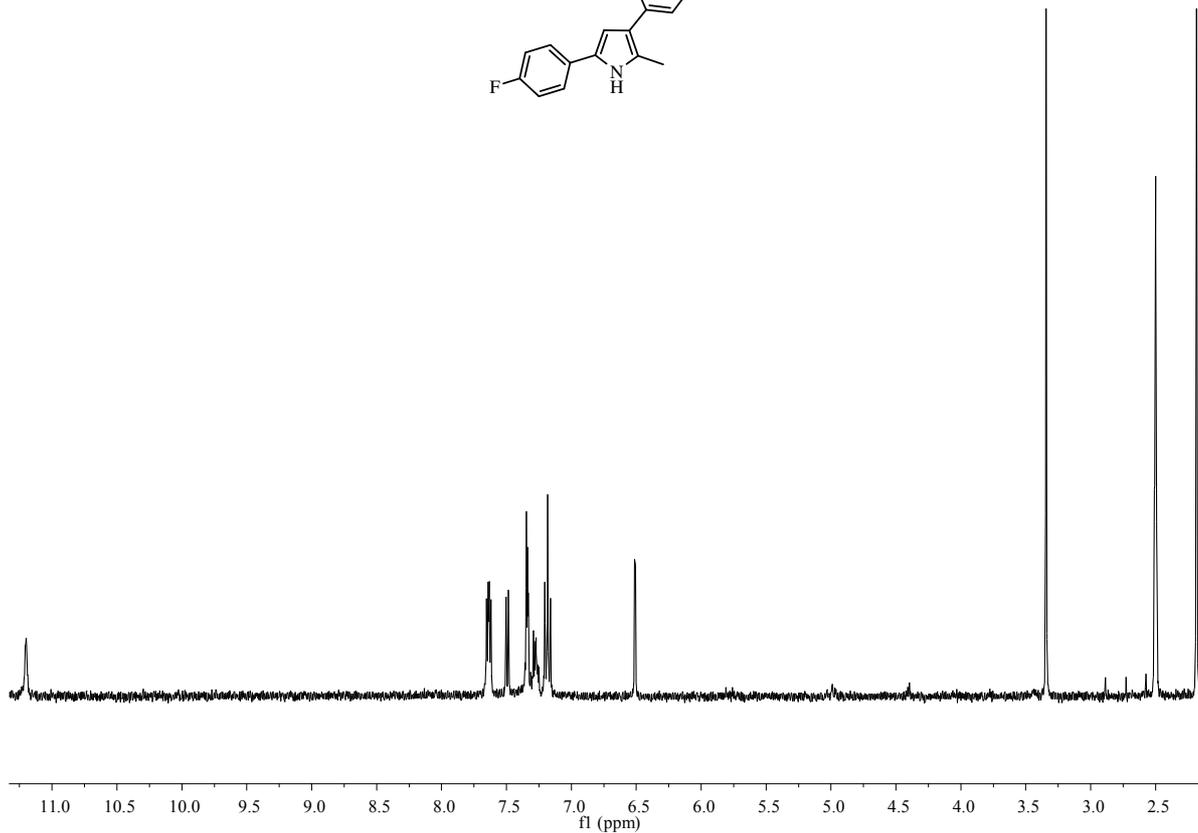
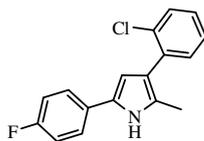




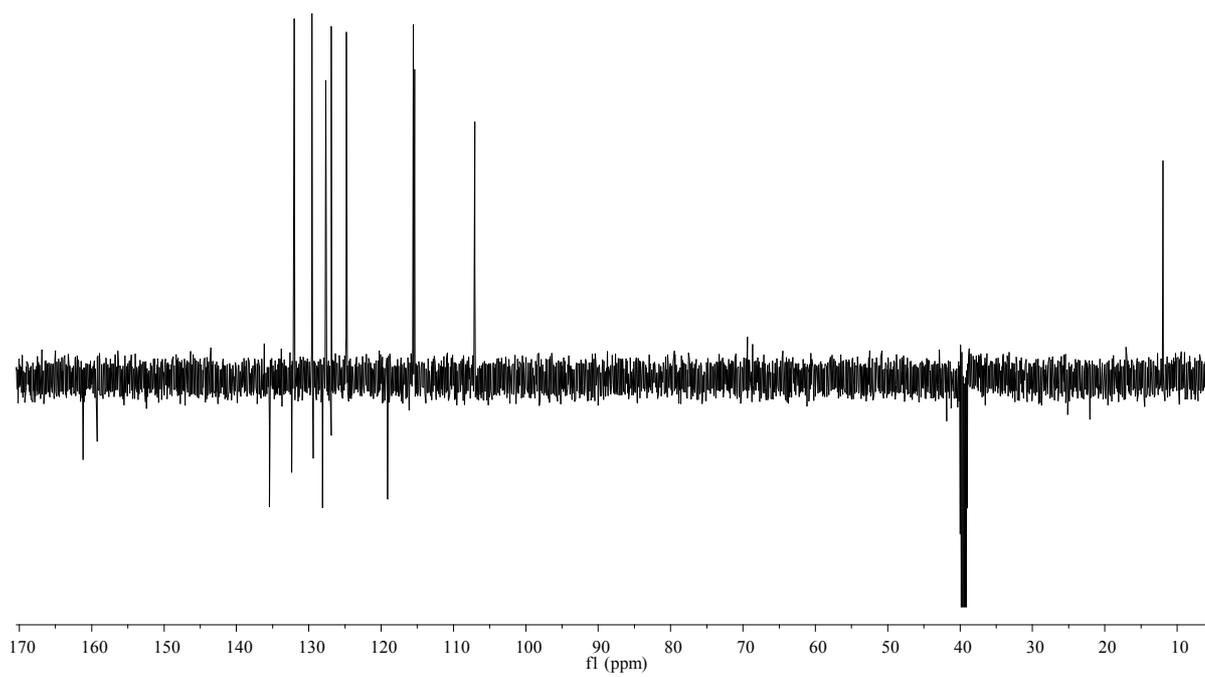
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): **61i**



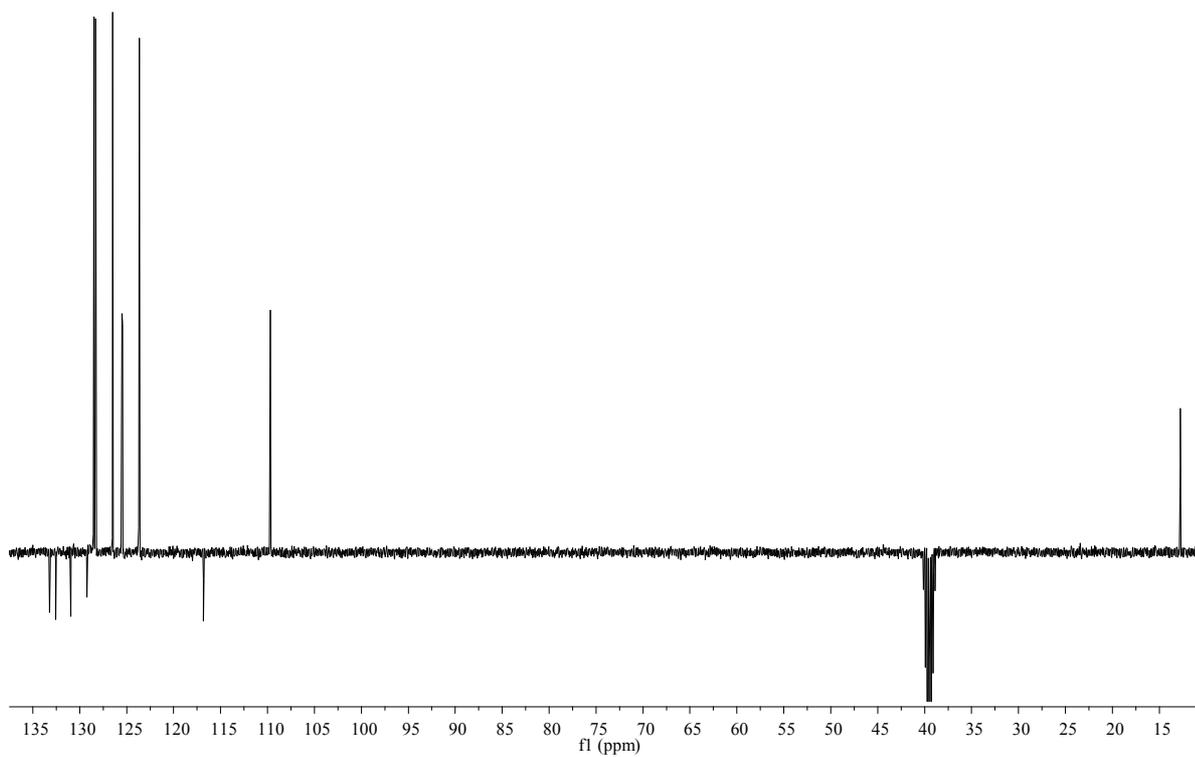
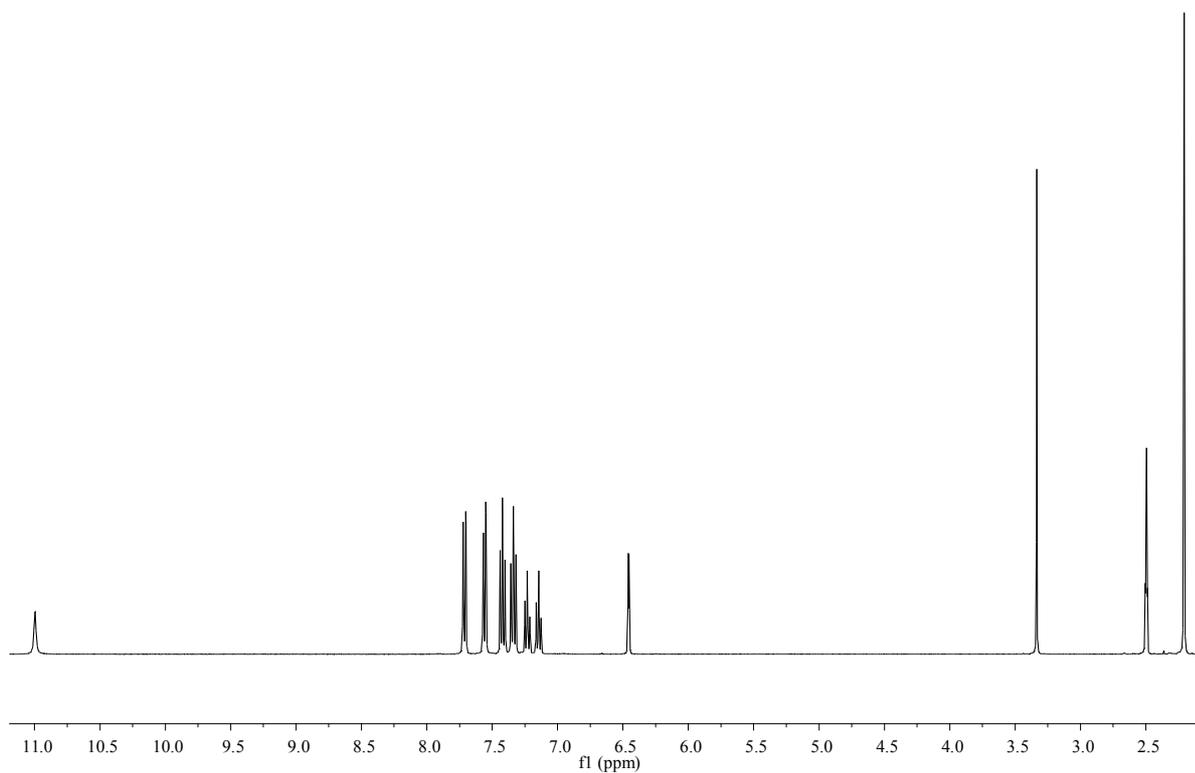
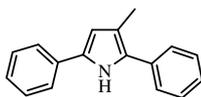
PENDANT (100.6 MHz, DMSO-d_6): **61i**

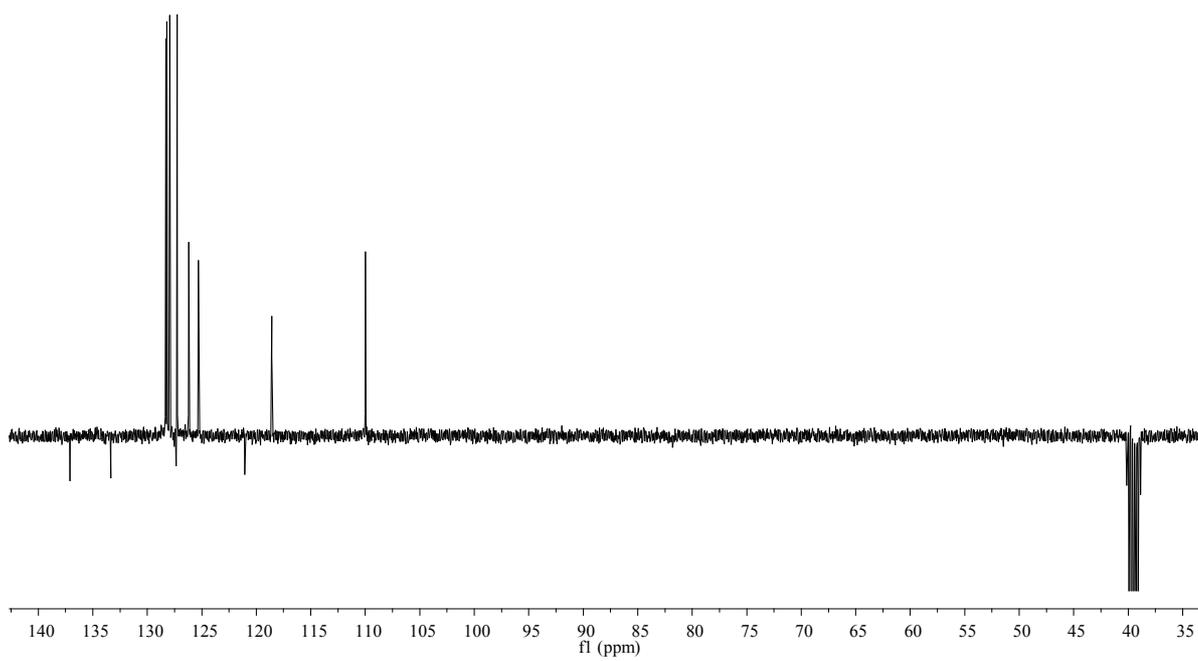
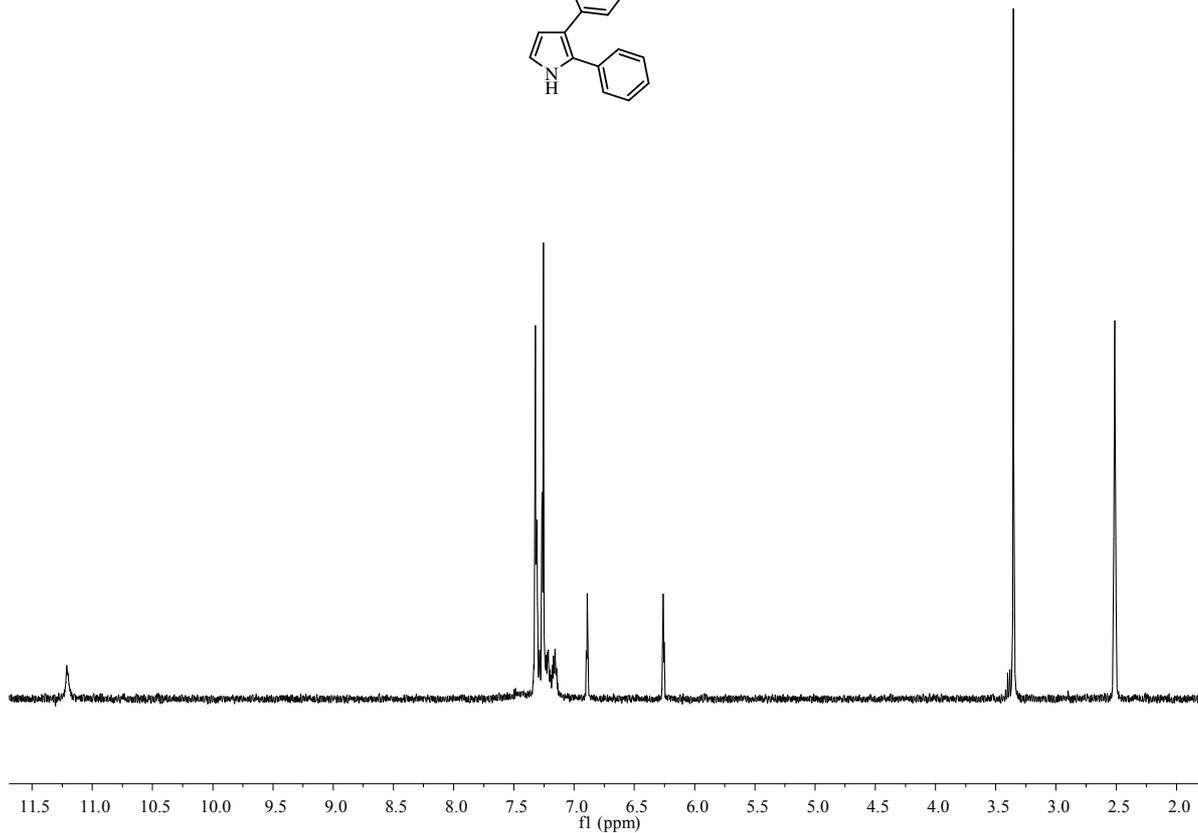
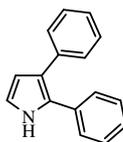


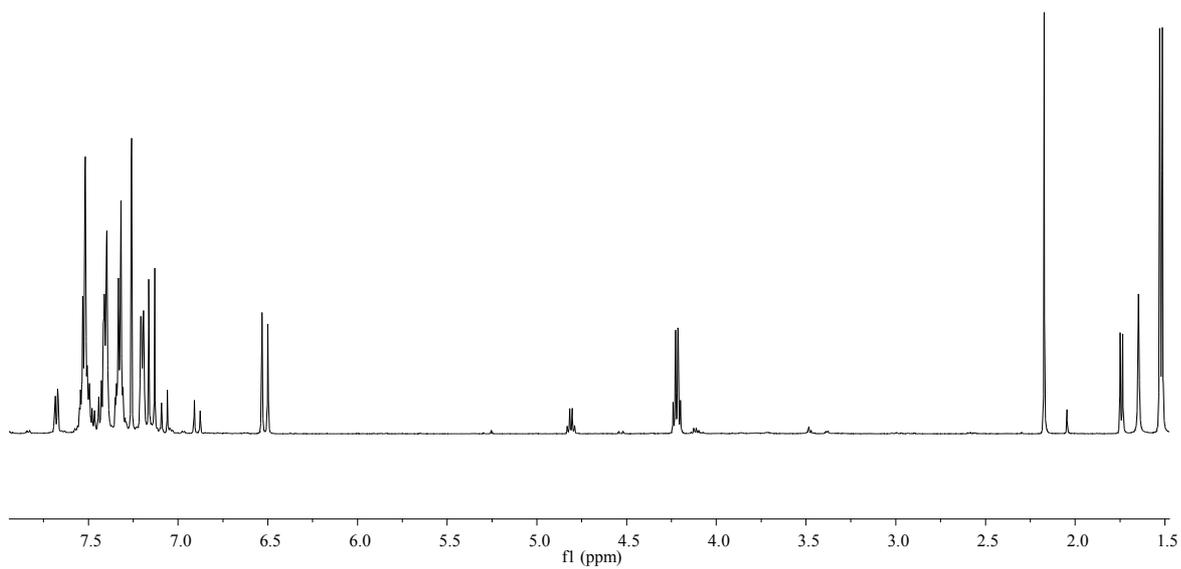
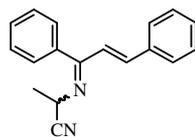
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): **61j**



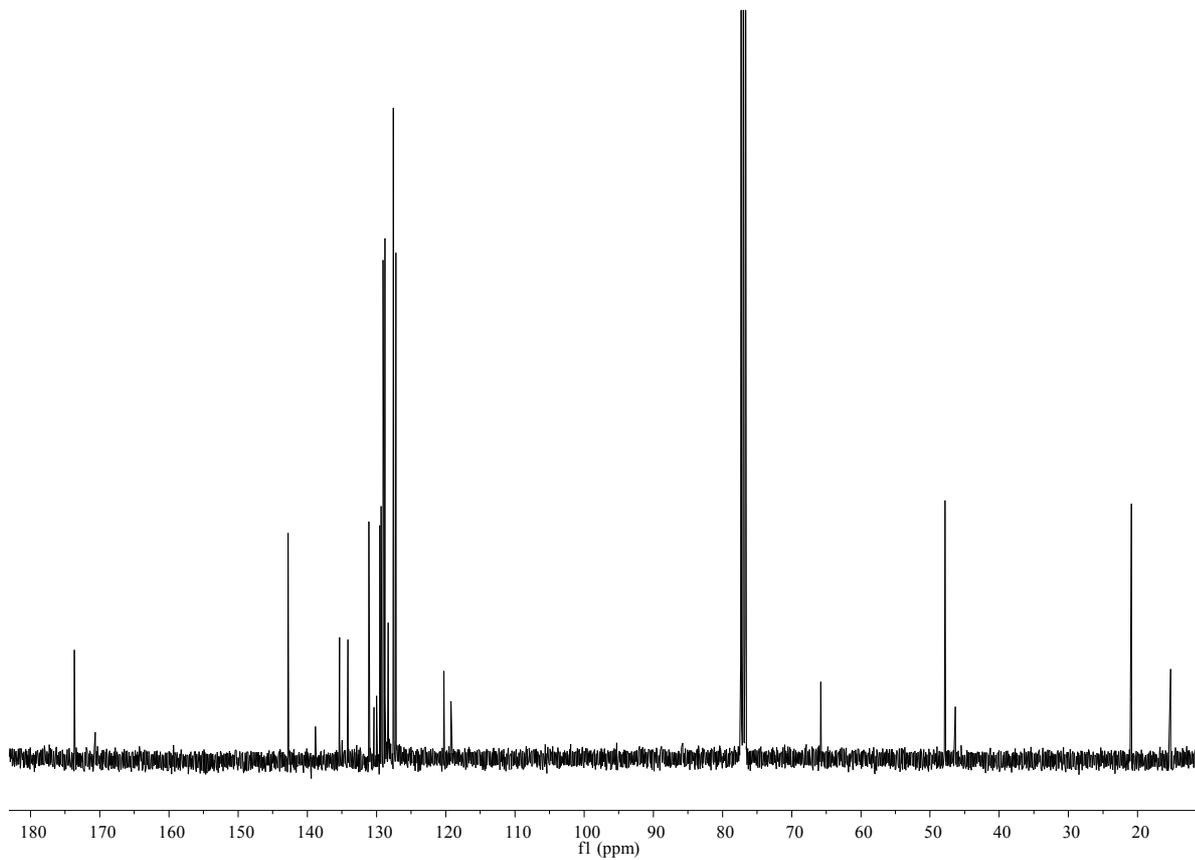
PENDANT (125.8 MHz, DMSO-d_6): **61j**





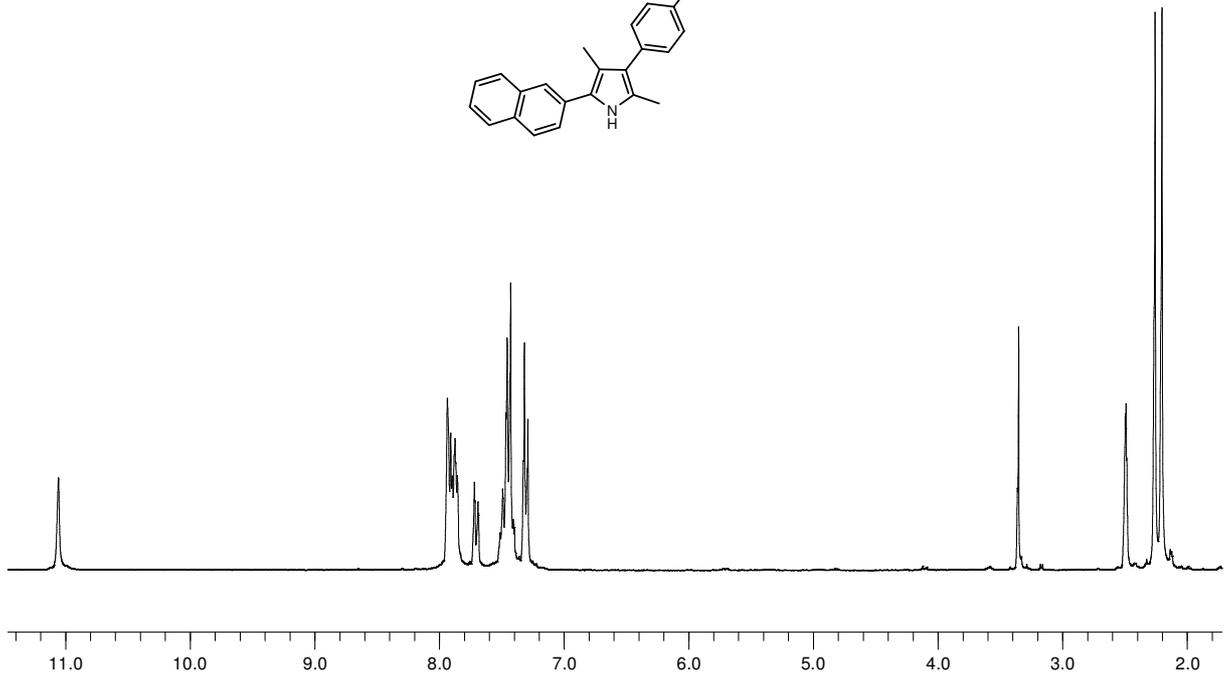
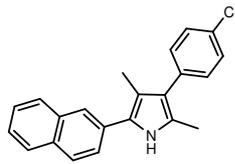
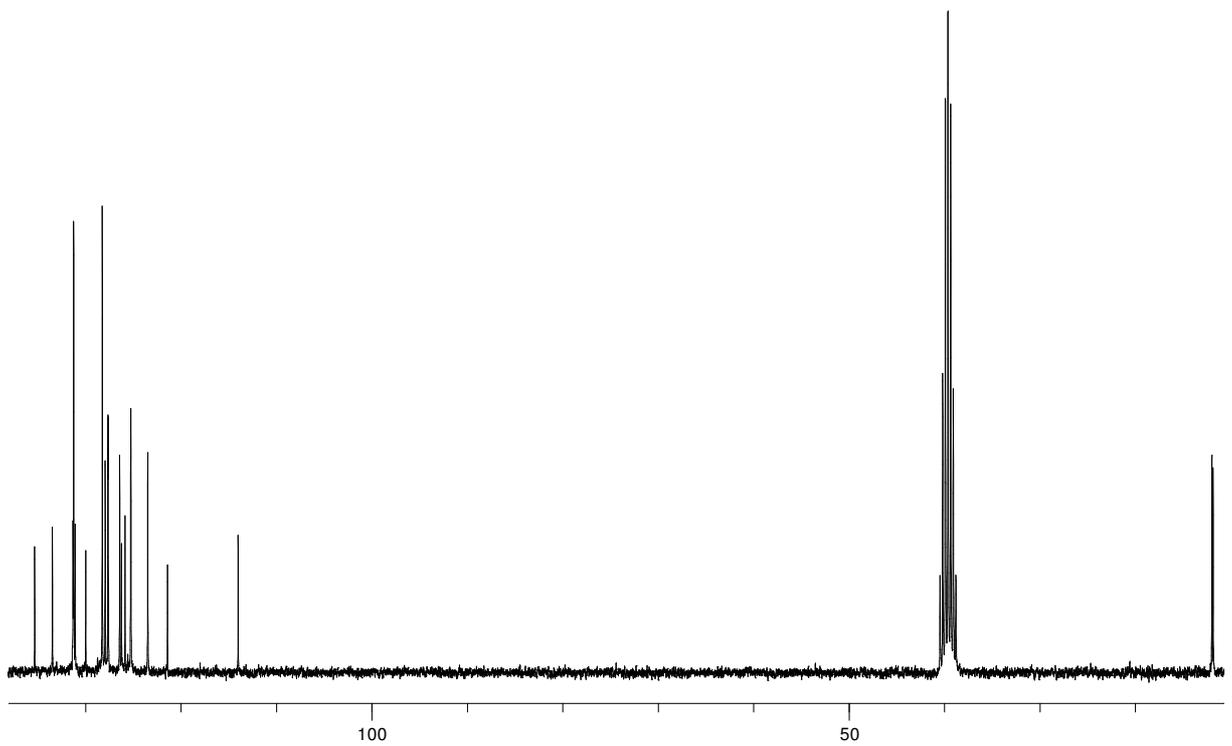


