

Asymmetrische Rh(I)-katalysierte 1,4-Addition von Arylboronsäuren an
acceptorsubstituierte carbo- und heterocyclische Cycloalkene:
Formale Synthese von (+)-Vabicaserin

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover
zur Erlangung des Grades

Doktor der Naturwissenschaften
Dr. rer. nat.

genehmigte Dissertation

von

Dipl.-Chem. Wojciech Jan Dziechciejewski

2017

Referent: Dr. rer. nat. Mike M. K. Boysen

Referent: Prof. Dr. rer. nat. Holger Butenschön

Korreferent: PD Dr. rer. nat. Martin Cordes

Tag der Promotion: 19.09.2017

Danksagung

Ich danke Herrn Dr. Mike Boysen für die Möglichkeit zur Durchführung dieser Dissertation, die interessante Themenstellung und seine hervorragende Betreuung in dieser Zeit. Außerdem möchte ich mich für die Möglichkeit zur Teilnahme an den bereichernden nationalen sowie internationalen Konferenzreisen bedanken.

Mein großer Dank gilt ebenfalls Herrn Prof. Dr. Holger Butenschön für die spontane und freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis, seine wissenschaftliche Unterstützung während dieser Dissertation und die Übernahme des Erstgutachtens.

Herrn PD Dr. Martin Cordes danke ich für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens sowie des Prüfungsvorsitzes.

Herrn Prof. Dr. Thomas Scheper danke ich für die bereitwillige Übernahme des Drittprüferamtes.

Für die gemeinsame Zeit und die positive Arbeitsatmosphäre sowie die konstruktiven und nicht konstruktiven Gespräche danke ich ganz herzlich meinen Arbeitskollegen Dr. Fabian Albrecht, M. Sc. Lauren Heinisch, Dr. Gülsüm Özüdüru, M. Sc. Sinem und M. Sc. David Schmiel, Dr. Stefan Schmitz, Dr. Thea Schubach, Dr. Holger Schwekendiek (geb. Grugel), Dr. Oliver Sowada, M. Sc. Wing-Yin Tsang sowie Dr. Irina und Dr. Georg Werner.

Allen Arbeitsgruppen des OCI, BMWZ und ACI sowie meinen Praktikanten danke ich für die gute Zusammenarbeit.

Des Weiteren danke ich den Mitarbeitern der NMR- und MS-Abteilung für die zahlreichen Messungen und den freundlichen Service. Der Dank richtet sich an Dagmar Körtje und Monika Rettstadt sowie Joachim Küster, Sabine Ohlrogge, Roswitha Reichel und Anne Schulz. Ein besonderer Dank gilt Dr. Jörg Fohrer für seine große Hilfestellung bei NMR-spektroskopischen Fragen und Dr. Gerald Dräger für das Messen der Kristallstrukturanalysen.

Für die kompetente Hilfe bei bürokratischen Angelegenheiten danke ich herzlich Monika Griese sowie Christine Bartetzko, Annette Kandil und Ines-Britta Roloff.

Mein größter Dank gilt meiner Familie. Ich möchte mich von Herzen bei meiner Mutter für ihre ständige Hilfsbereitschaft und Unterstützung bedanken. Außerdem danke ich ganz herzlich meiner Frau Magdalena, dass sie mich über die Zeit des Studiums und meiner Promotion begleitet hat. Ich danke dir für deine selbstlose Unterstützung und deine Liebe. Meinen lieben Kindern Jan und Helena danke ich für ihre Geduld und meine Quelle der Motivation.

Kurzzusammenfassung

Asymmetrische Rh(I)-katalysierte 1,4-Addition von Arylboronsäuren an acceptorsubstituierte carbo- und heterocyclische Cycloalkene: Formale Synthese von (+)-Vabicaserin

Die asymmetrische Rh(I)-katalysierte 1,4-Addition von Arylboronsäuren an α,β -ungesättigte cyclische und acyclische Enone und Enoate ist eine moderne Methode zum Aufbau eines neuen Stereozentrums und einer neuen C-C-Bindung. Acceptorsubstituierte Cycloalkene stellen dafür sehr attraktive Elektrophile dar, da sie den Aufbau von zwei benachbarten Stereozentren in einem Schritt ermöglichen. Jedoch sind Beispiele derartiger Elektrophile selten, was wahrscheinlich auf die verringerte Reaktivität der dreifach substituierten Doppelbindung und der Kontrolle der Diastereoselektivität bei der Umsetzung zurückzuführen ist. Aus diesem Grund stellen diese Substrate anspruchsvolle Elektrophile in der stereoselektiven 1,4-Addition dar. Im Rahmen dieser Arbeit wurden carbo- und heterocyclische anspruchsvolle Elektrophile mit exocyclischen Acceptorsubstituenten in der asymmetrischen 1,4-Addition untersucht.