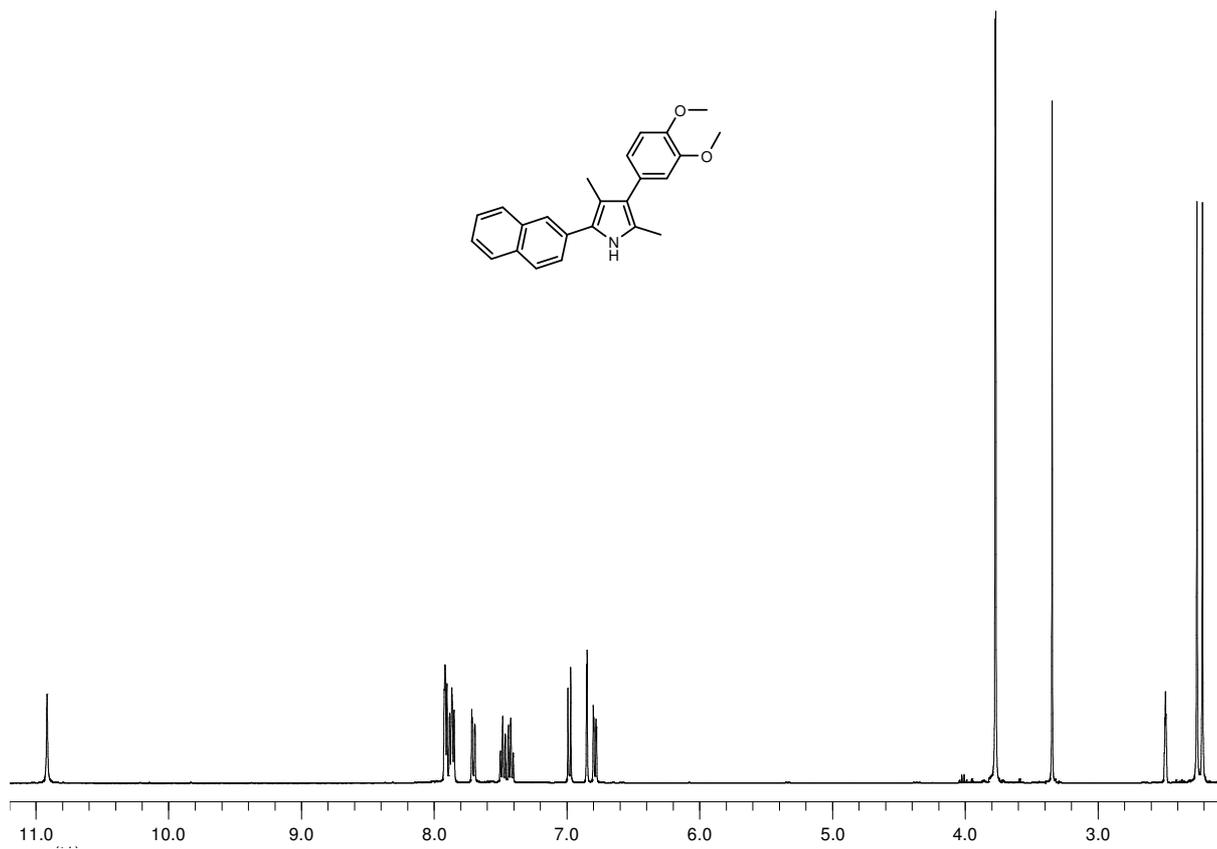
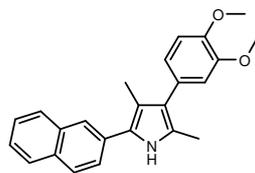
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): **64g** (Diastereomerengemisch)



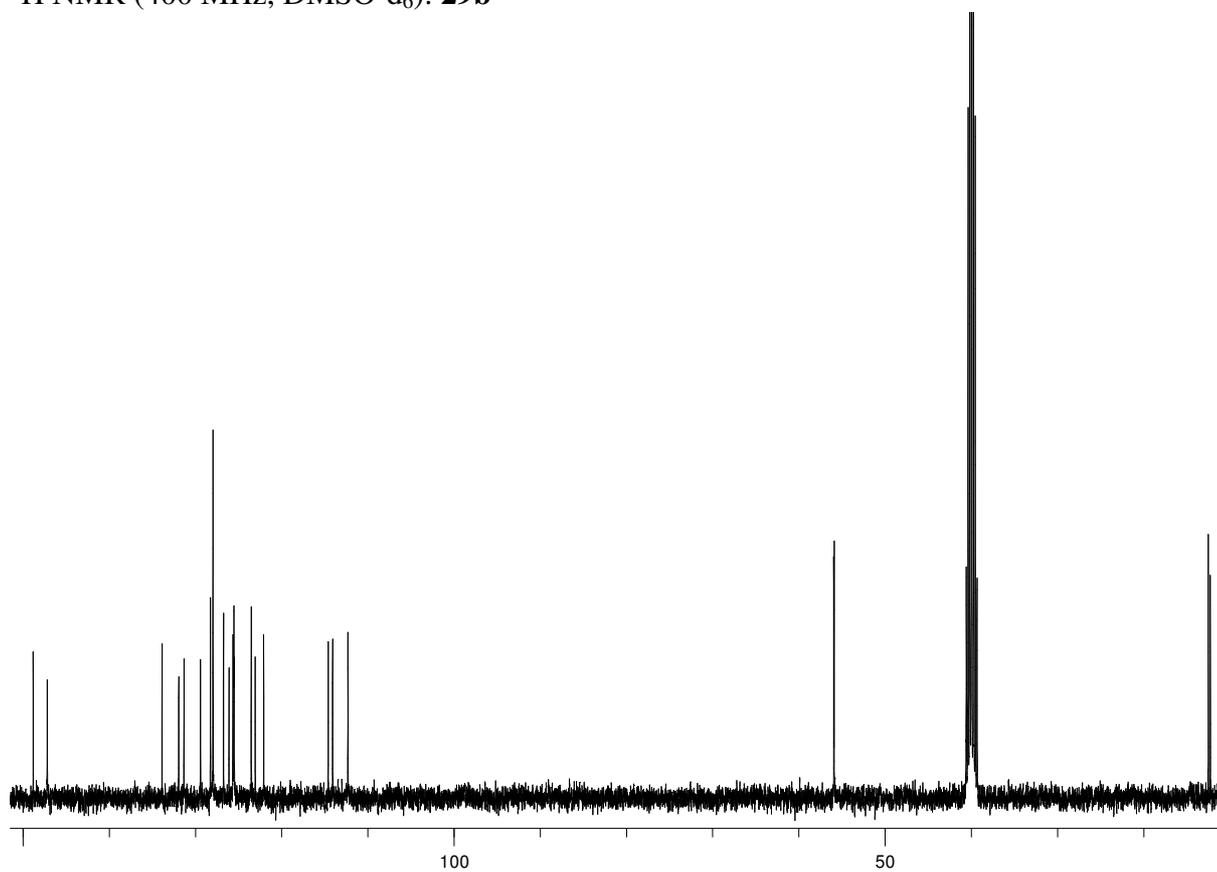
¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): **64g** (Diastereomerengemisch)

Spektren zu Kap. 5.5

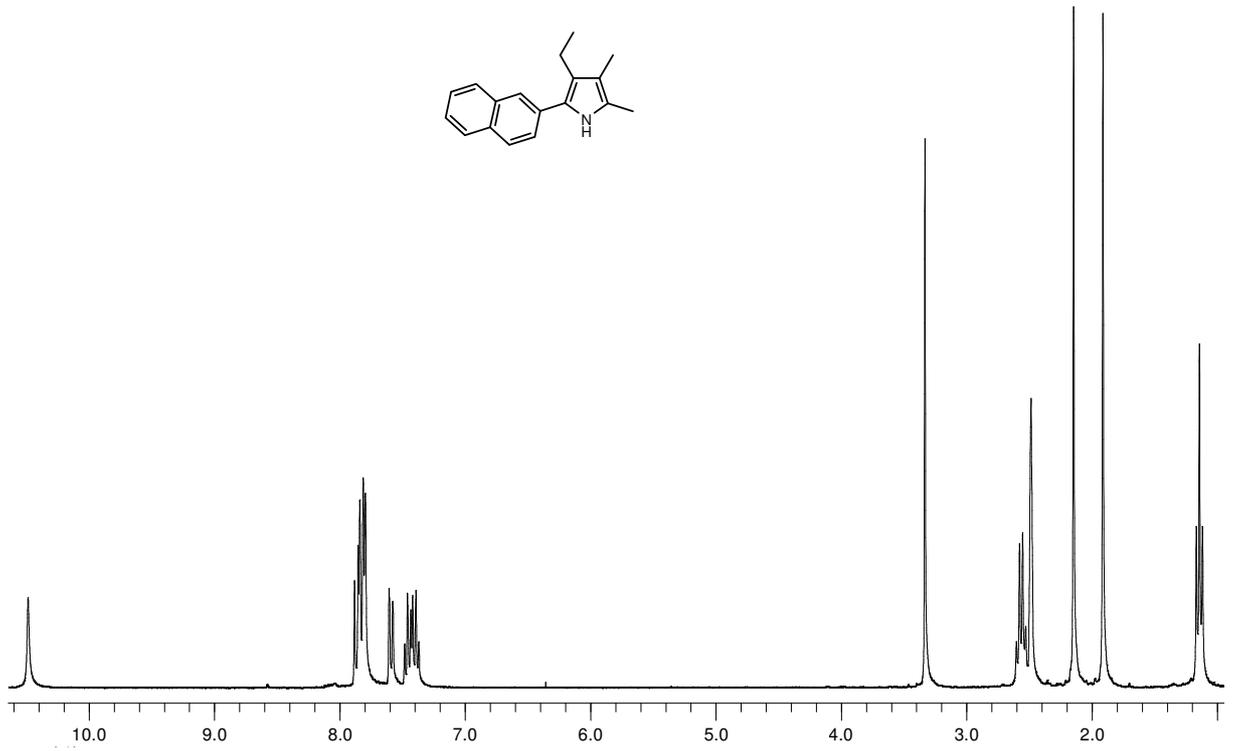
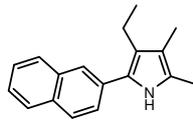
 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): **29a** ^{13}C NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6): **29a**



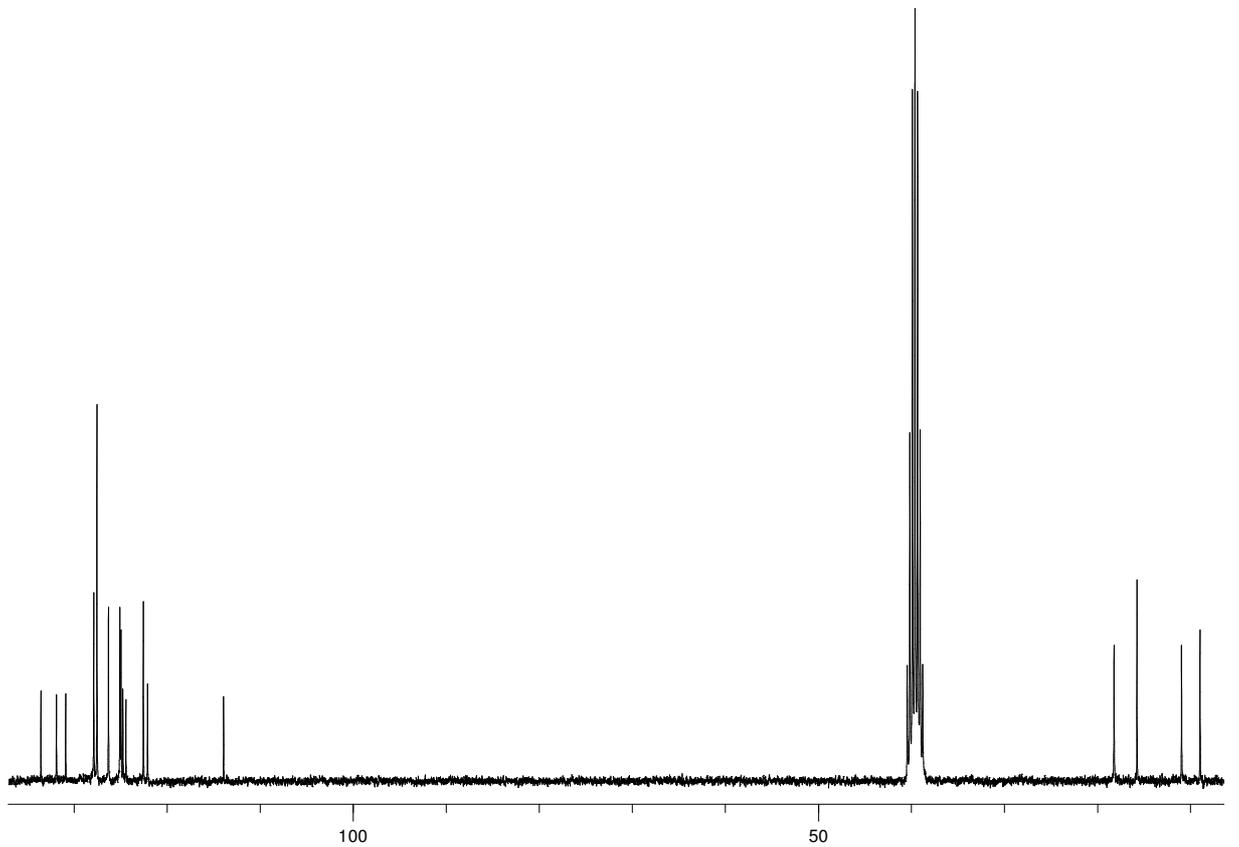
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): **29b**



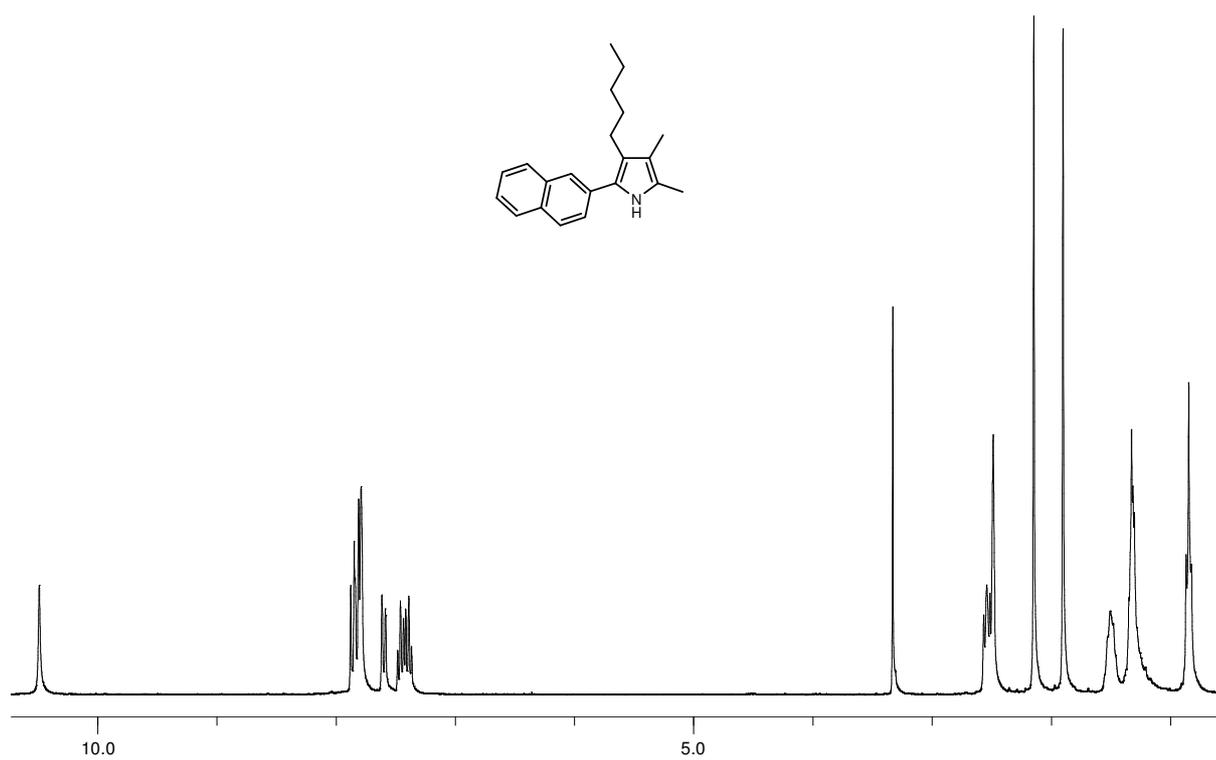
^{13}C NMR (100.7 MHz, DMSO- d_6): **29b**



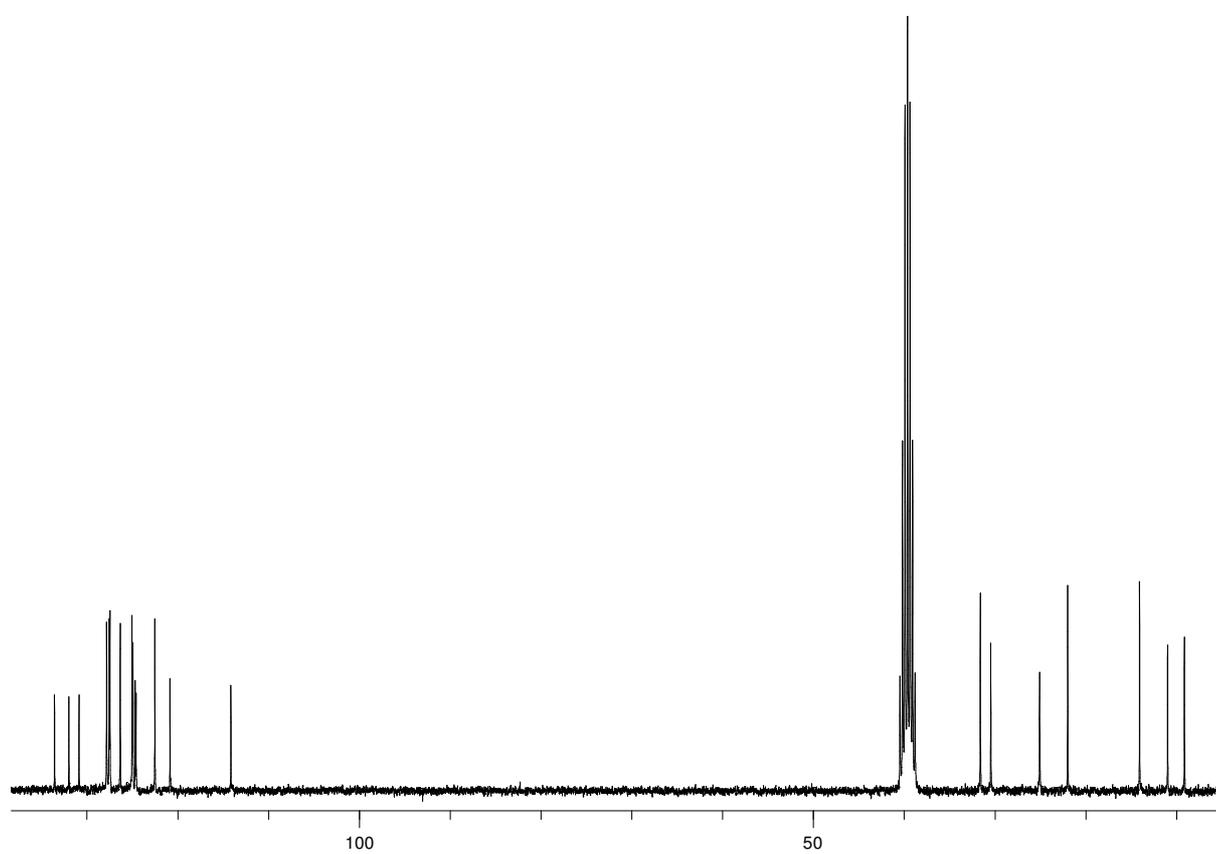
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): **29c**



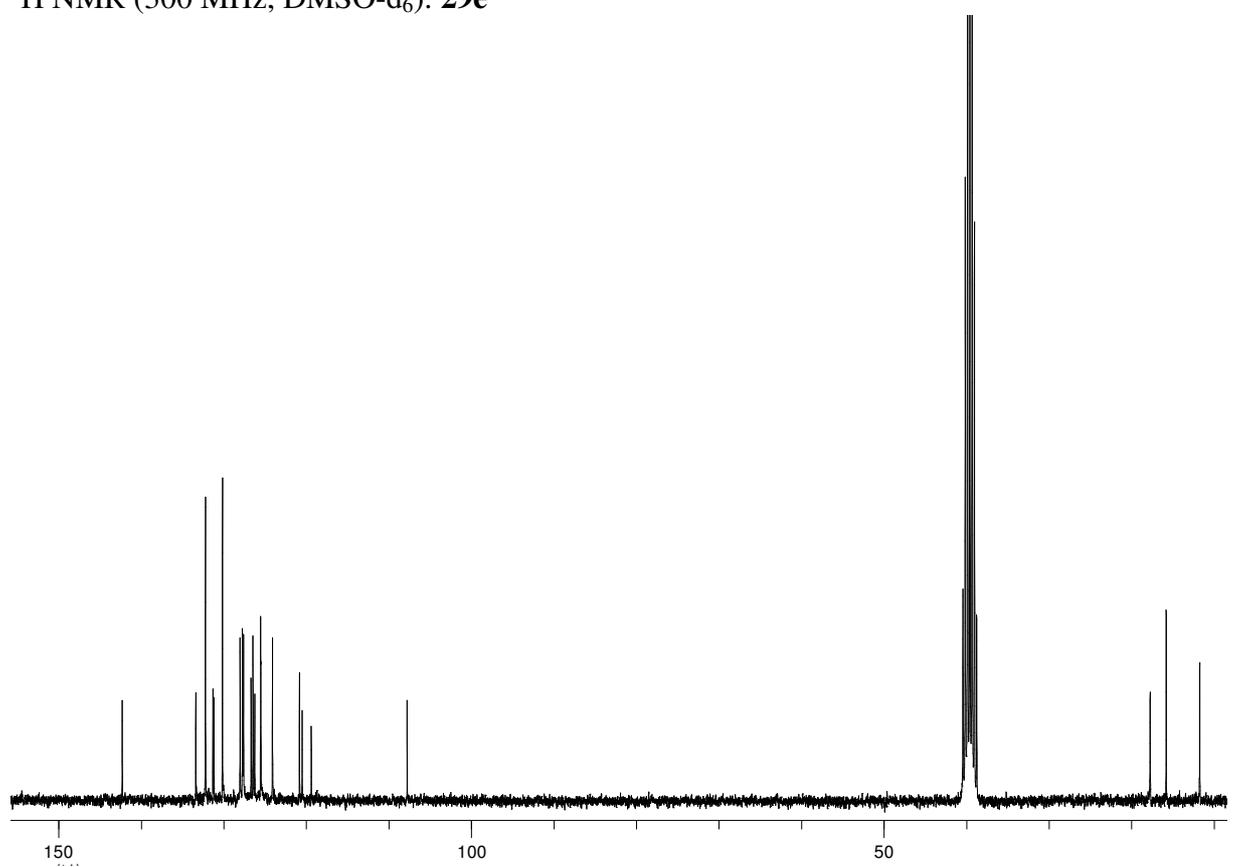
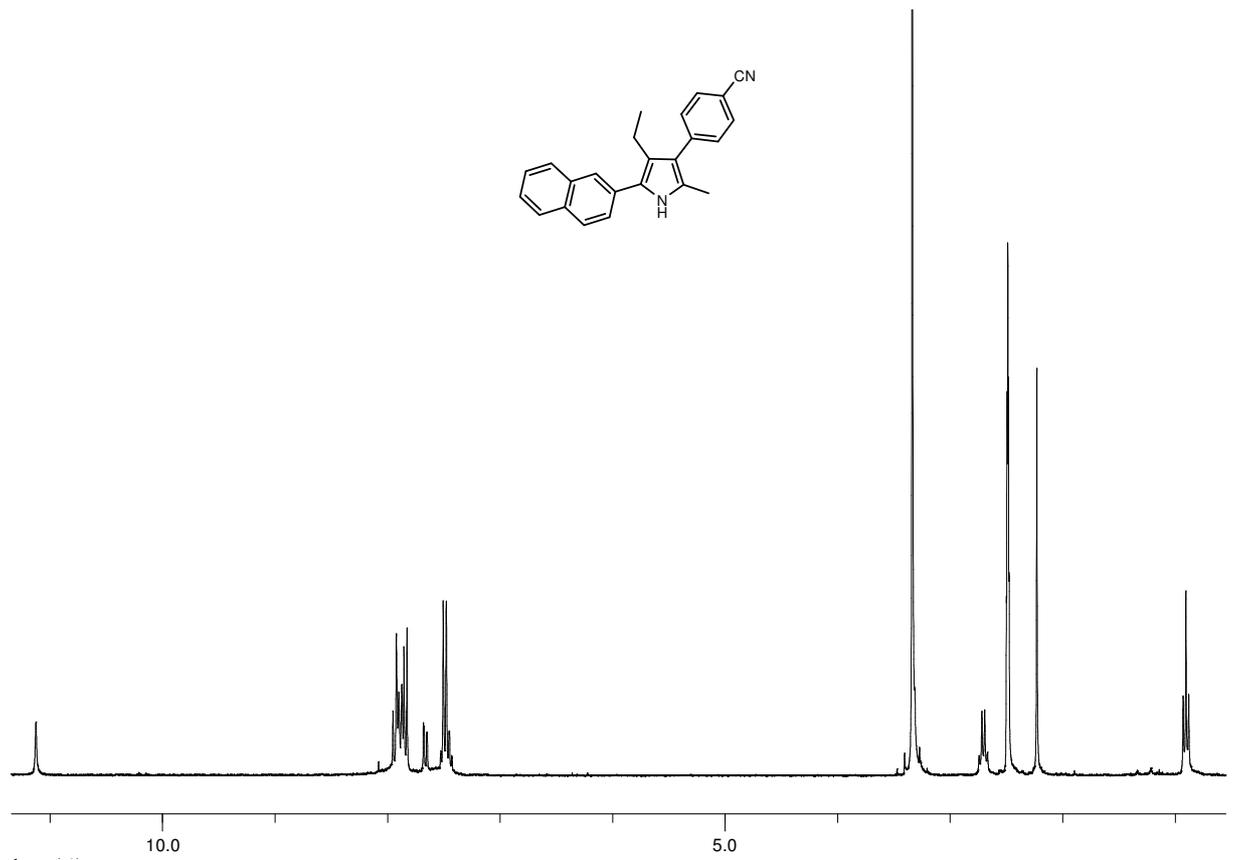
^{13}C NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6): **29c**

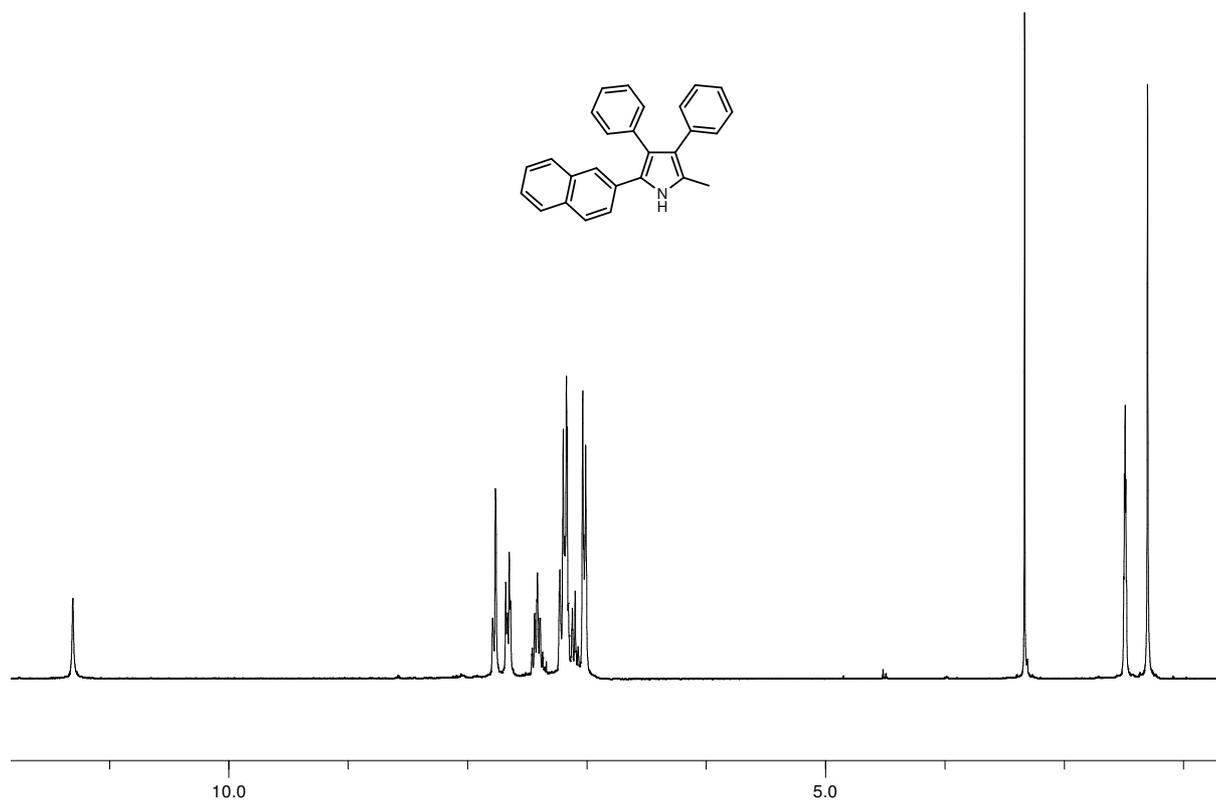


^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): **29d**

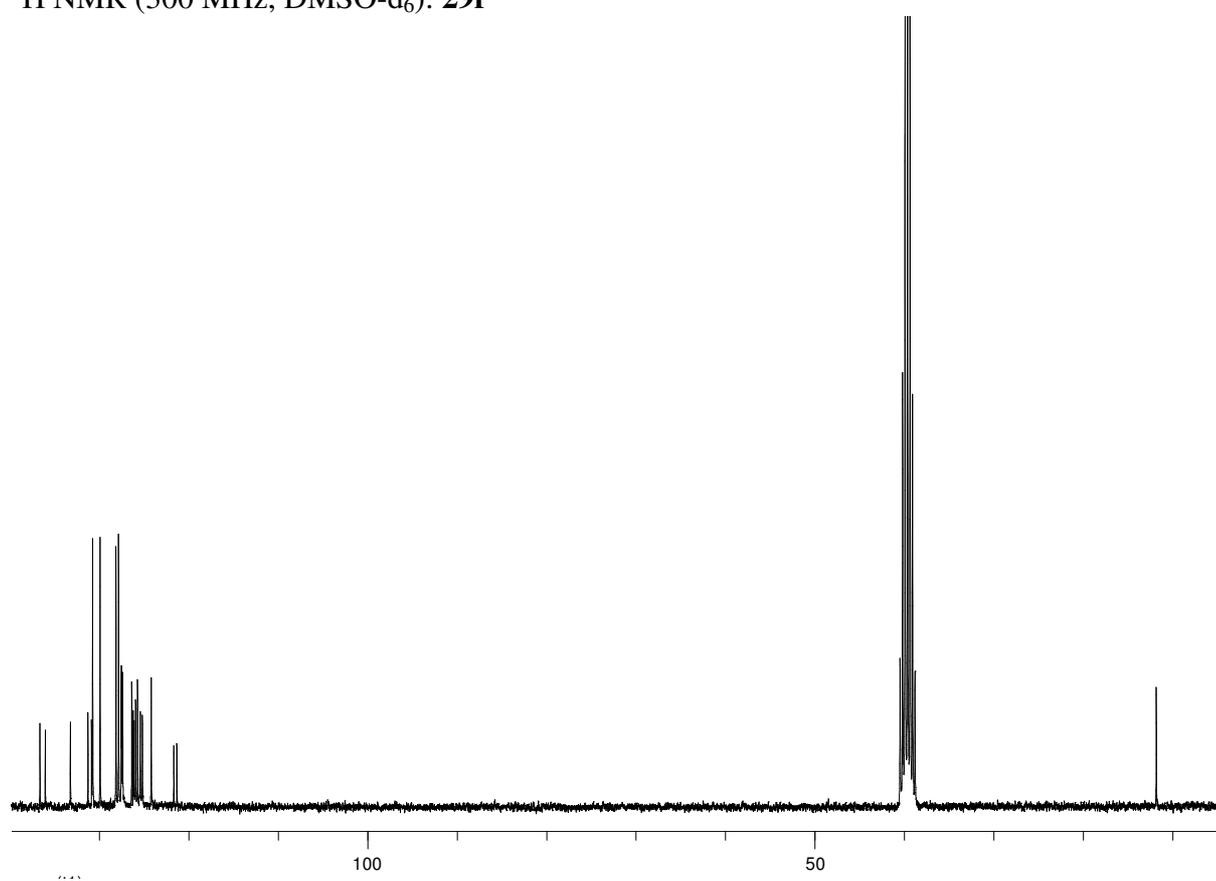


^{13}C NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6): **29d**

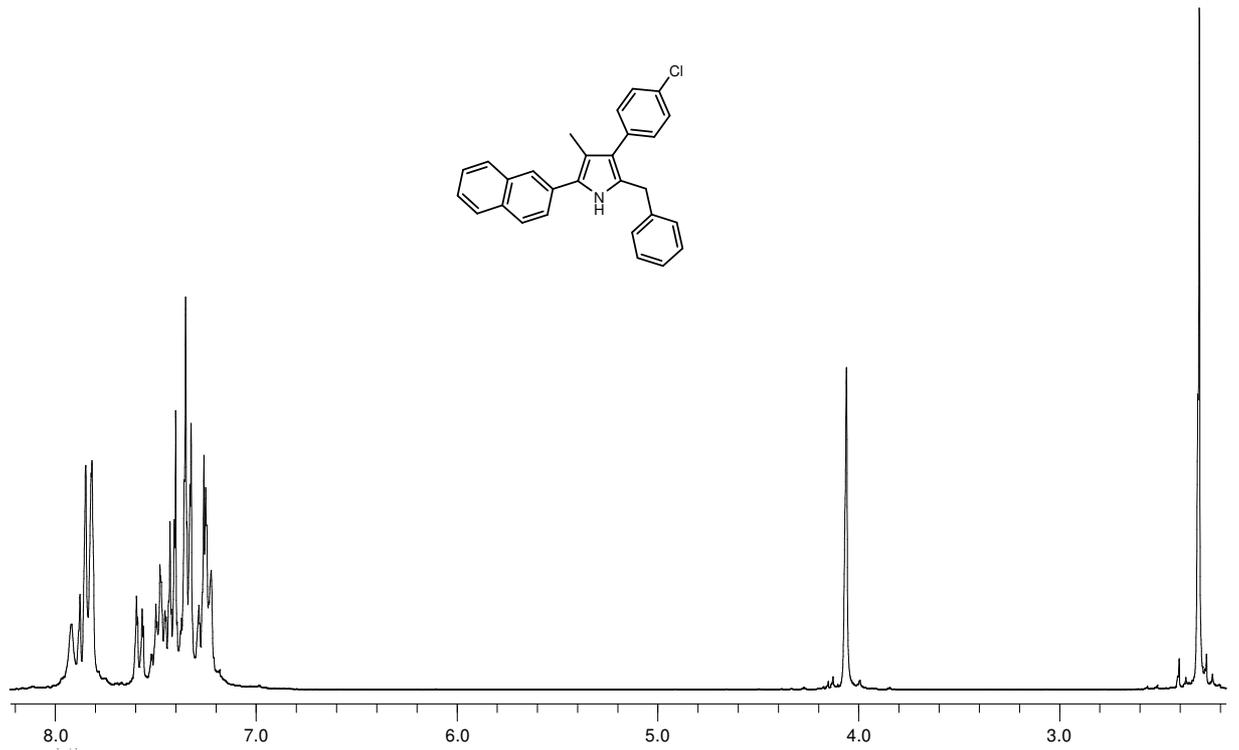




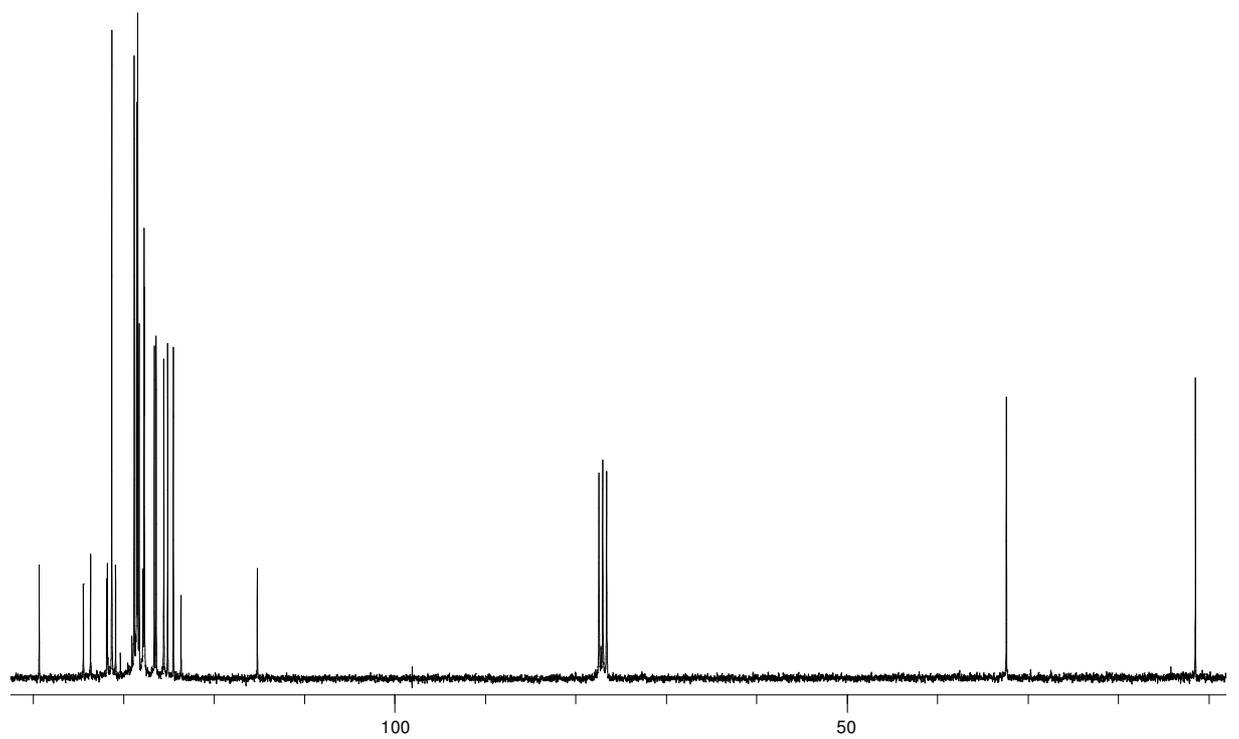
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): **29f**



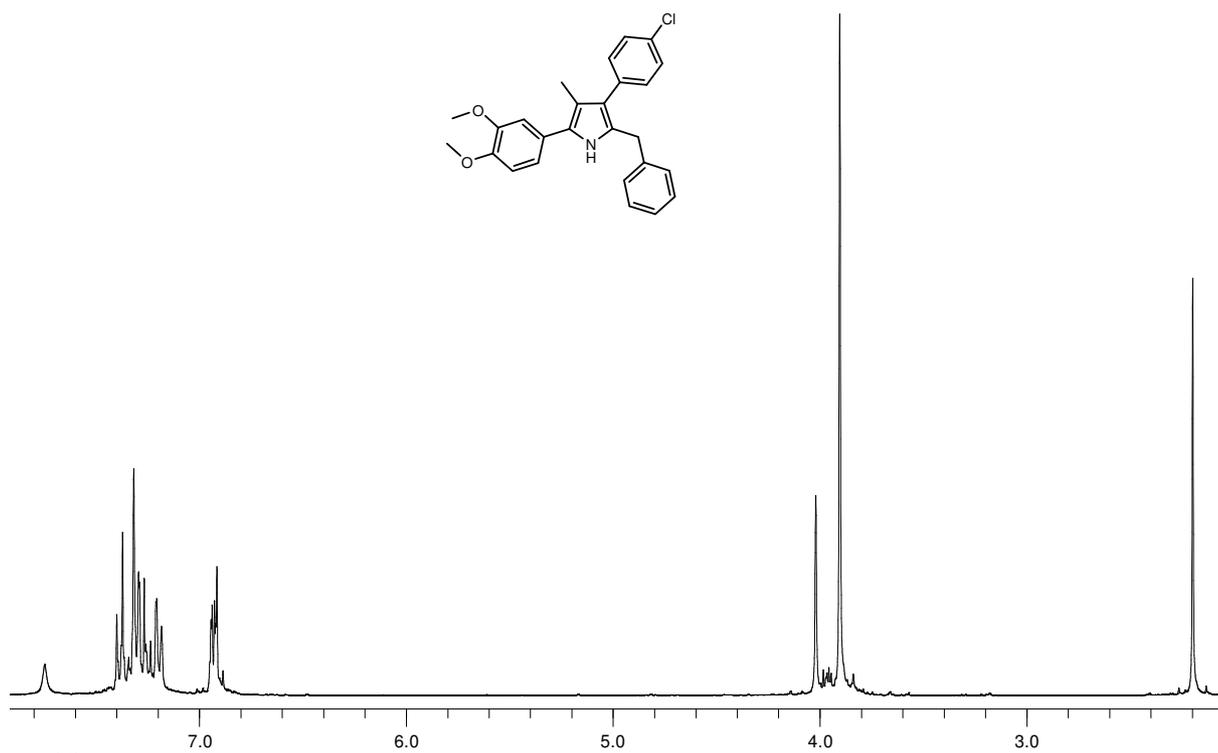
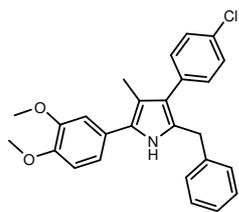
$^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, DMSO-d_6): **29f**



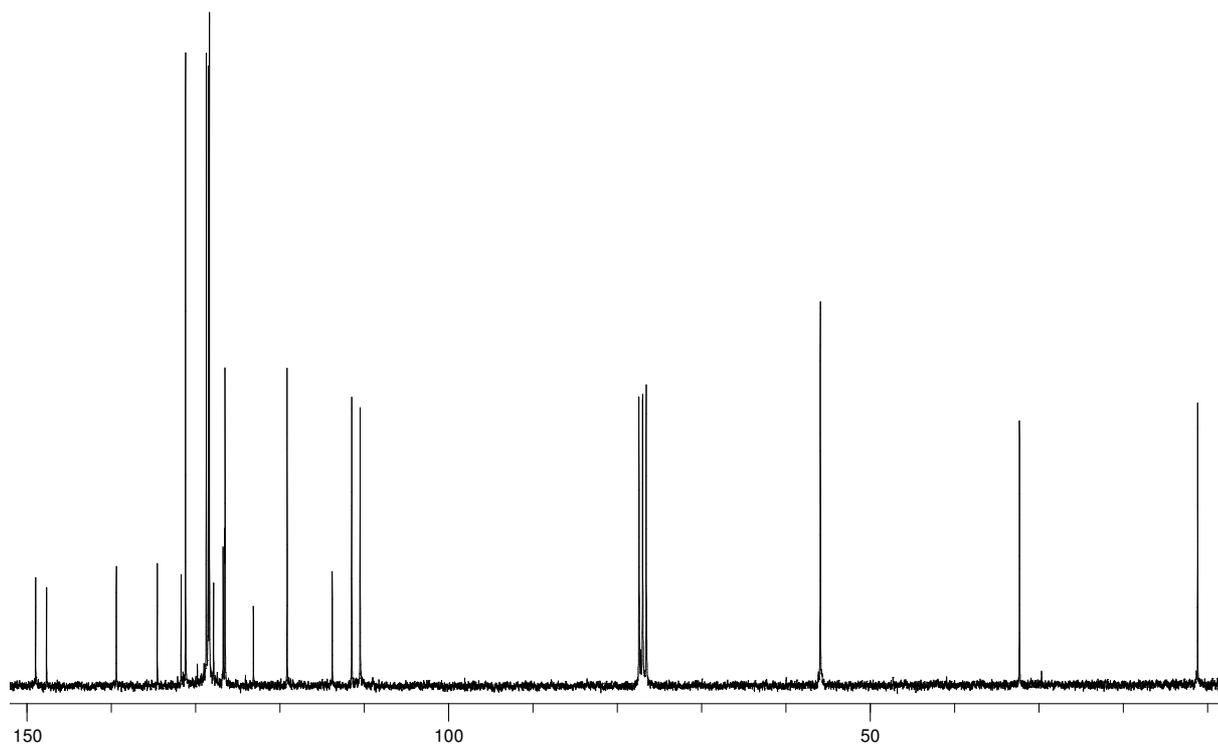
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): **29g**



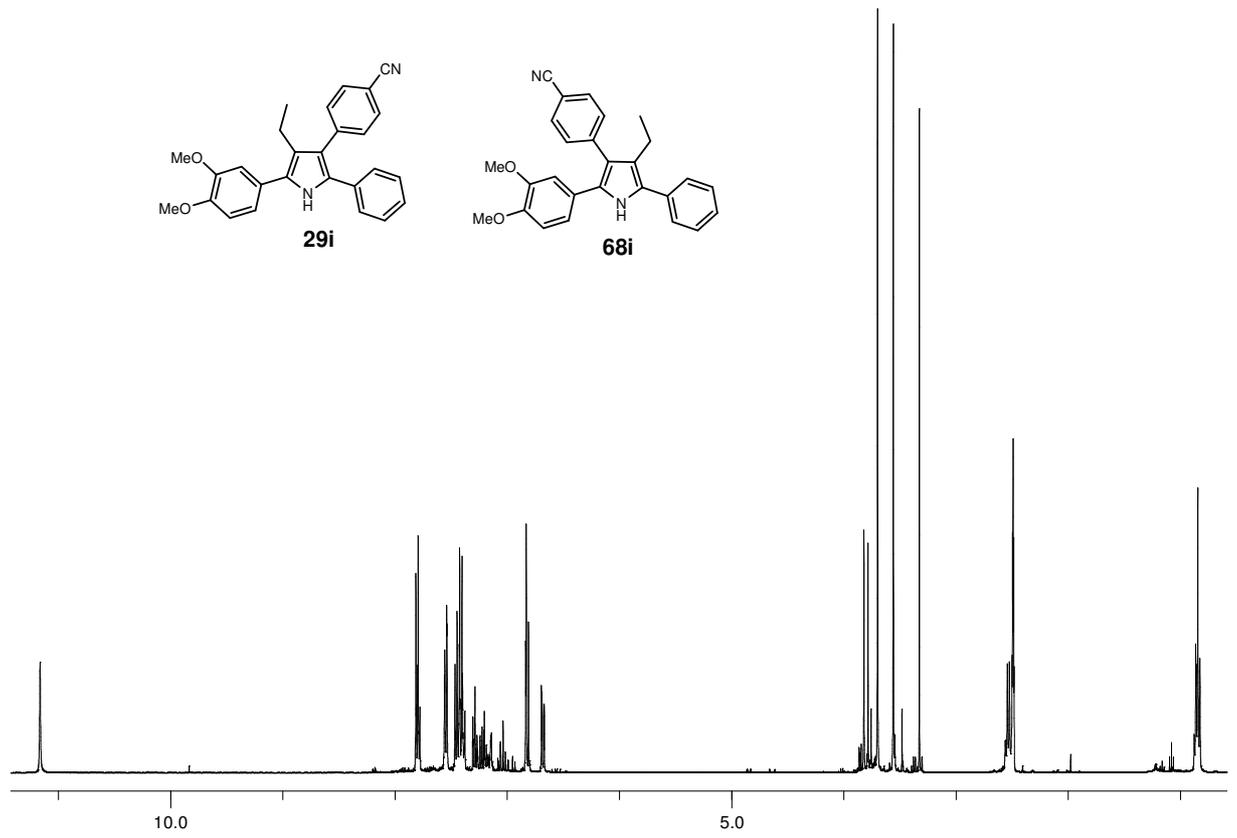
^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): **29g**



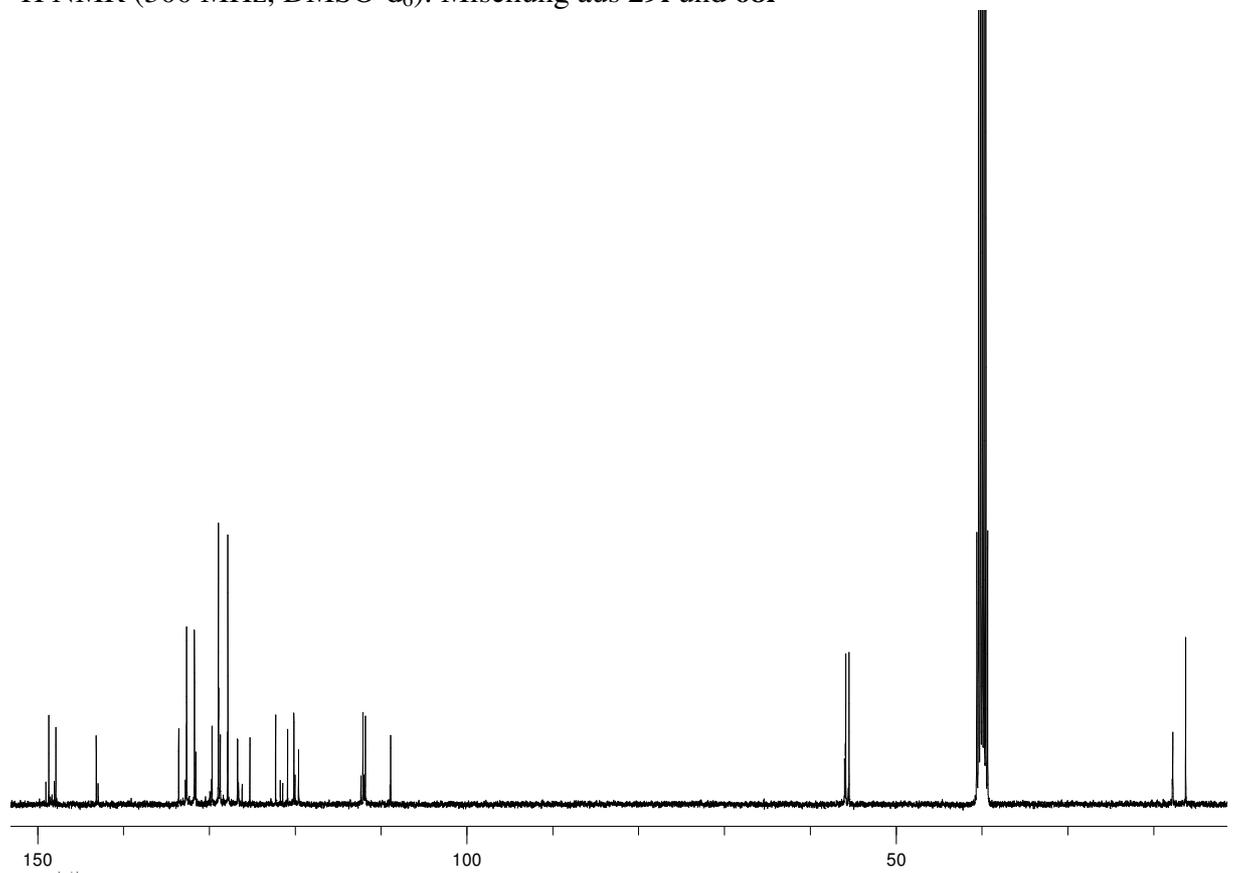
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): **29h**



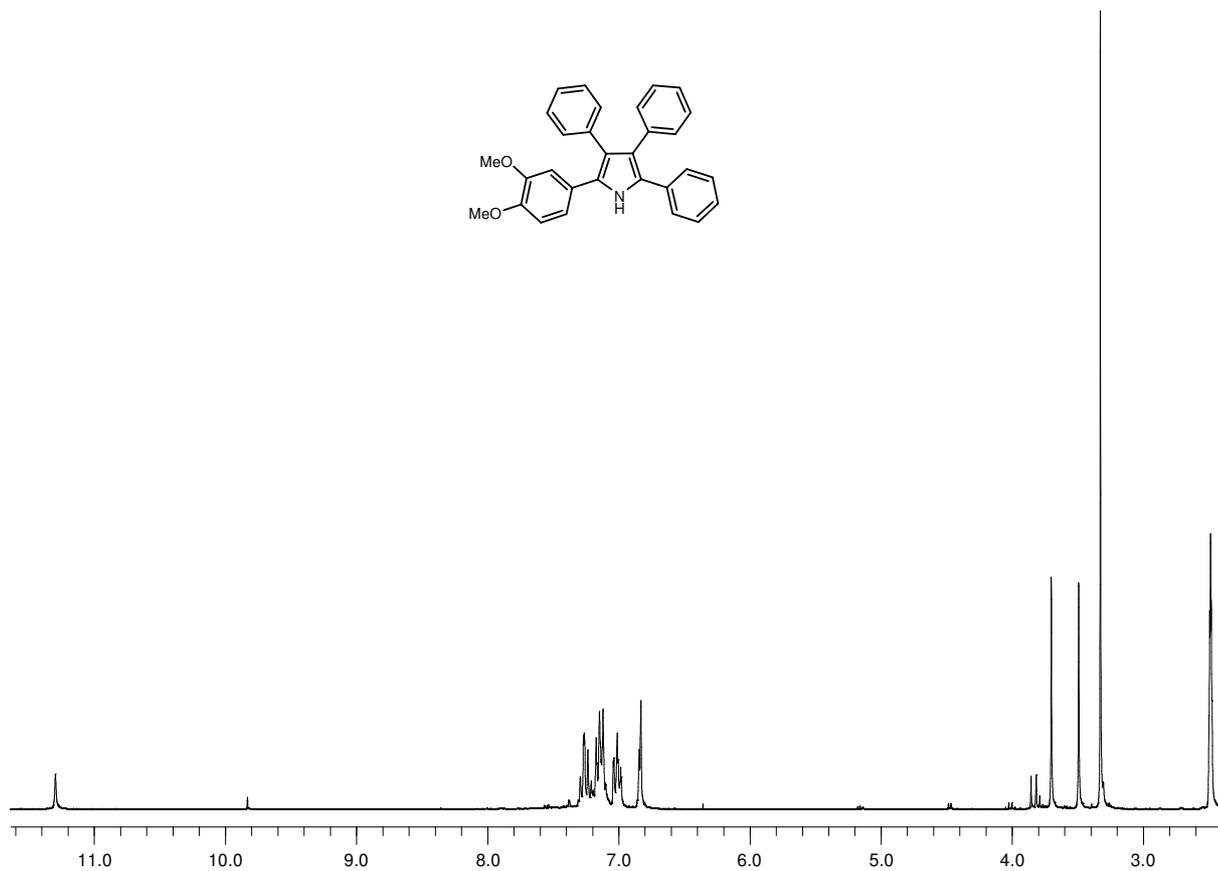
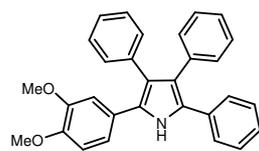
$^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): **29h**



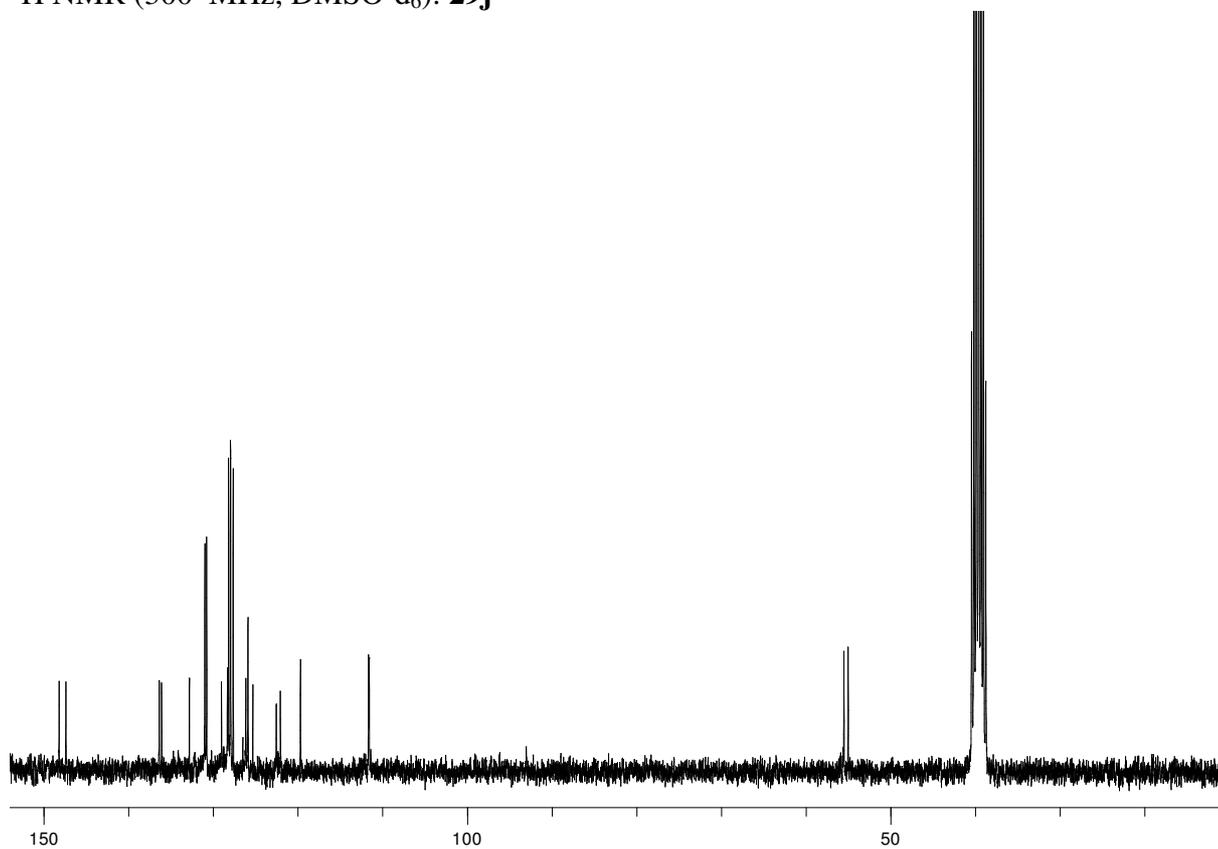
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): Mischung aus **29i** und **68i**



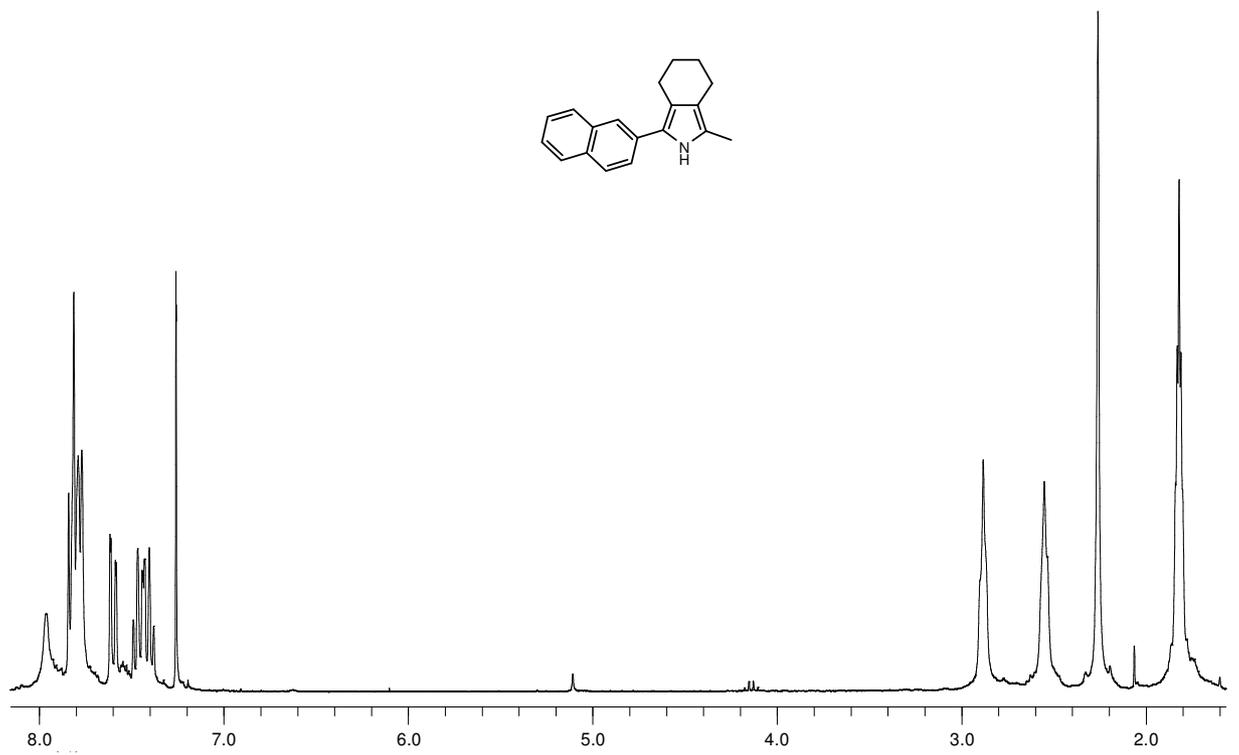
¹³C NMR (75.5 MHz, DMSO-d₆): Mischung aus **29i** und **68i**



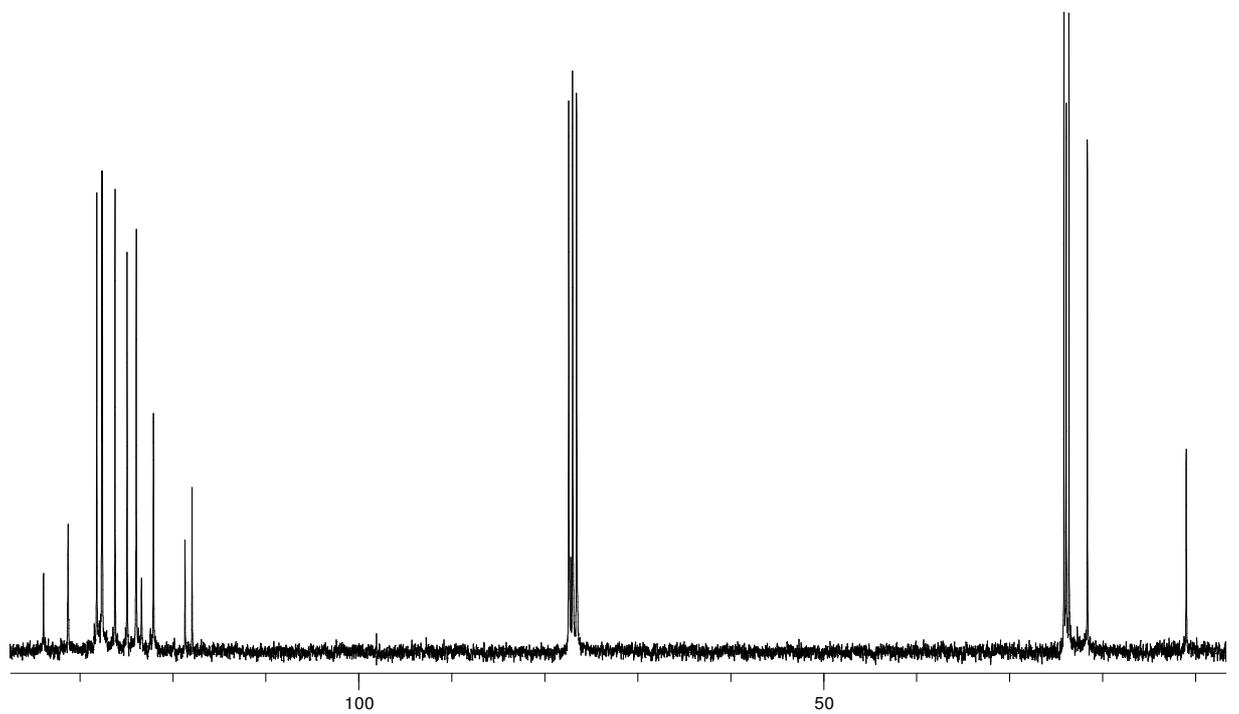
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): **29j**



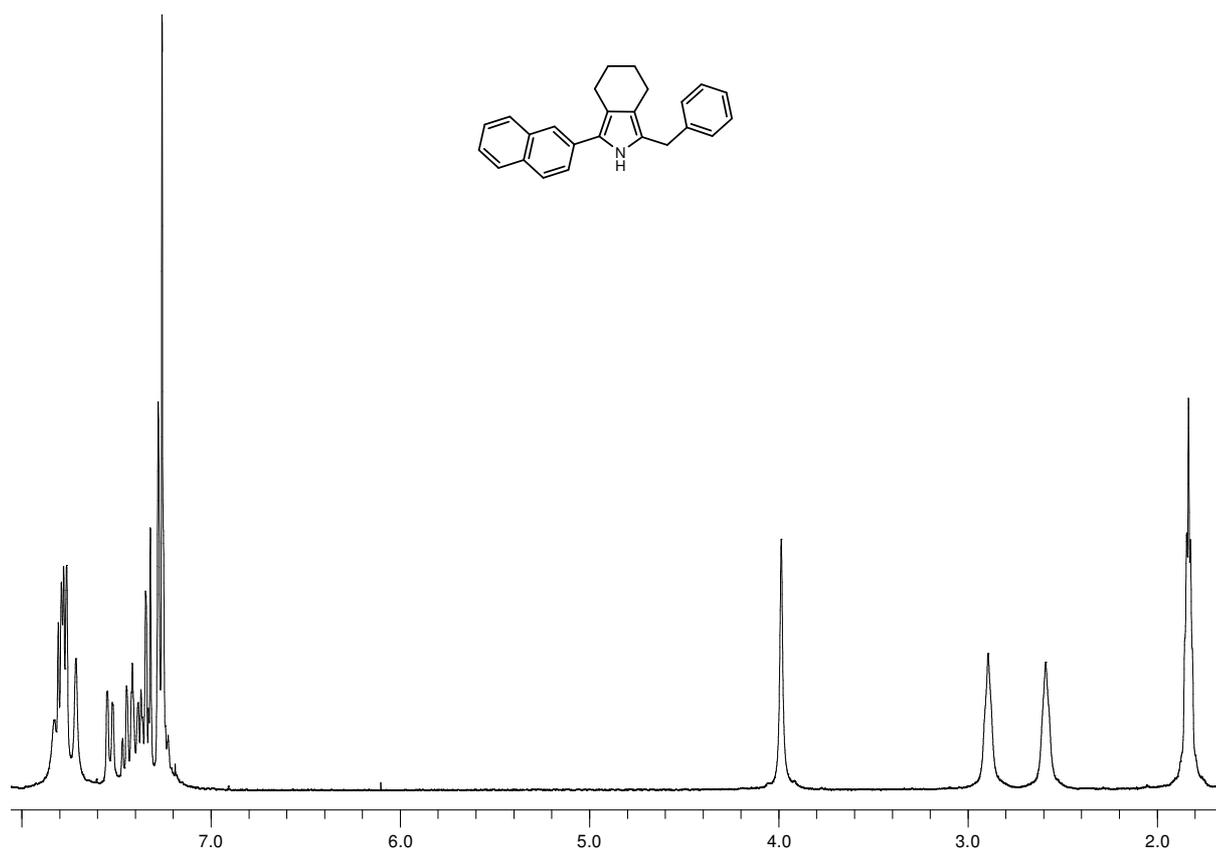
^{13}C NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6): **29j**



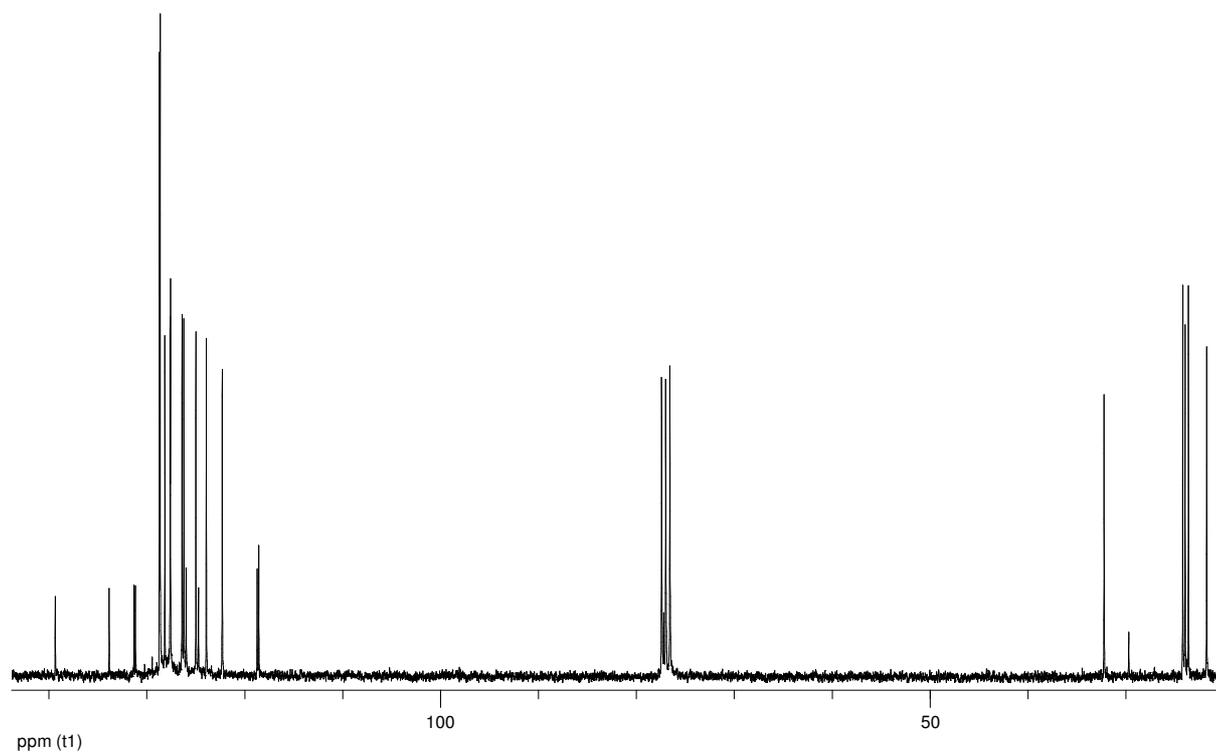
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): **29k**



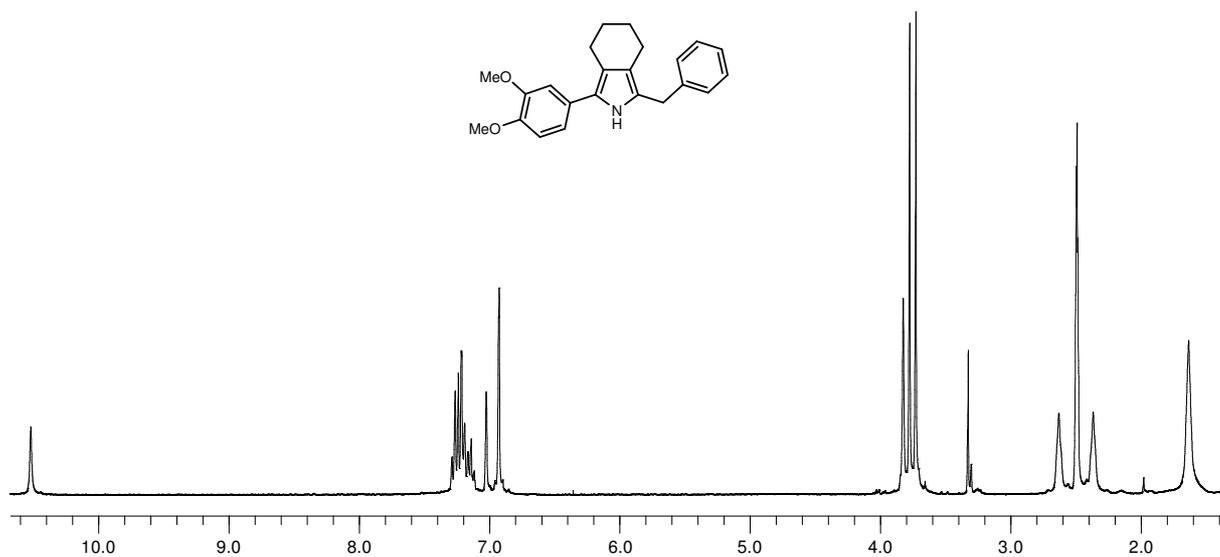
$^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): **29k**



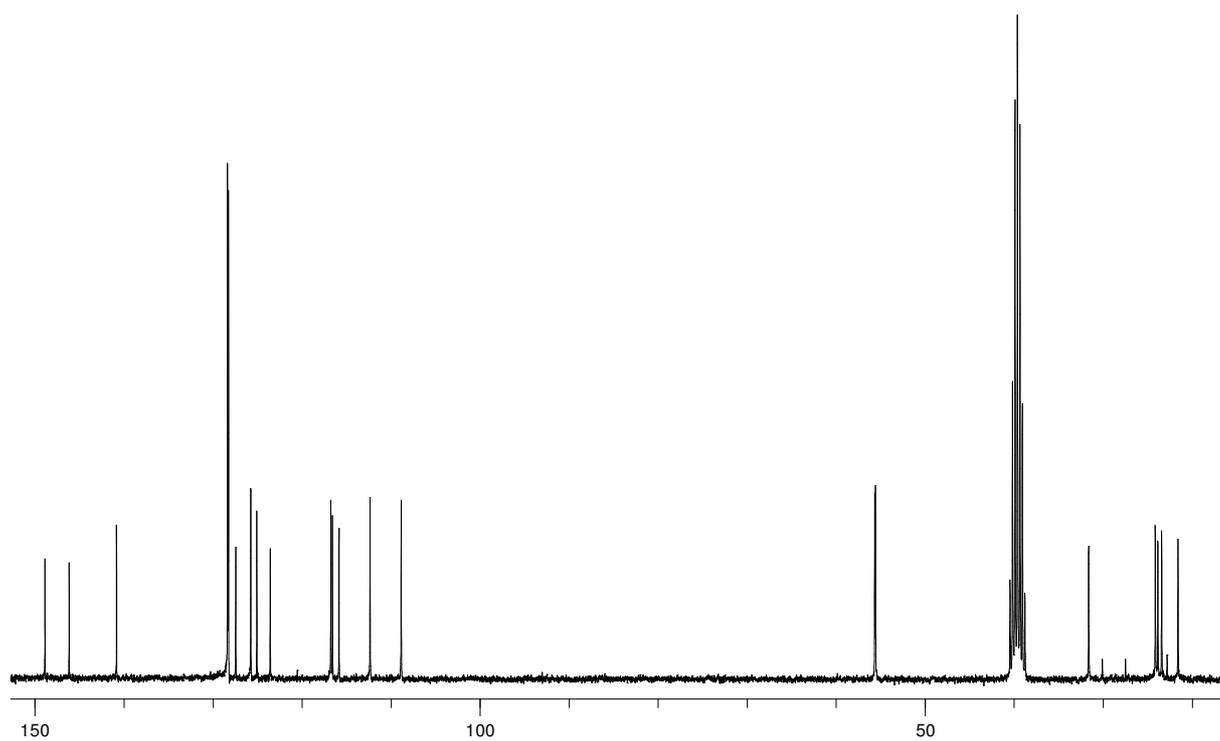
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): **291**



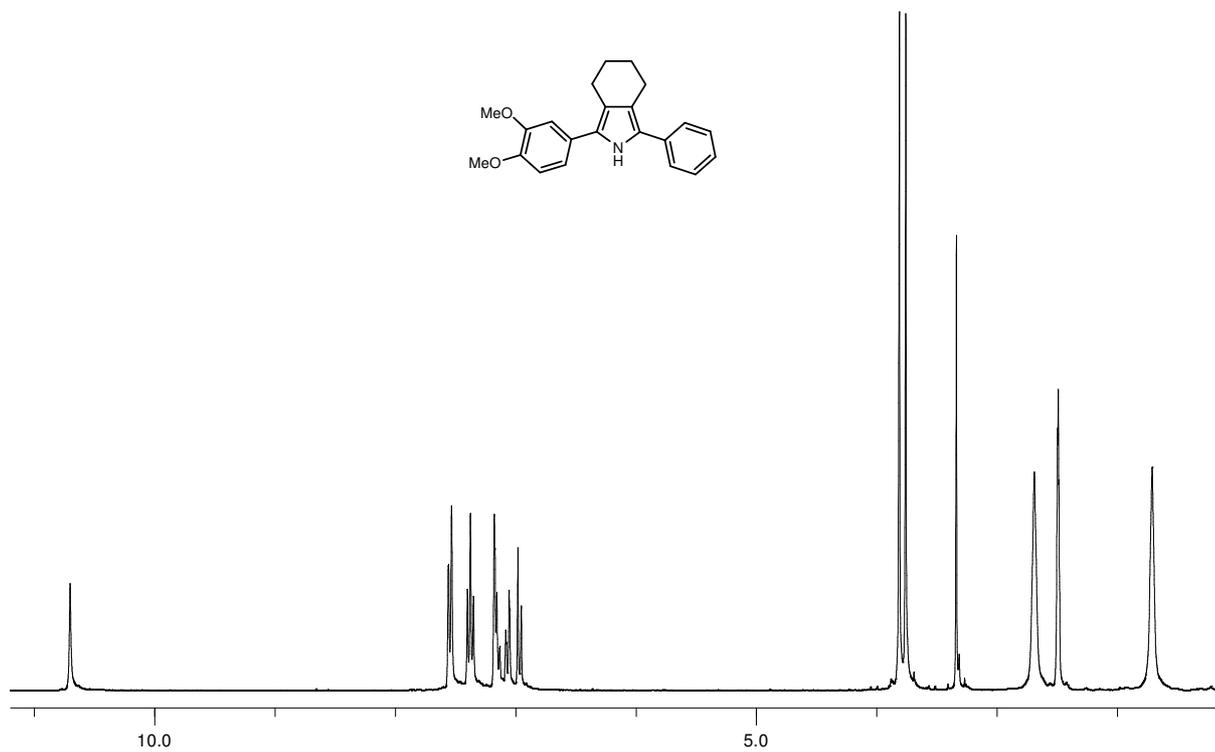
^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): **291**



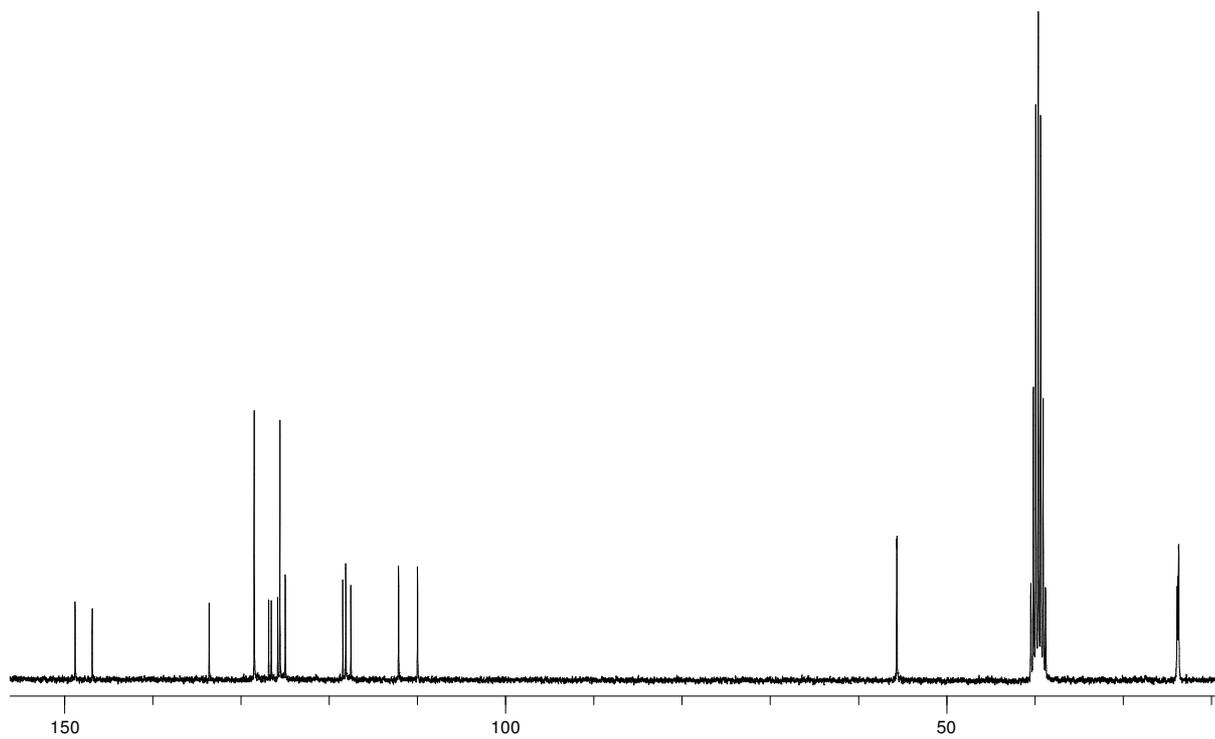
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): **29m**



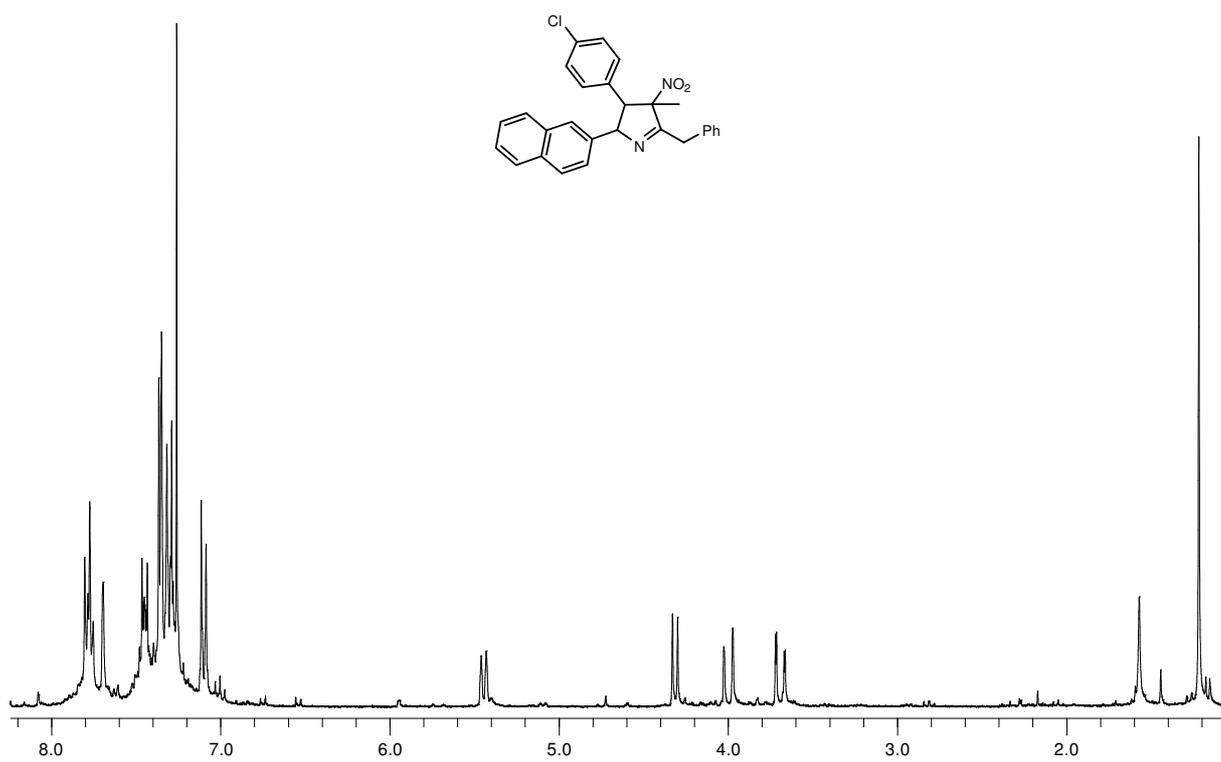
^{13}C NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6): **29m**



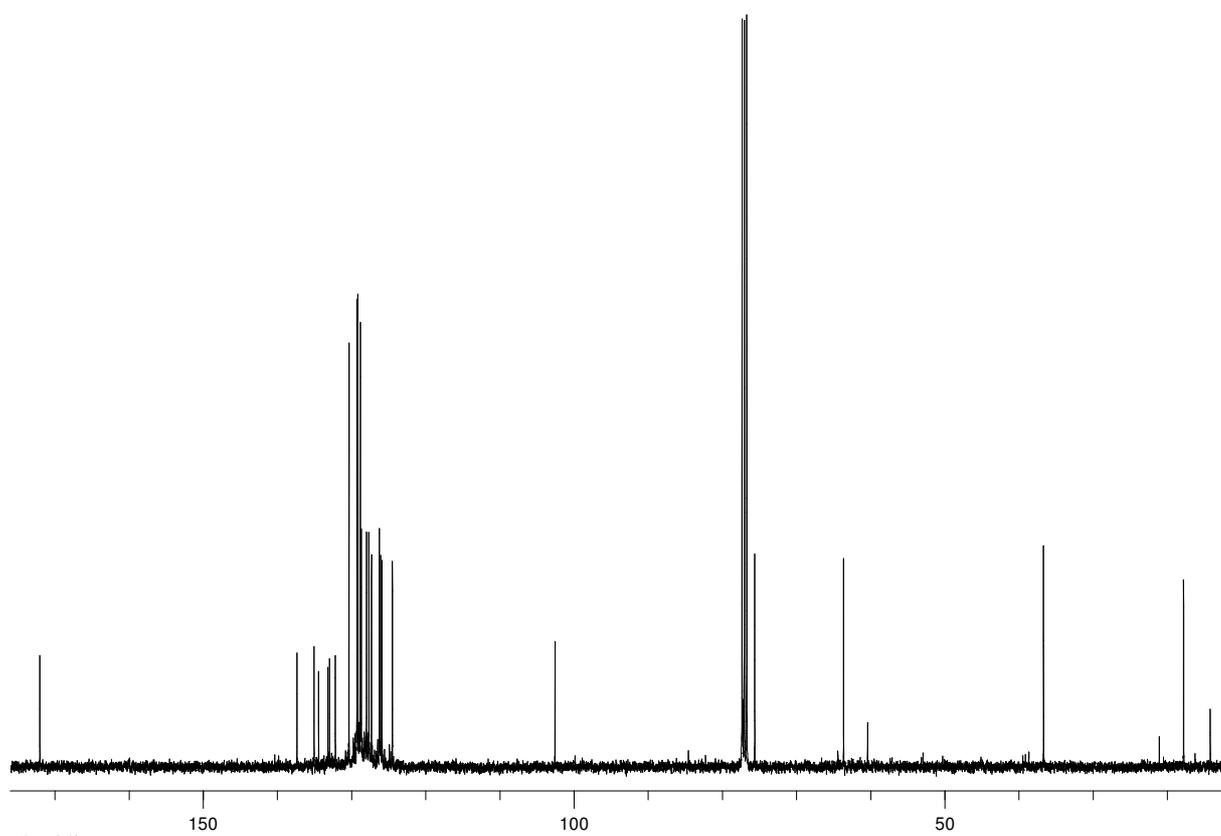
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): **29n**



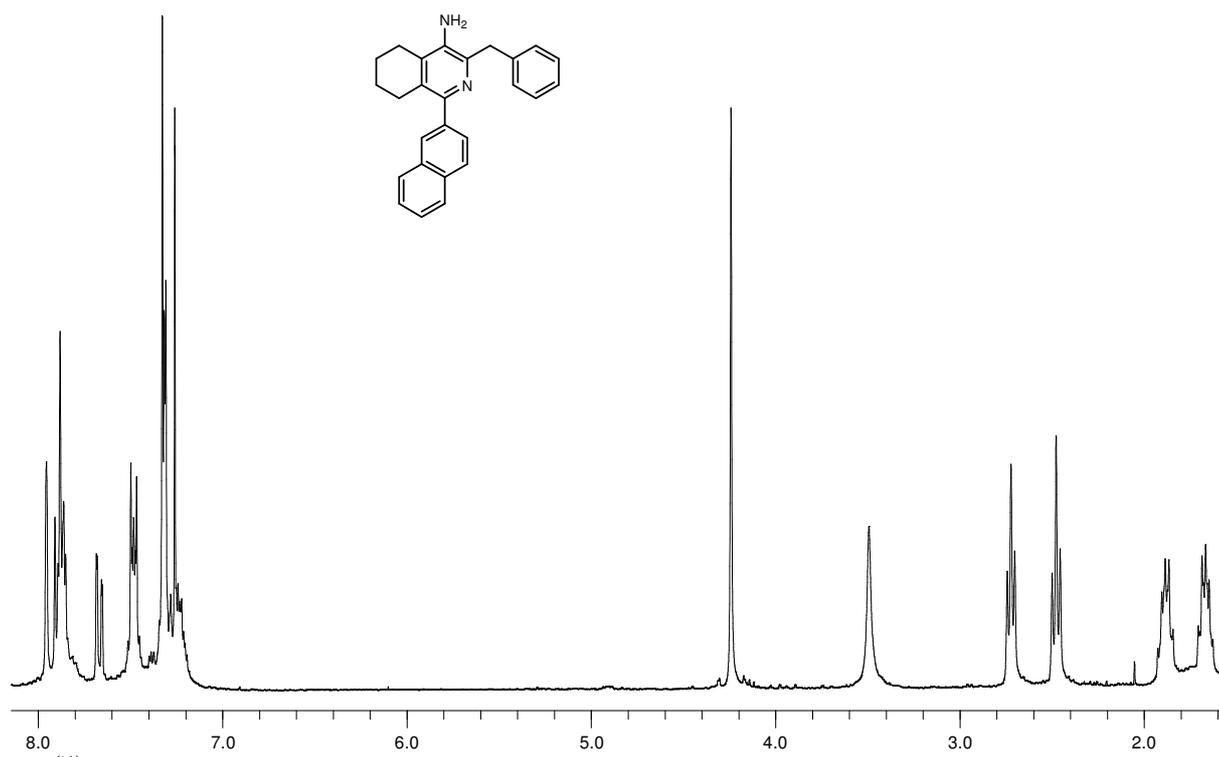
^{13}C NMR (75.5 MHz, DMSO-d_6): **29n**



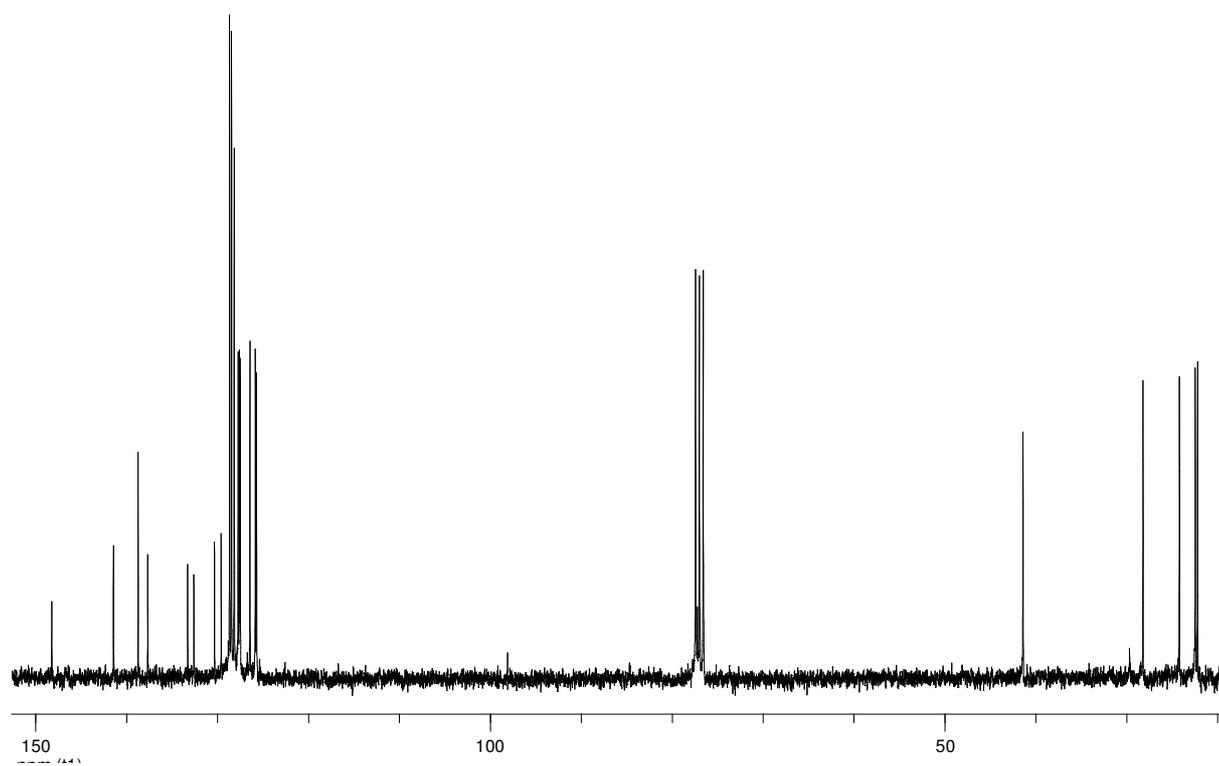
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): **67g**



^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): **67g**

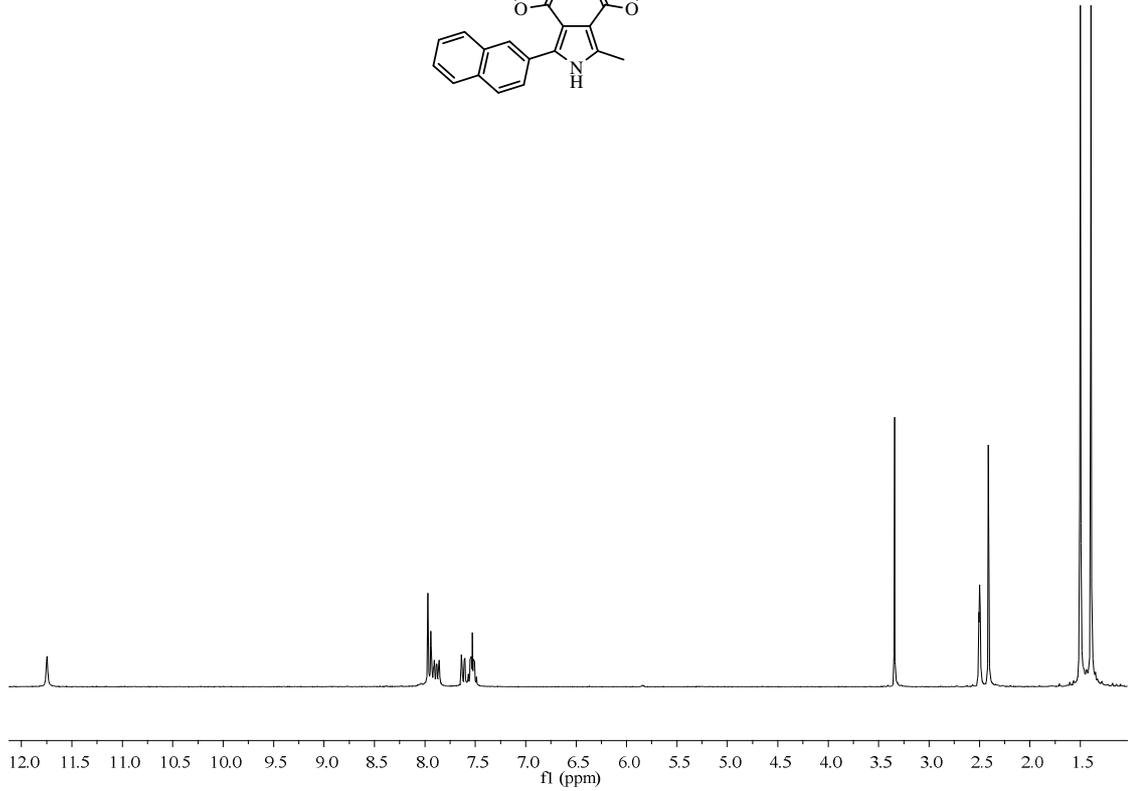
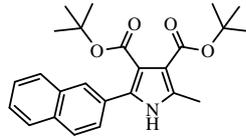


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): **701**

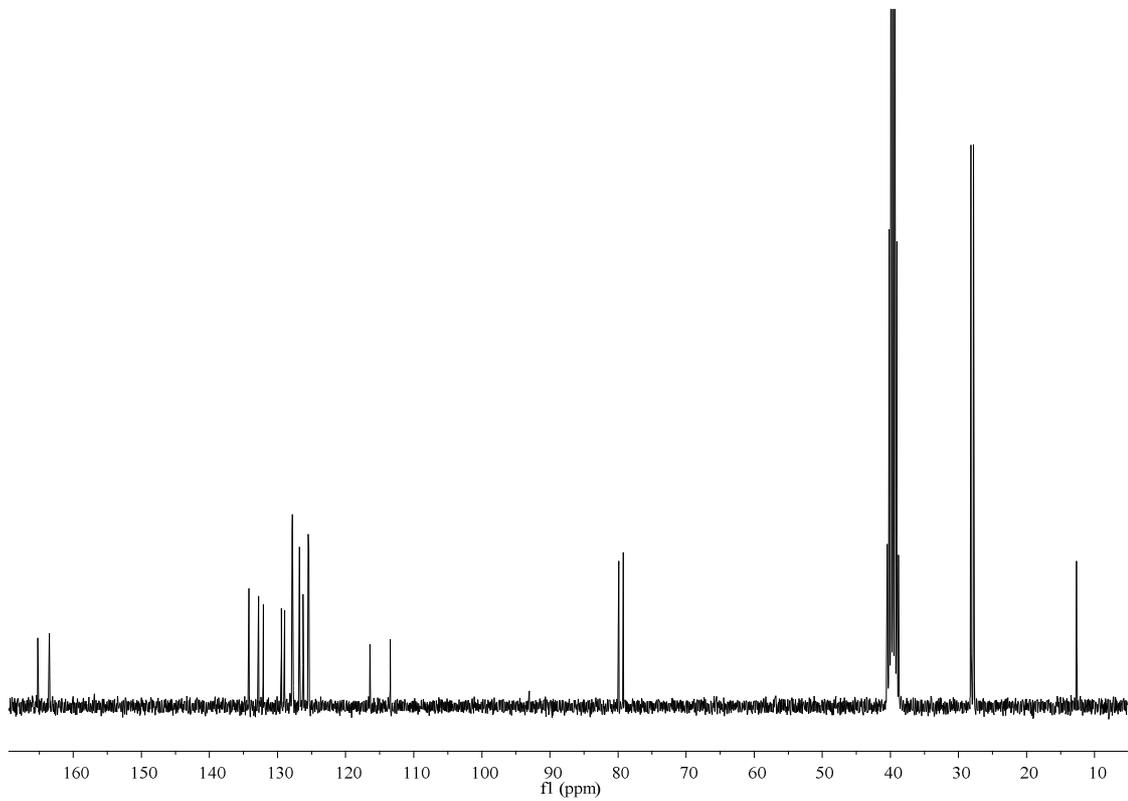


^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): **701**

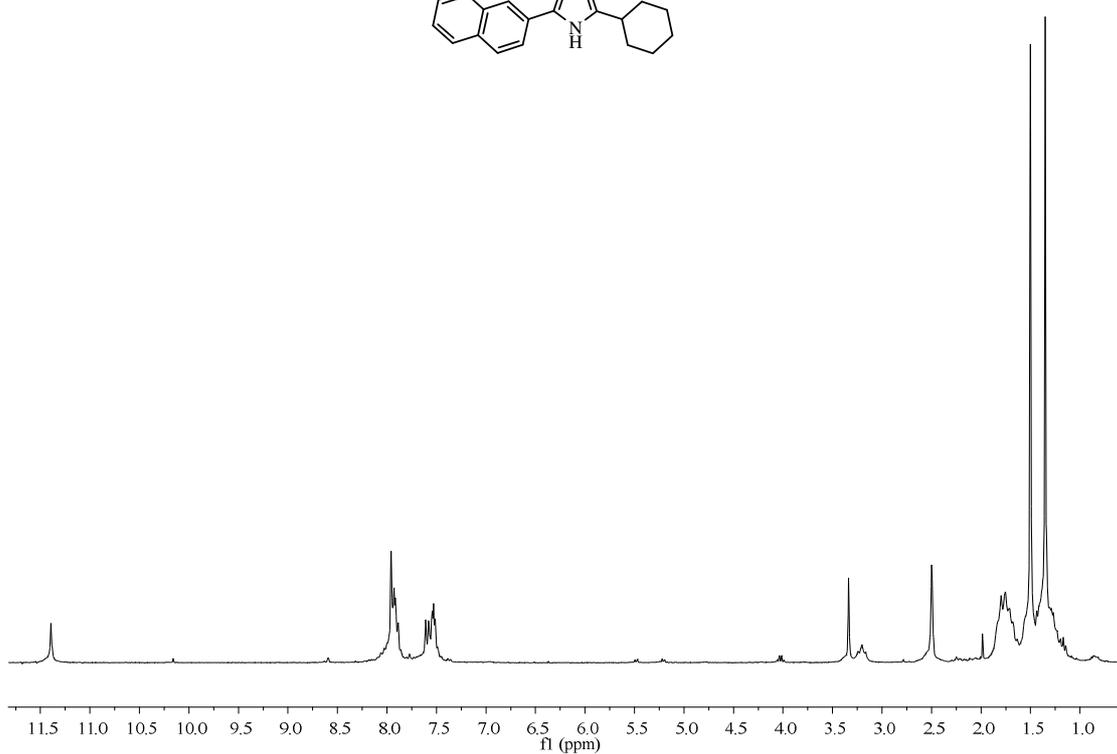
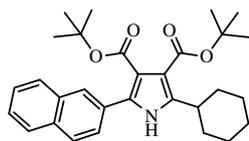
Spektren zu Kap. 5.6



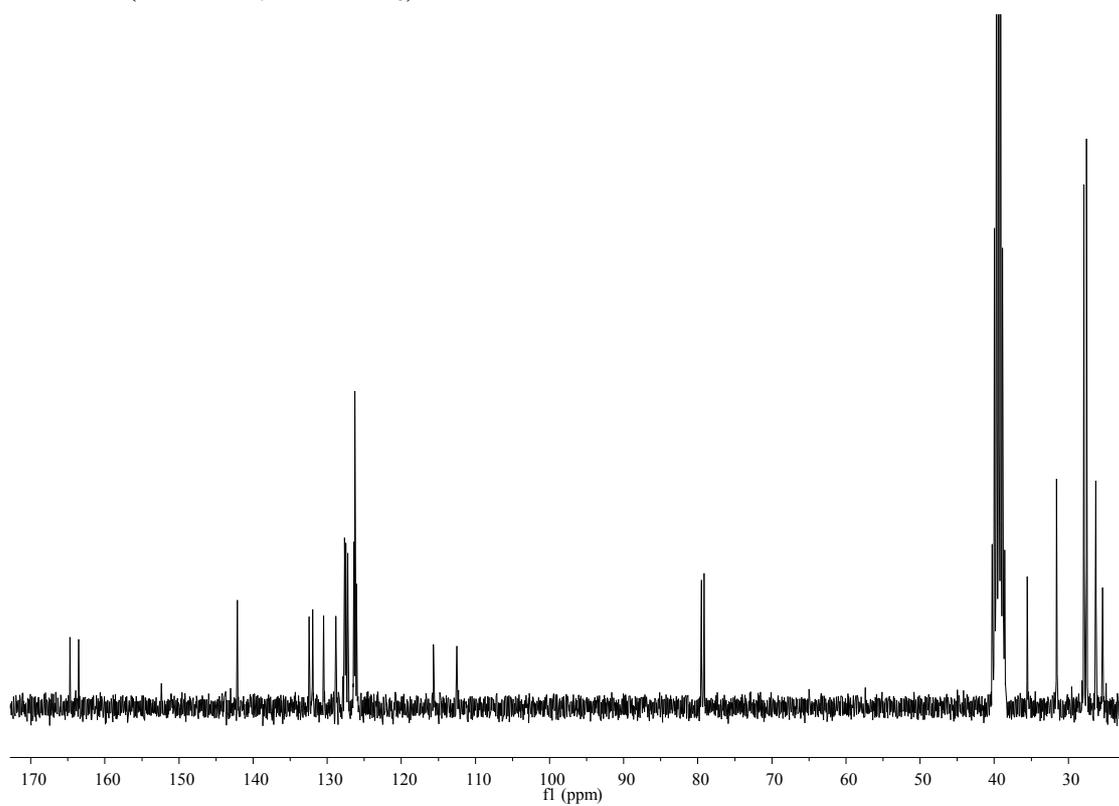
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): **76a**



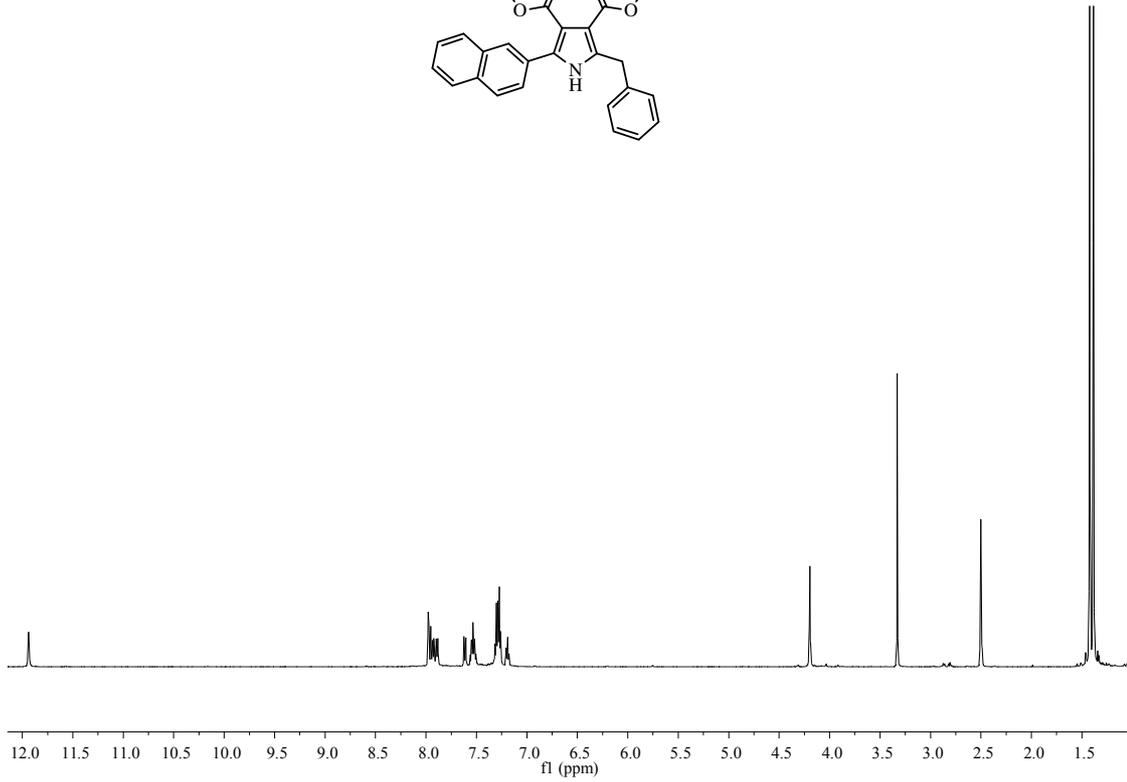
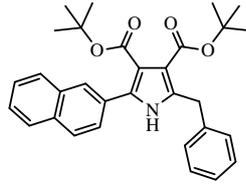
¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-d₆): **76a**



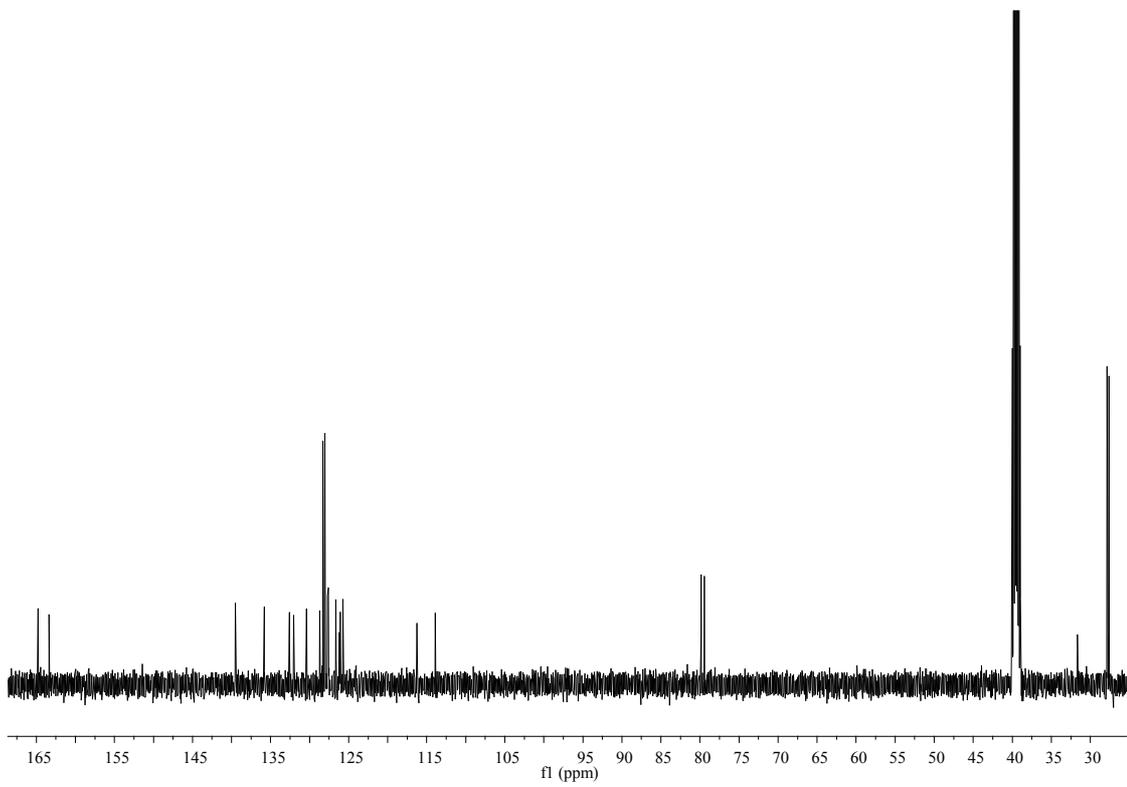
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): **76b**



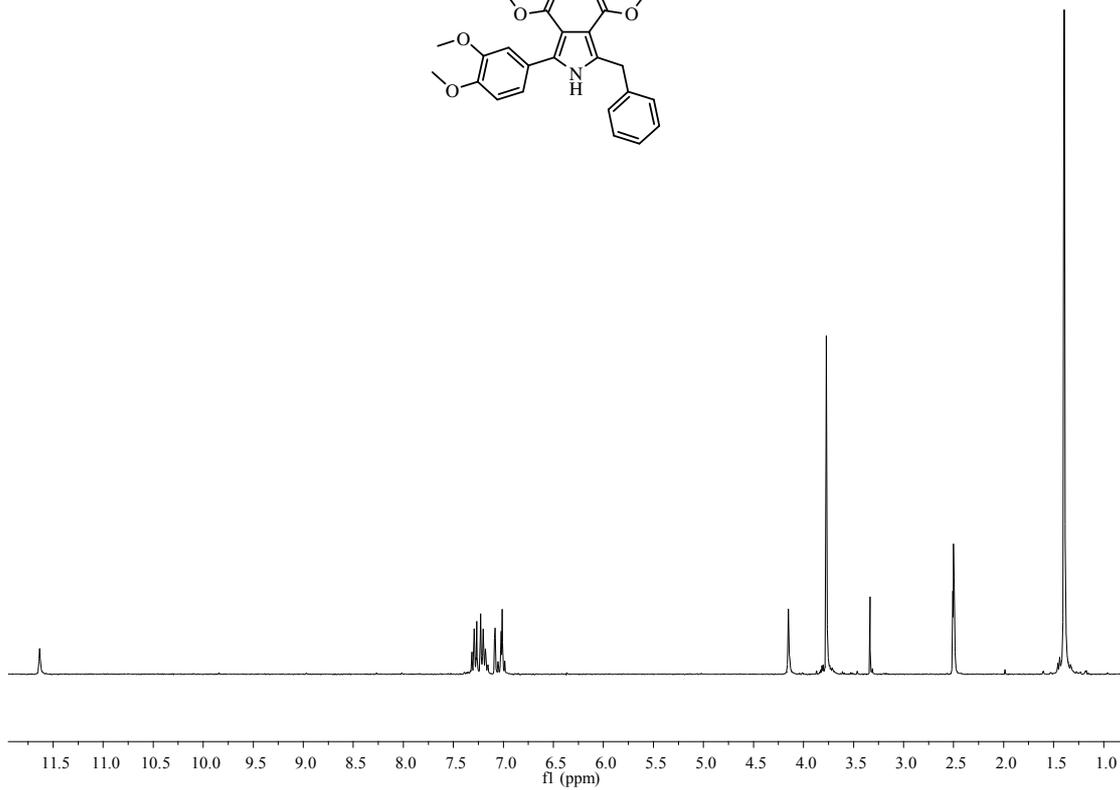
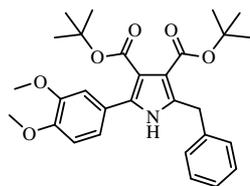
¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-d₆): **76b**



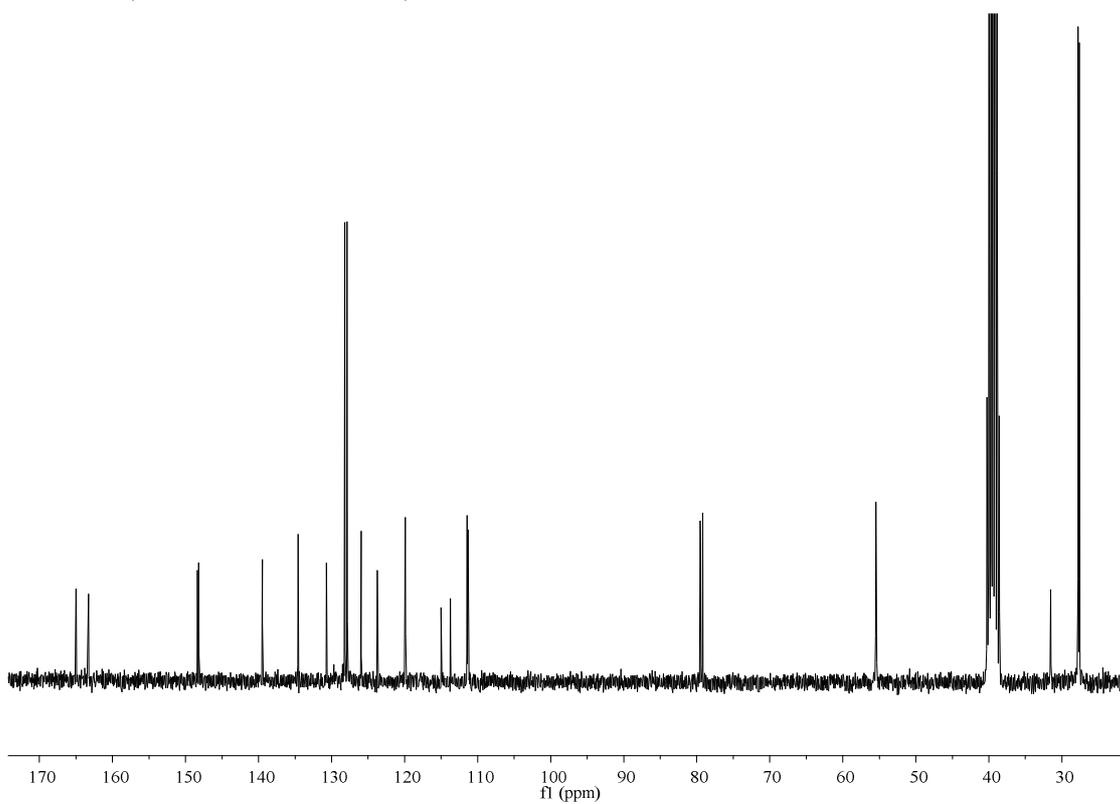
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): **76c**



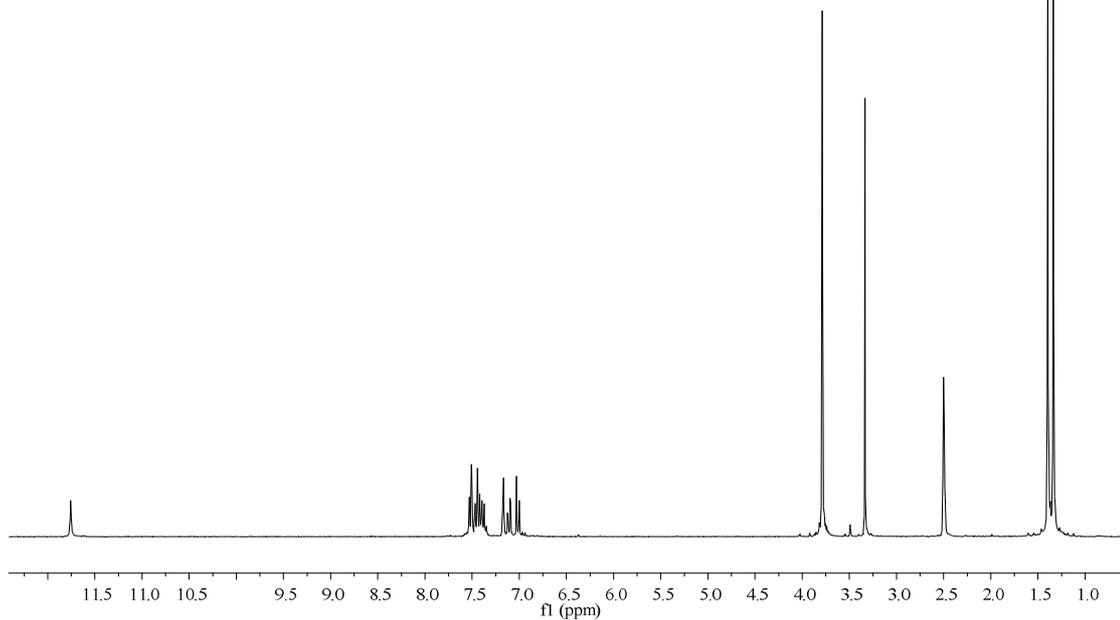
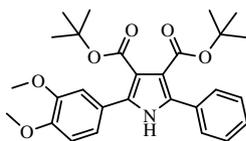
¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-d₆): **76c**



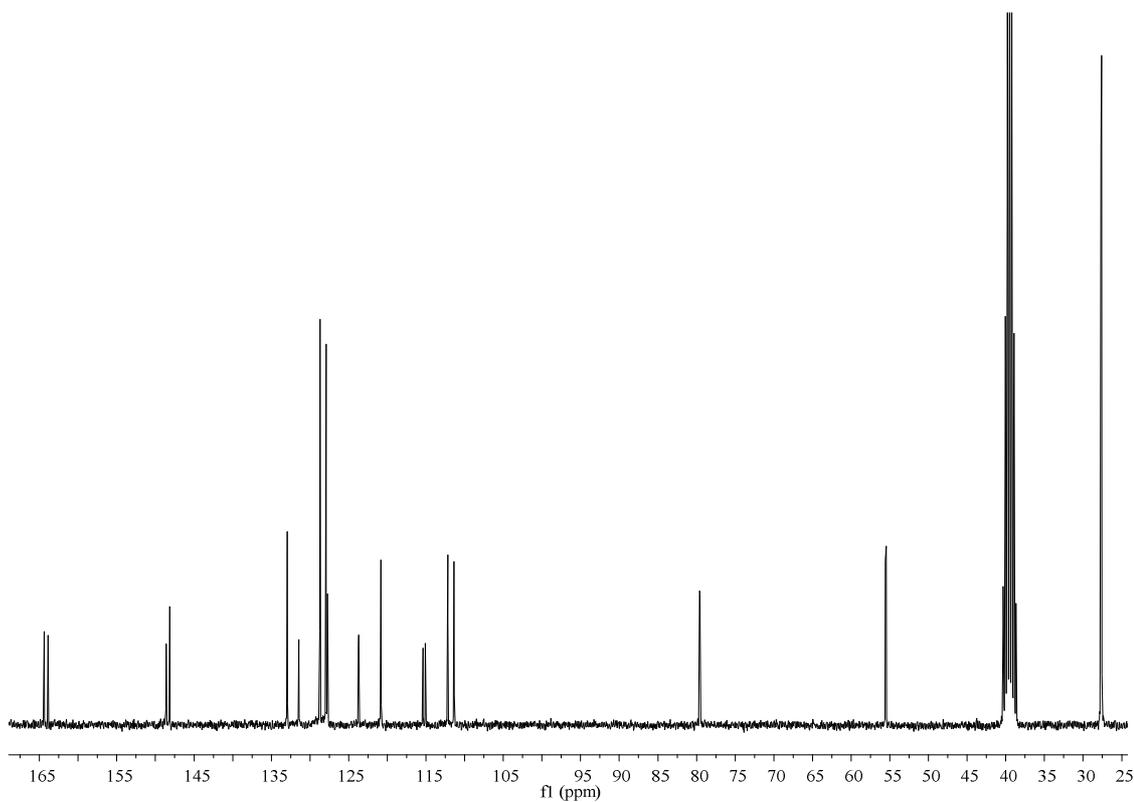
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): **76d**



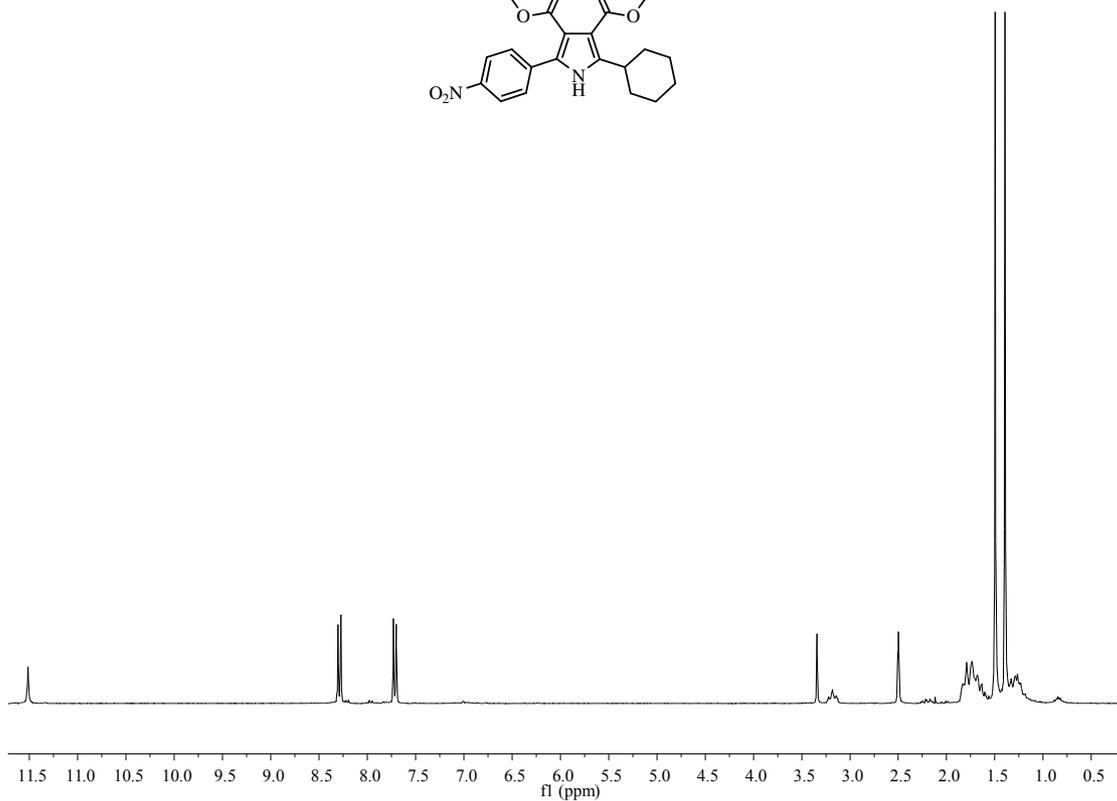
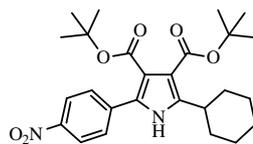
¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-d₆): **76d**



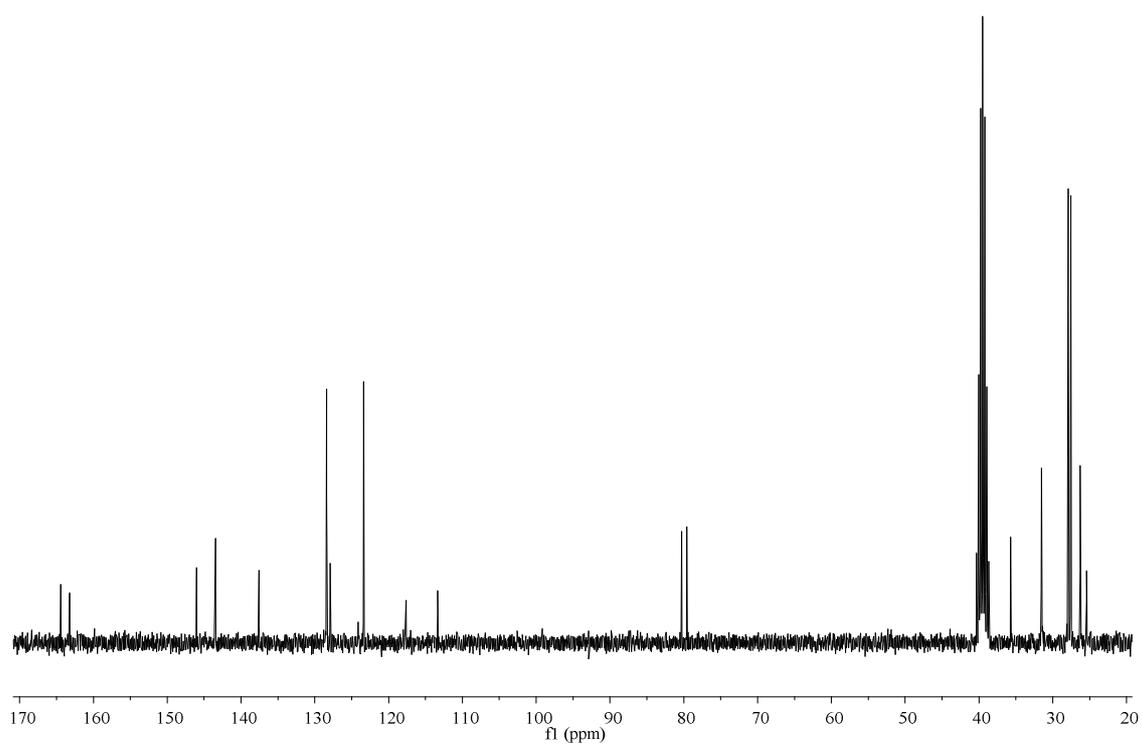
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): **76e**



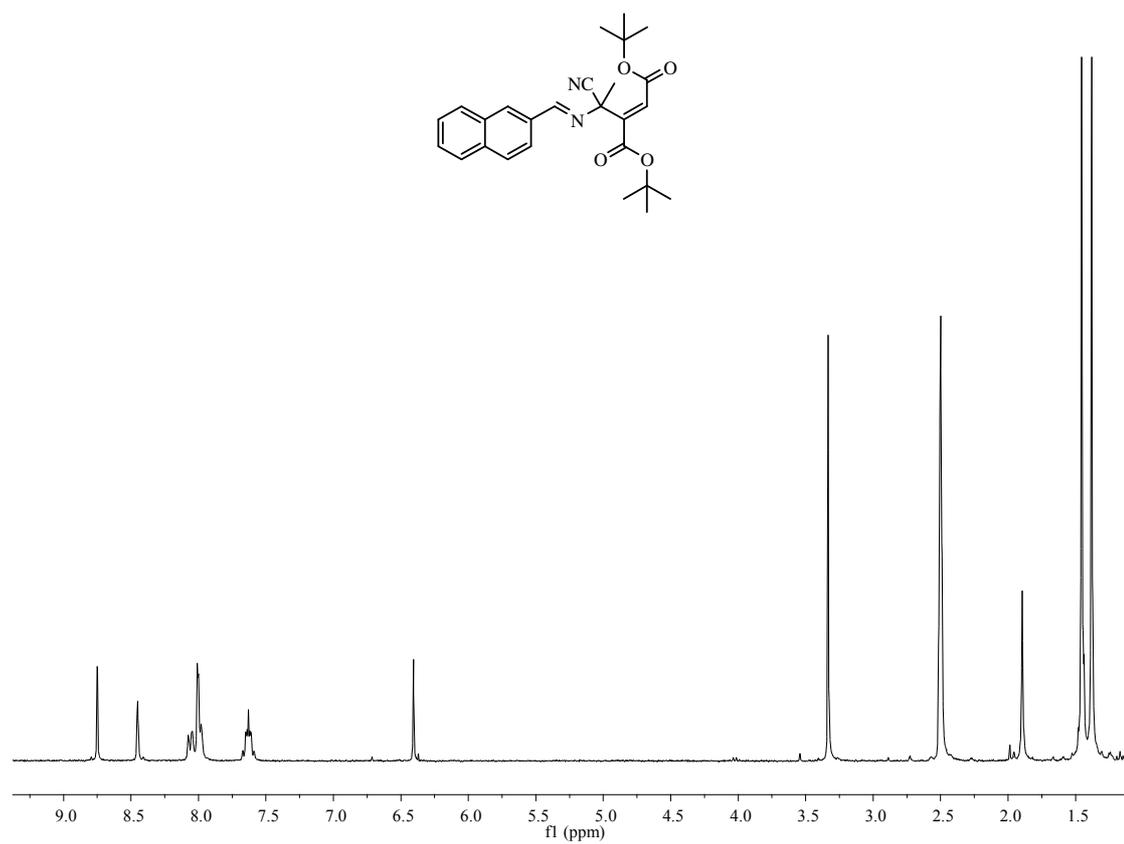
¹³C-NMR (100.6 MHz, DMSO-d₆): **76e**



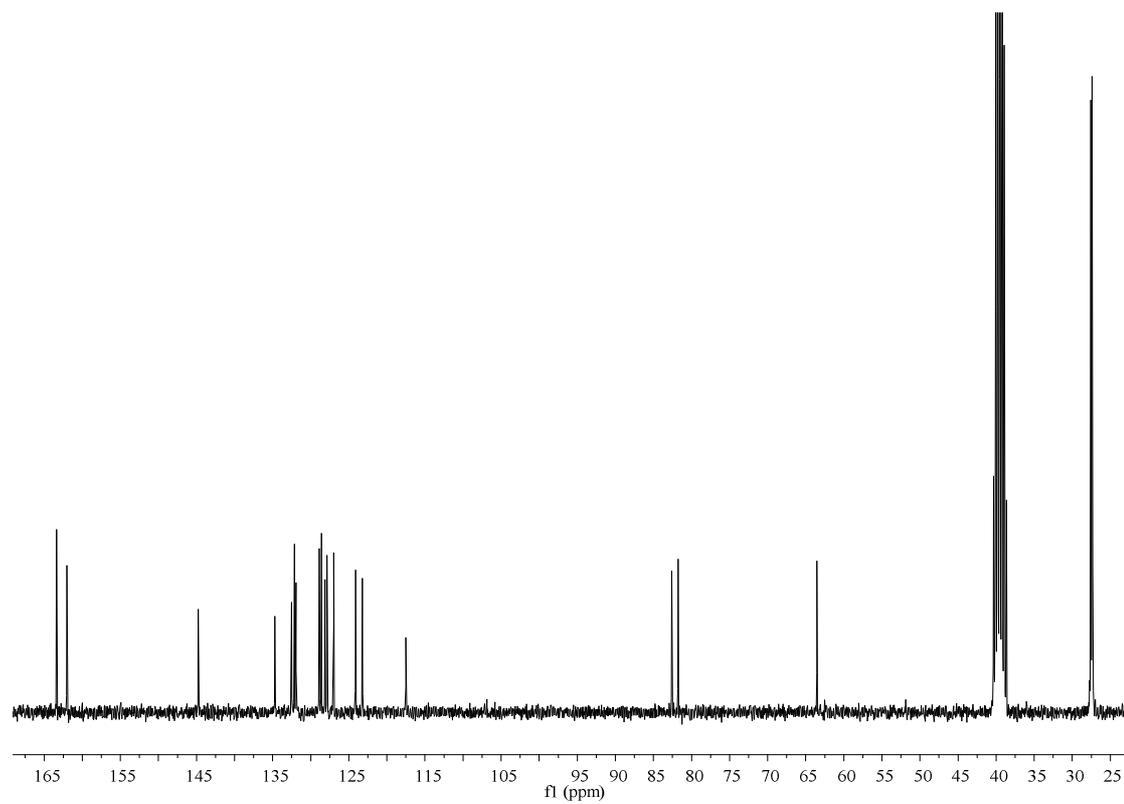
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): **76f**



¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-d₆): **76f**

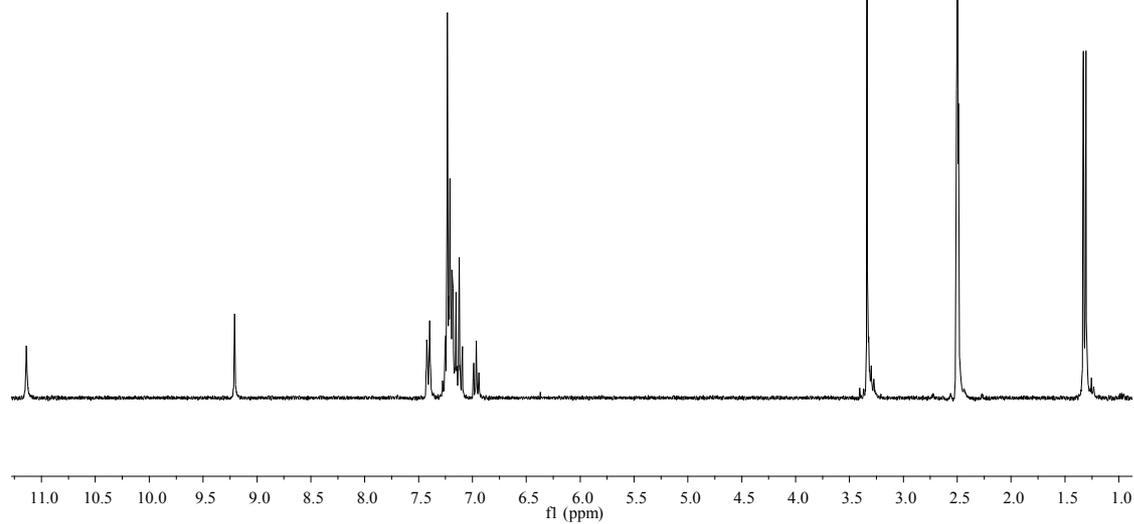
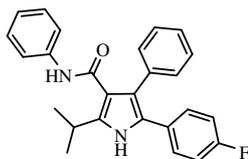


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): **77a**

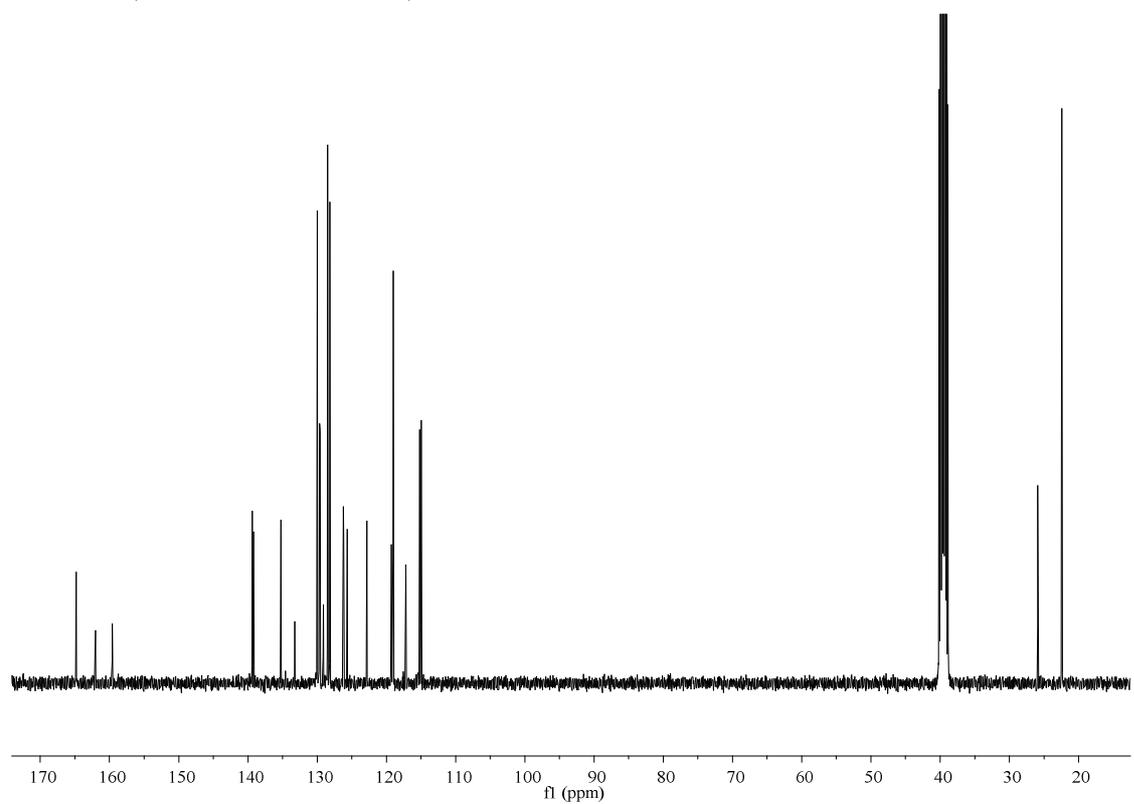


$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, DMSO- d_6): **77a**

Spektren zu Kap. 5.7

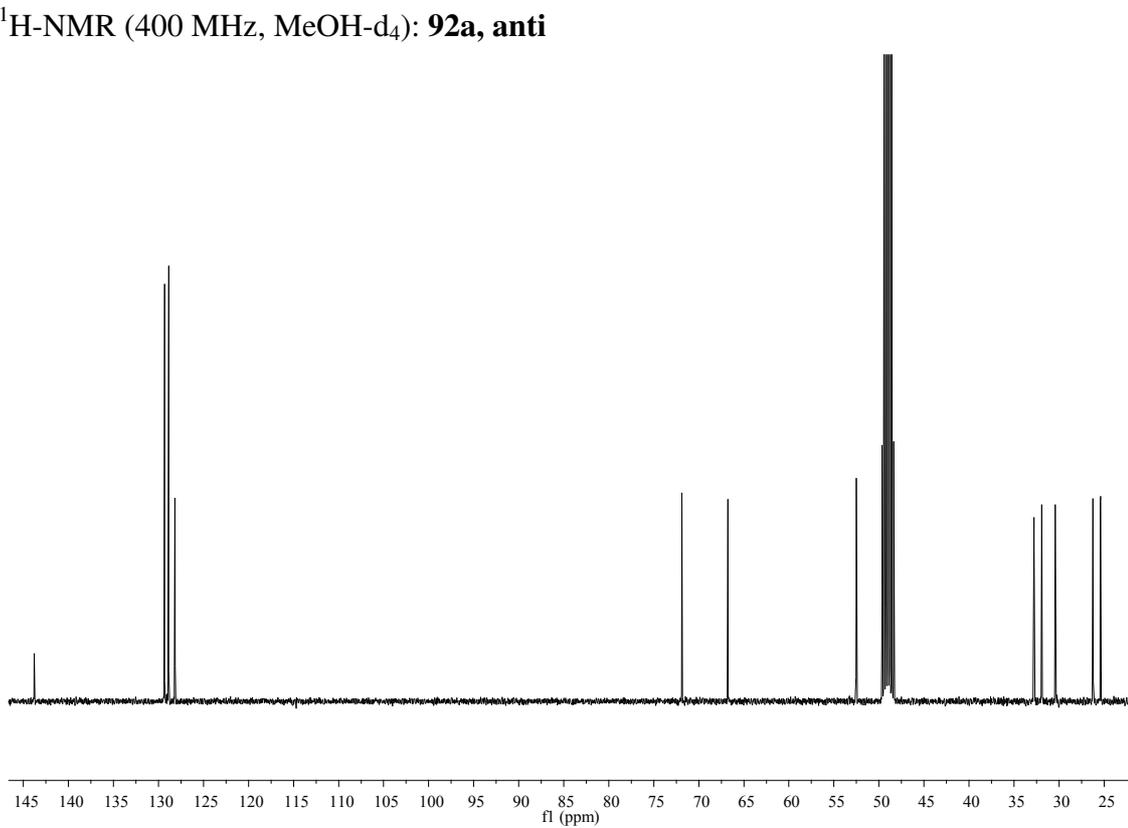
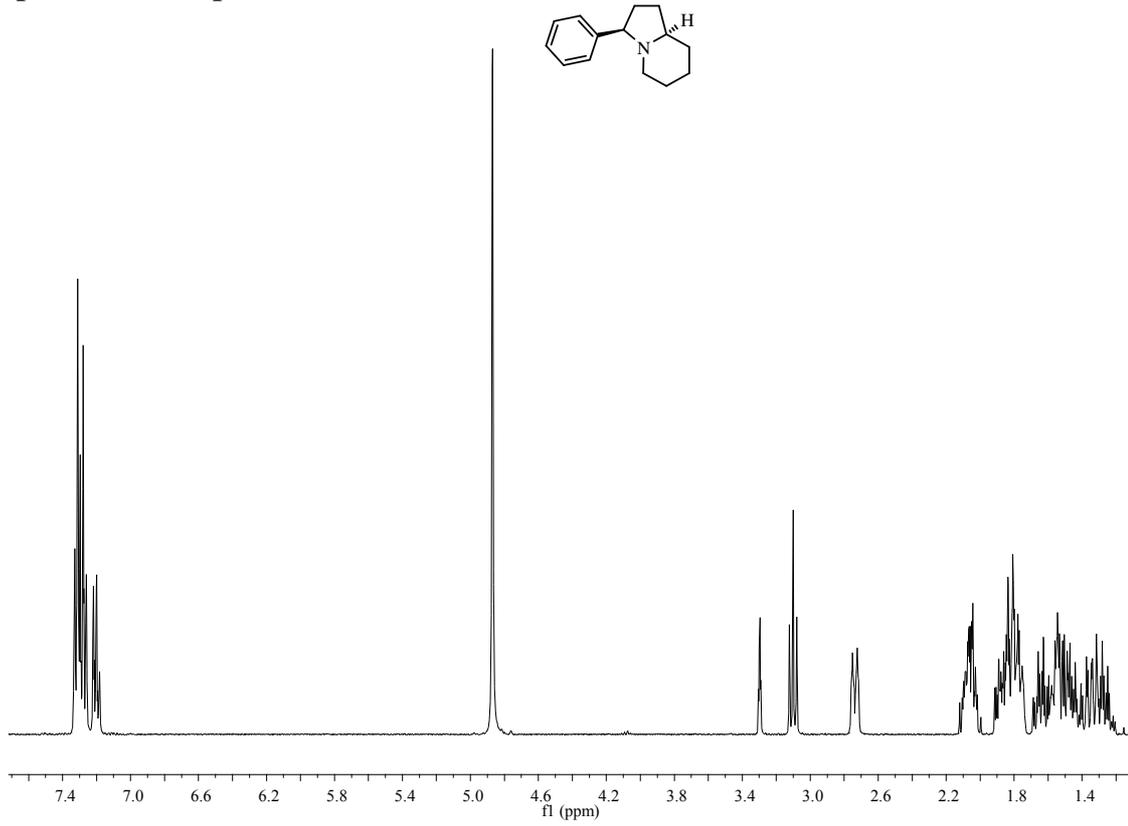


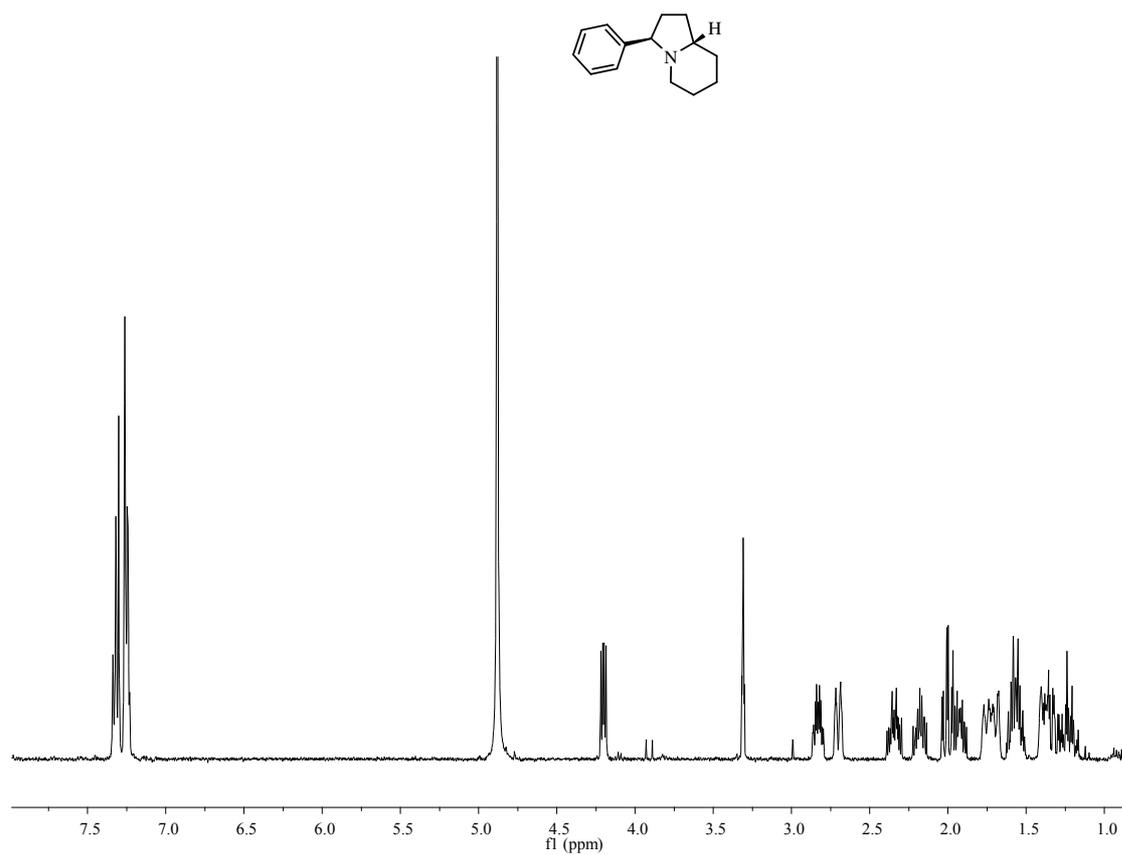
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): **79**



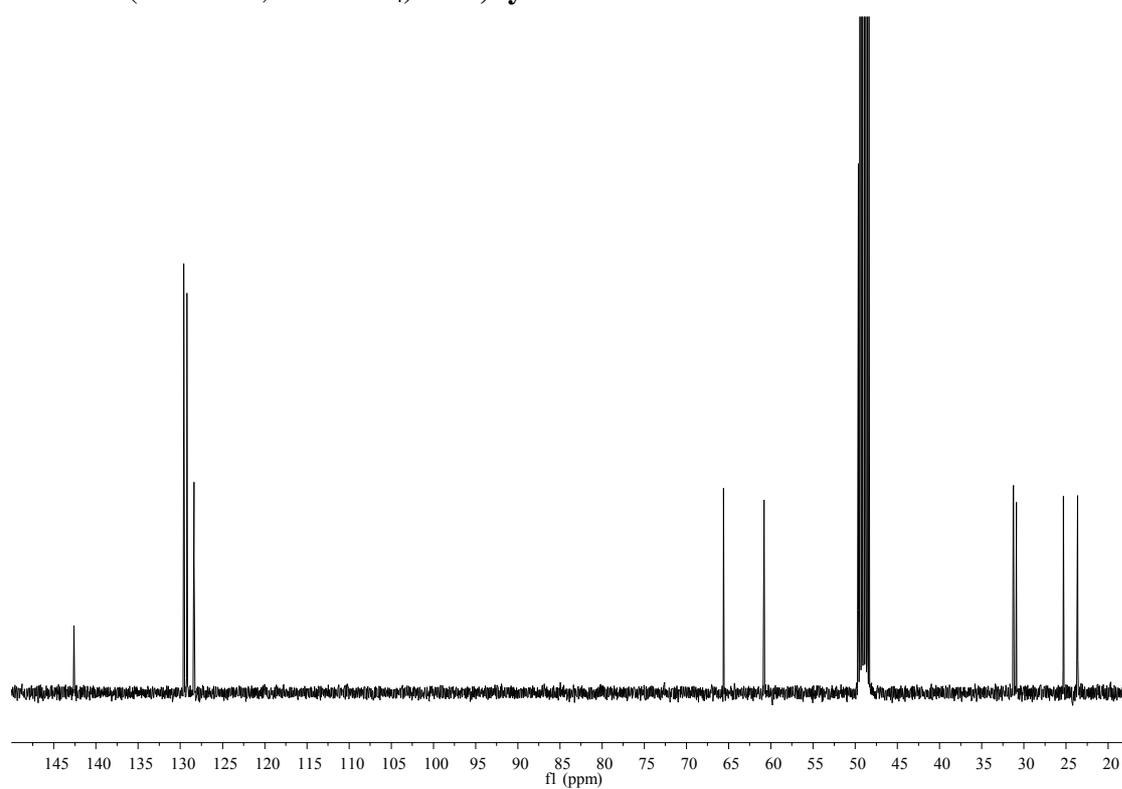
$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, DMSO-d_6): **79**

Spektren zu Kap. 5.9

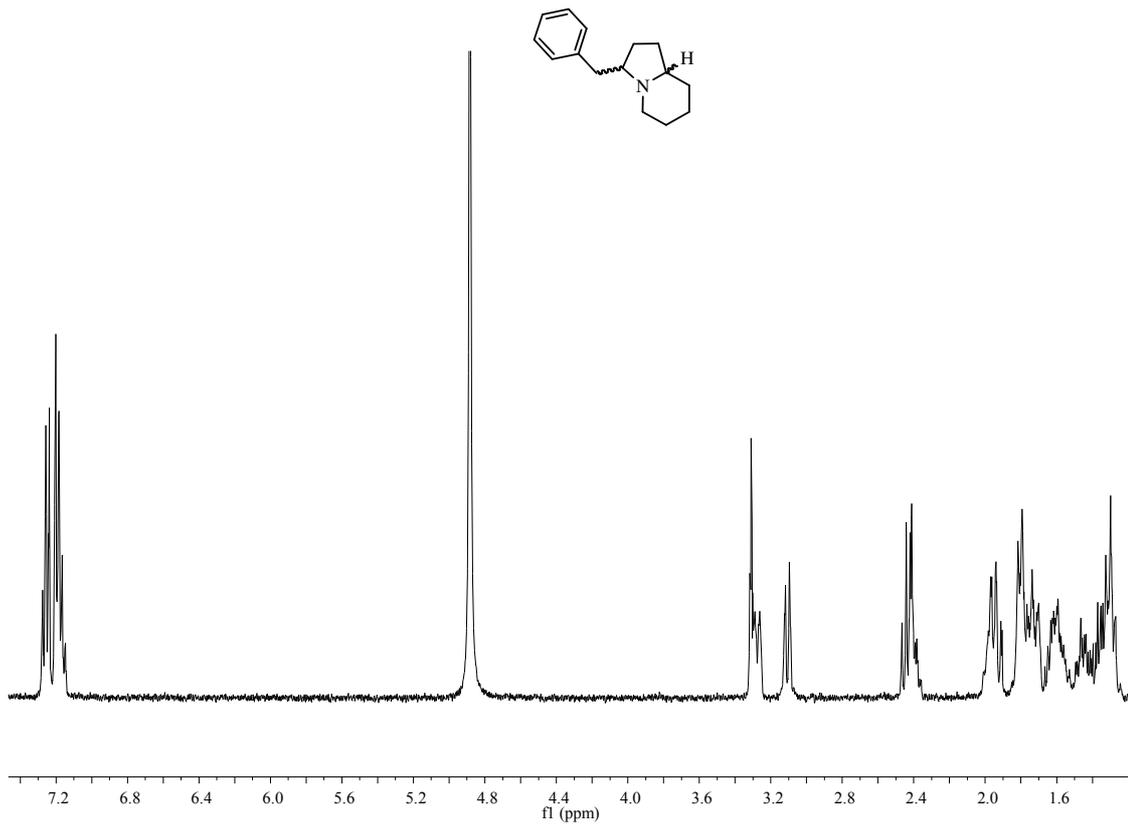




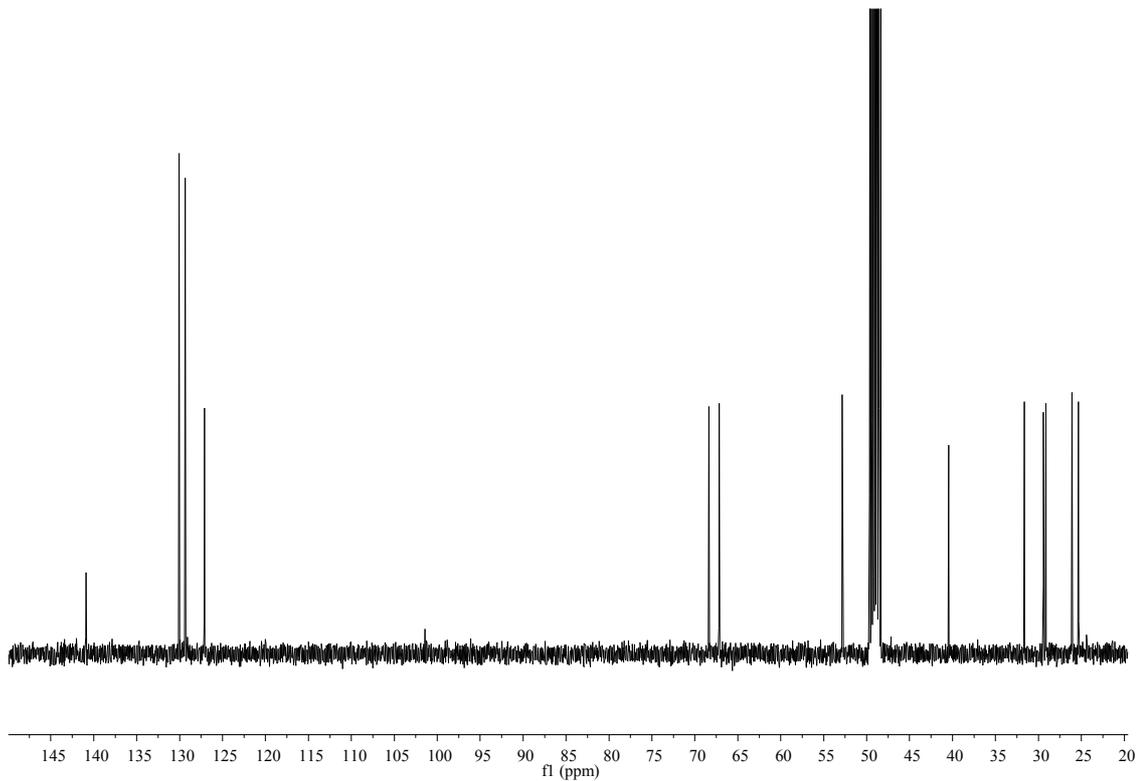
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_4): **92a, syn**



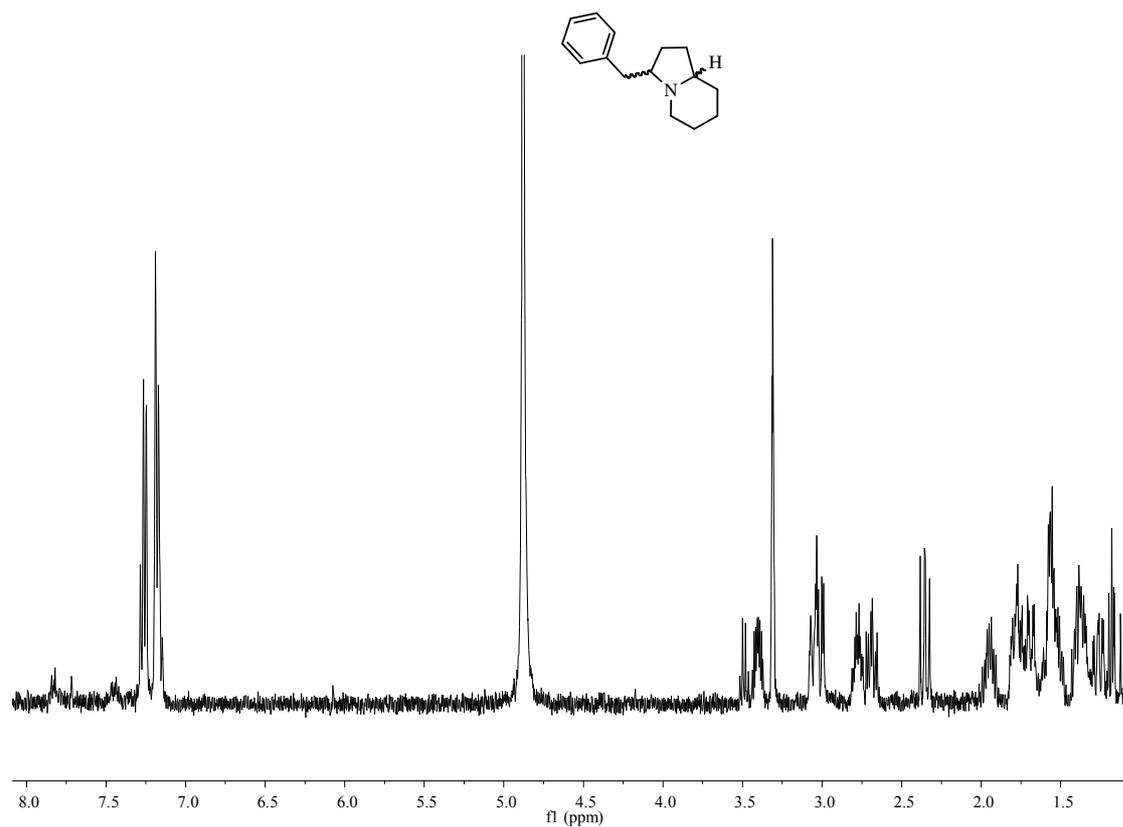
$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, MeOH-d_4): **92a, syn**



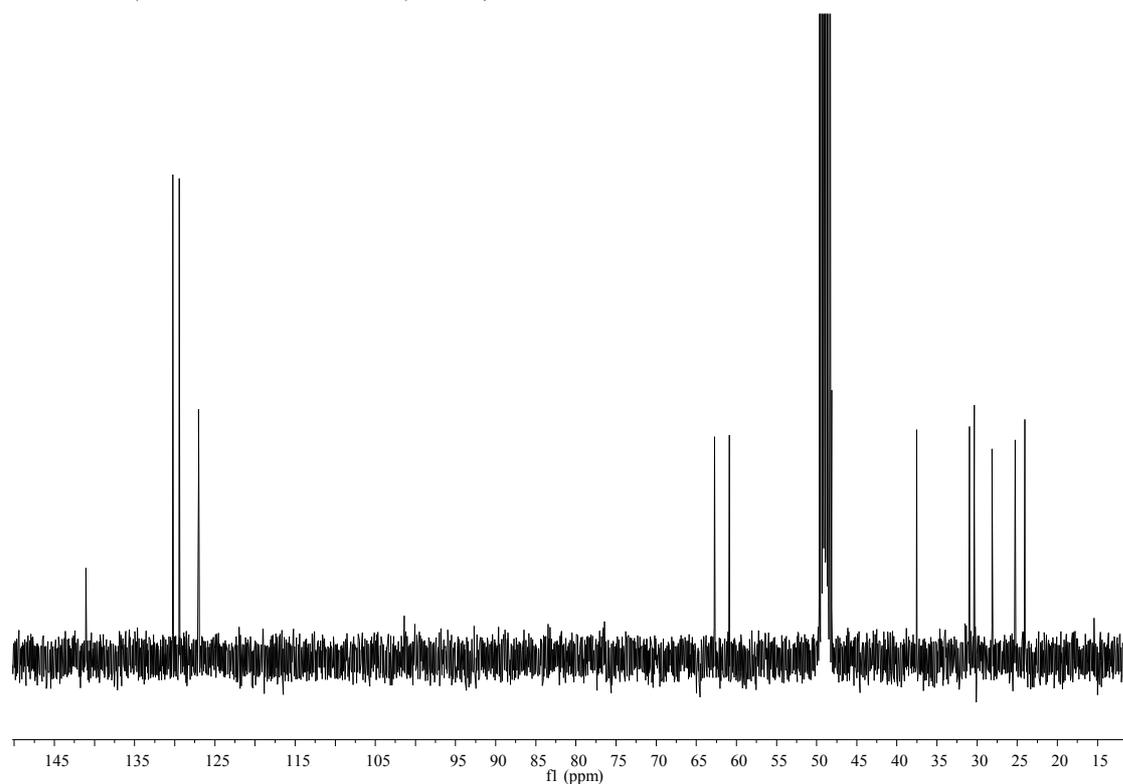
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_4): **92b**, Hauptdiastereomer



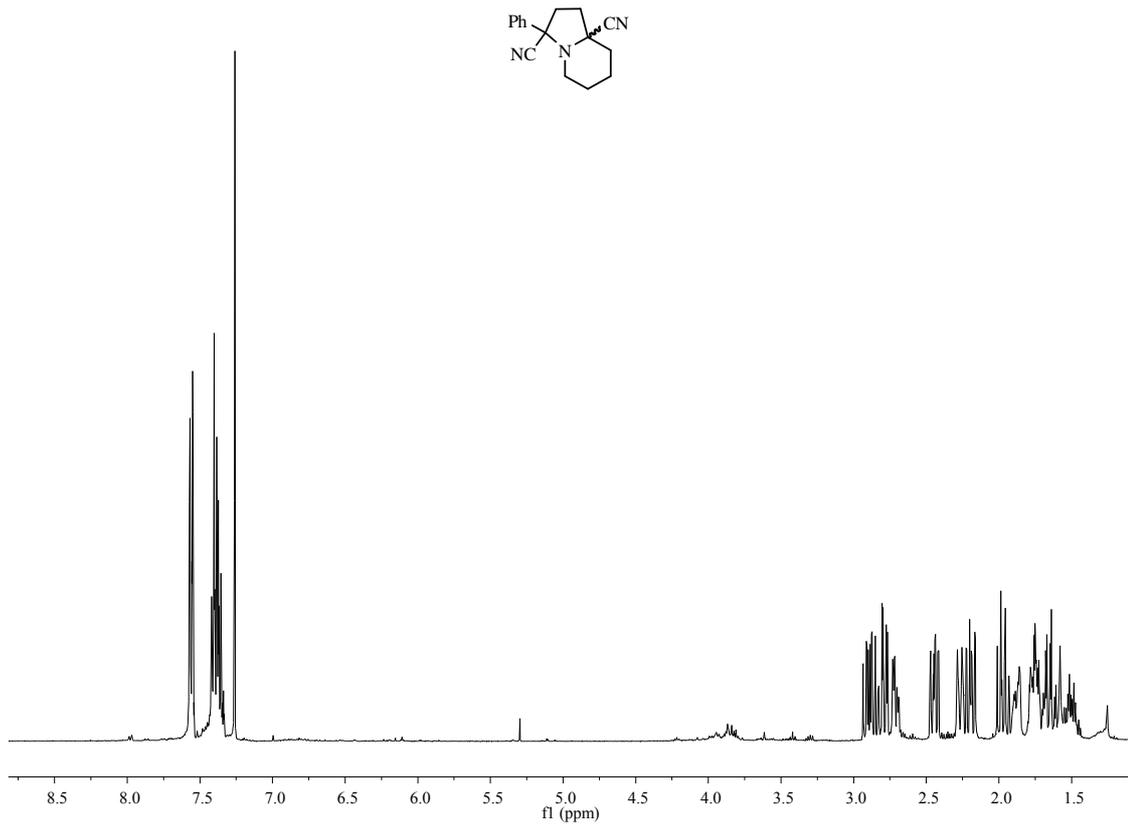
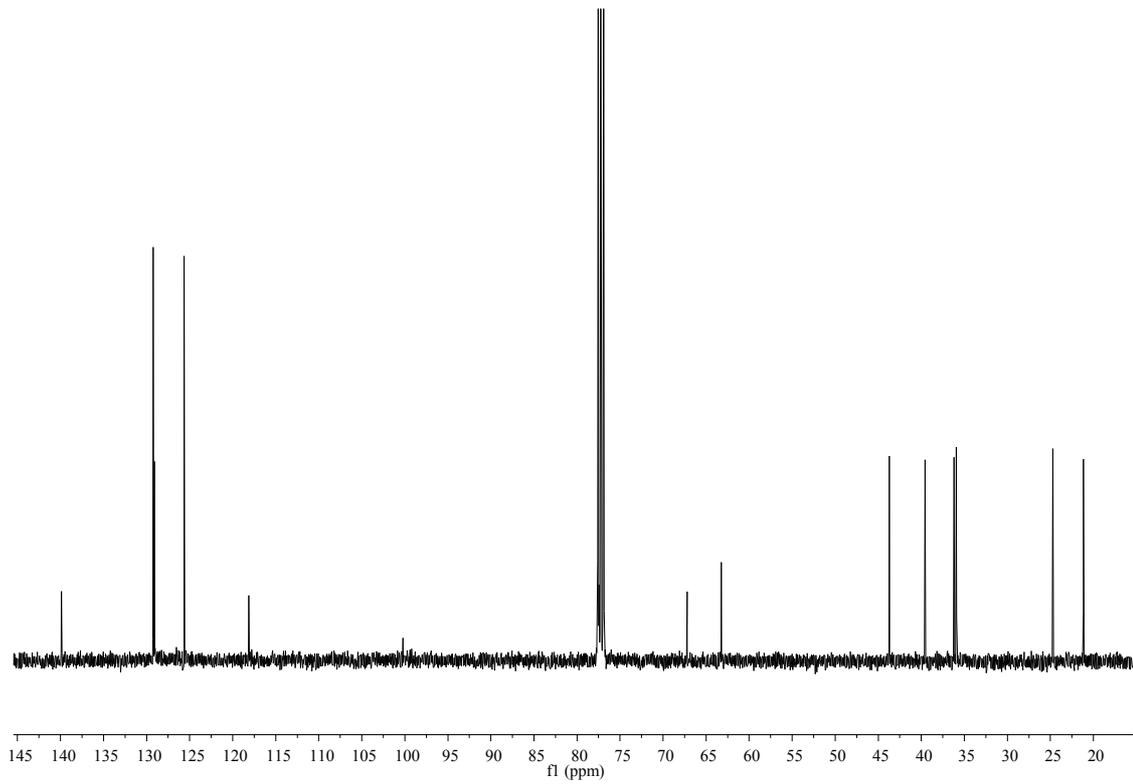
$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, MeOH-d_4): **92b**, Hauptdiastereomer



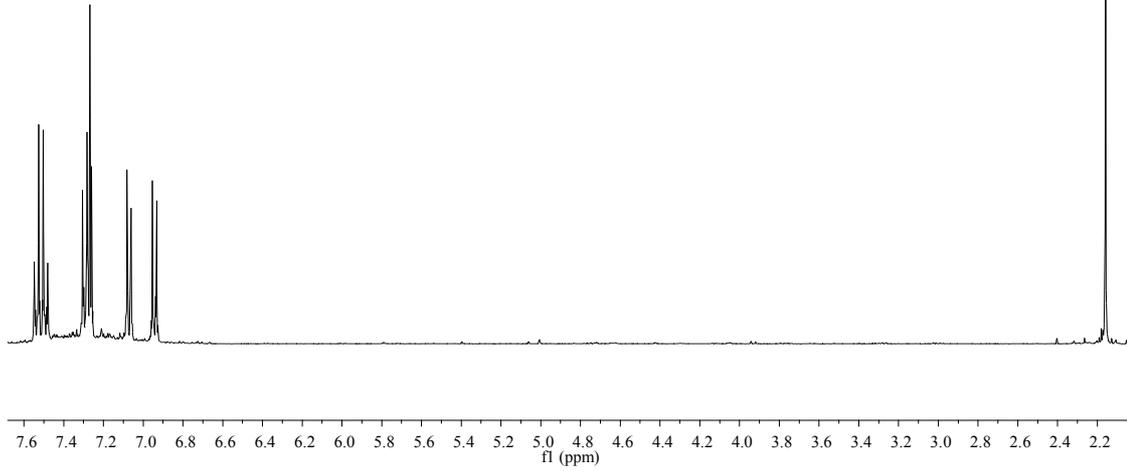
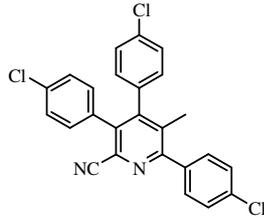
¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄): **92b**, Nebendiastereomer



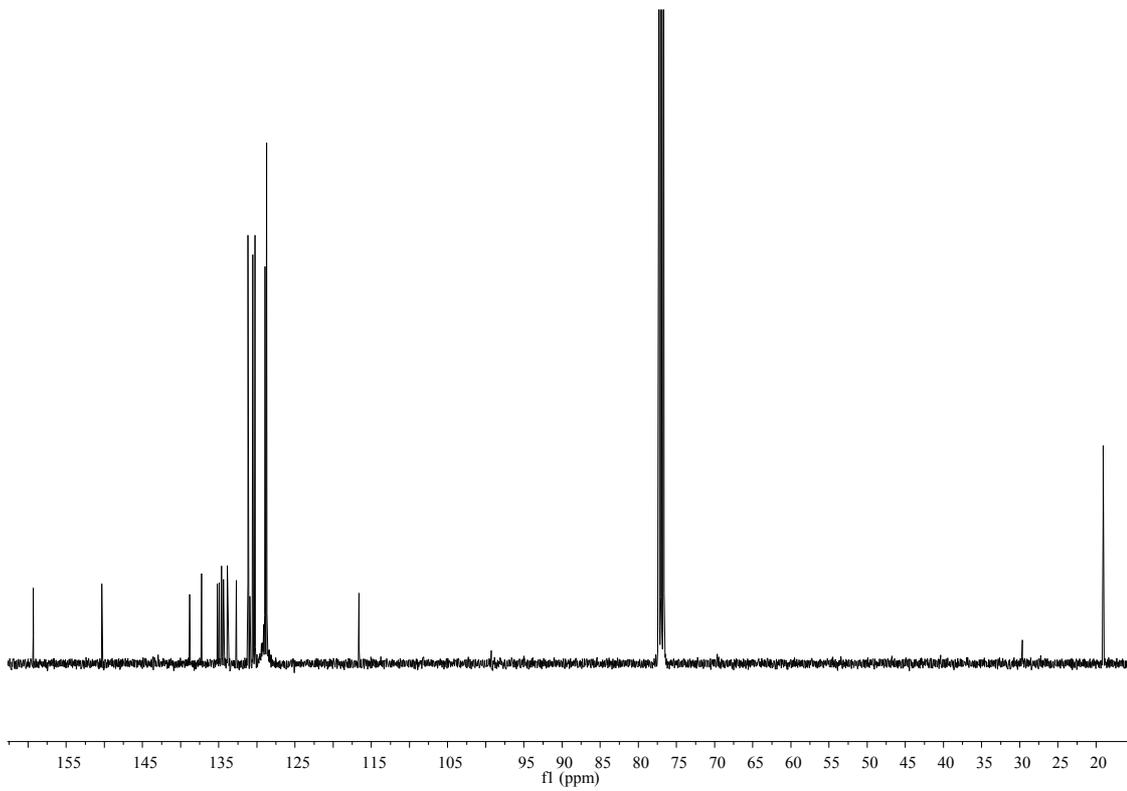
¹³C-NMR (100.6 MHz, MeOH-d₄): **92b**, Nebendiastereomer

 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): **95** $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): **95**

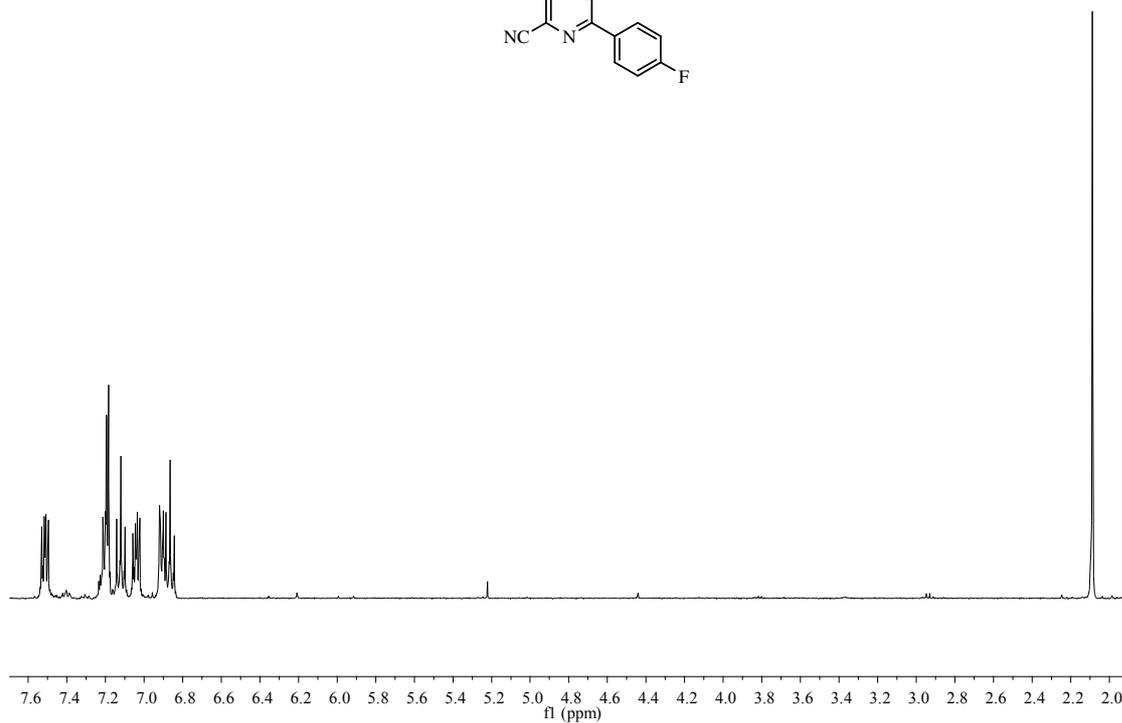
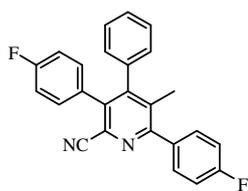
Spektren zu Kap. 5.11



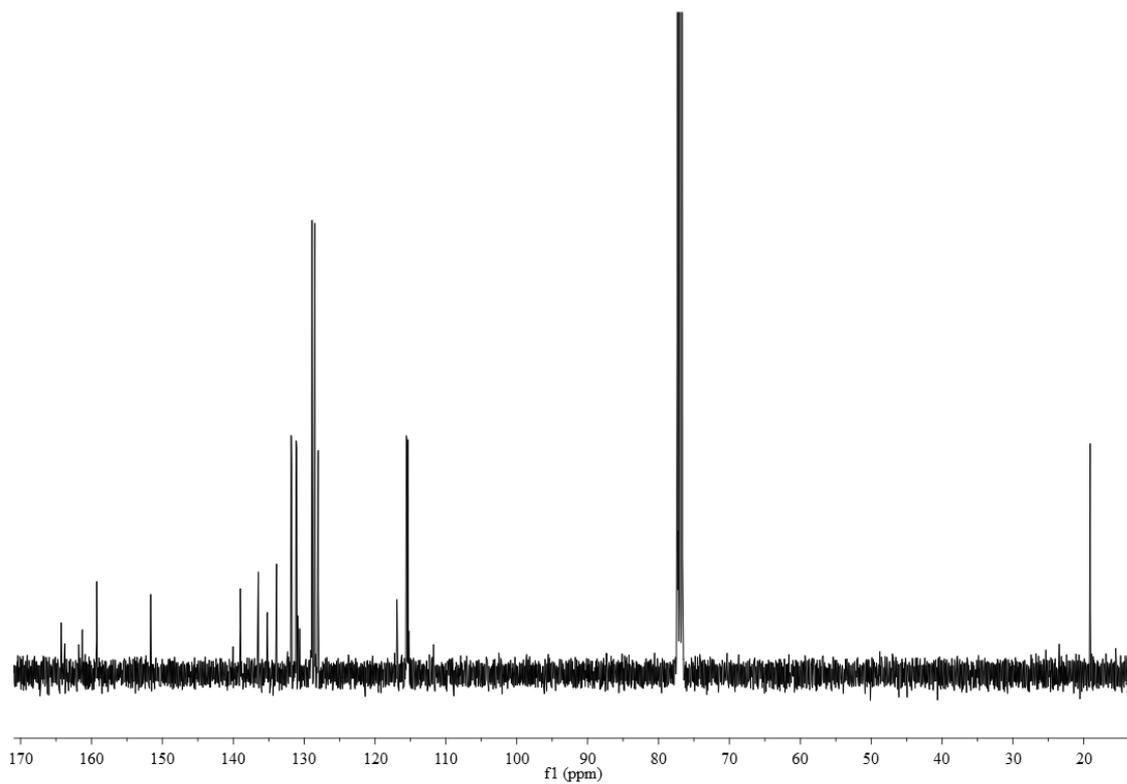
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): **118a**



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): **118a**



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): **118b**



¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): **118b**

9 Persönliches

Veröffentlichungen

Ein Teil der in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse wurde bereits veröffentlicht:

I. Bergner, T. Opatz: "Modular One-Pot Synthesis of Tetrasubstituted Pyrroles from α -(Alkylideneamino)nitriles", *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7083 - 7090.

Weitere Veröffentlichungen:

I. Bergner, T. Opatz: "Synthesis of γ -Amino Acid Esters by 1,4-Addition of Deprotonated α -Aminonitriles and α -(Alkylideneamino)nitriles to α,β -Unsaturated Esters", *Synthesis* **2007**, 918 - 928.

Tianshu Li, Ines Bergner, F. Nipa Haque, Marco Zimmer-De Iuliis, Datong Song, and Robert H. Morris: "Hydrogenation of Benzonitrile to Benzylamine Catalyzed by Ruthenium Hydride Complexes with P-NH-NH-P Tetradentate Ligands: Evidence for a Hydridic-Protonic Outer Sphere Mechanism", *Organometallics* **2007**, 26 (24), 5940 - 5949.

Posterbeiträge/ Kurzvorträge

09/2005	Posterpräsentation GDCh-Jahrestagung Düsseldorf
09/2006	Posterpräsentation ORCHEM Bad Nauheim
11/2006	Kurzvortrag und Posterpräsentation im Rahmen des "Intensive Course of Medicinal Chemistry", Ho Chi Minh City, Vietnam
09/2007	Posterbeitrag im Rahmen des „Symposium on Natural Products“, Kaiserslautern

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig angefertigt habe und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwandt habe.

Ich erkläre außerdem, dass diese Dissertation weder in gleicher noch in anderer Form bereits in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat.

Ich habe früher außer mit den im Zulassungsversuch urkundlich vorgelegten Graden keine weiteren akademischen Grade erworben oder zu erwerben versucht.

Hamburg, den 13.01.2009