Der erfolgreiche Einsatz carbo- und heterocyclischer ungesättigter Nitrile führte zu der Darstellung 1,2-disubstituierter Additionsprodukte mit zwei neuen Stereozentren. Die Umsetzungen mit Arylboronsäuren lieferten das *cis*-konfigurierte 1,4-Addukt als Hauptprodukt. Das *cis*-Produkt wurde dabei in bis zu 94 % Ausbeute, einem Diastereomerenverhältnis von 89:11 und einem Enantiomerenüberschuss von 97% *ee* gebildet. Durch basische Epimerisierung des *cis*-Produktes kann das thermodynamisch stabilere *trans*-konfigurierte Produkt in guter Ausbeute und ohne Verlust des Enantiomerenüberschusses dargestellt werden. Die Struktur motive der dargestellten 1,4-Addukte sind 1,2-disubstituierte Cyclopentane und 3,4-disubstituierte Piperidine, welche als Struktur motive in zahlreichen Wirkstoffen und Wirkstoffkandidaten auftreten. Der beachtliche präparative Nutzen der neu entwickelten 1,4-Additionen wurde in der formalen Synthese von Vabicaserin unter Beweis gestellt, in der die asymmetrische 1,4-Addition als Schlüsselschritt zum Aufbau der beiden benachbarten Stereozentren eingesetzt wurde.

Asymmetrische Synthese, 1,4-Addition, homogene Übergangsmetallkatalyse, Reaktionsoptimierung, Wirkstoffsynthese

Abstract

Asymmetric rhodium(I)-catalyzed 1,4-addition of arylboronic acids to acceptor substituted carbo- und heterocyclic cycloalkenes: Formal synthesis of (+)-Vabicaserin

Asymmetric rhodium(I)-catalyzed 1,4-addition of arylboronic acids to α,β -unsaturated cyclic and acyclic enones and enoates is a modern method for the setup of one new stereocenter under C-C-bond formation. Acceptor substituted cycloalkenes are very attractive electrophiles, as 1,4-addition to these substrates creates two new stereocenters in one step. However, examples for this transformation are rare. This is probably due to the reduced reactivity of the trisubstituted double bond and diastereoselectivity issues, making them challenging electrophiles for the stereoselective 1,4-addition. In the course of this thesis carbo- and heterocyclic challenging electrophiles with exocyclic acceptor substituents were investigated in the asymmetric 1,4-addition.

The successful application of carbo- and heterocyclic unsaturated nitriles led to the formation of 1,2-disubstituted addition products with two new stereocenters. The addition of arylboronic acids yielded the *cis*-configured 1,4-adduct as the main product. The *cis*-product was formed in up to 94 % yield, a diastereomeric ratio of 89:11 and 97% *ee*. Basic epimerization of the *cis*-product into the thermodynamically more stable *trans*-configured product can be achieved in high yield and without erosion of the *ee*.

The structural motifs of the established 1,4-adducts are 1,2-disubstituted cyclopentanes and 3,4-disubstituted piperidines, which are structural motifs in many drugs and drug candidates. The value of the new transformations was demonstrated by the formal synthesis of Vabicaserin applying the asymmetric 1,4-addition as key step for the formation of the two contiguous stereocentres.

Asymmetric synthesis, 1-4-addition, homogeneous transition metal catalysis, optimization of reaction conditions, drug synthesis

Abkürzungsverzeichnis

AAV	allgemeine Arbeitsvorschrift
Ac	Acetyl
acac	Acetylacetonat
aq	wässrig (<i>aqueous</i>)
Äq.	Äquivalent
Ar	Aryl
Ausb.	Ausbeute
Å	Ångström
ber.	berechnet
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
bod	Bicyclooctadien
br	breit (NMR und IR)
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
<i>c</i>	Konzentration
Cbz	Benzyloxycarbonyl
¹³ C-NMR	¹³ C-kernmagnetische Resonanz (<i>nuclear magnetic resonance</i>)
cod	1,4-Cyclooctadien
- <i>d</i>	deutert
d	Dublett (NMR)
DC	Dünnschichtchromatographie
dd	Dublett vom Dublett (NMR)
DIPAMP	1,2-Ethandiylbis[(<i>o</i> -methoxyphenyl)phenylphosphin]
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid

DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>deoxyribonucleic acid</i>)
DOPA	3,4-Dihydroxyphenylalanin
δ	Chemische Verschiebung
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss (<i>enantiomeric excess</i>)
ESI	Elektronenspray-Ionisation
Et	Ethyl
EWG	elektronenziehende Gruppe (<i>electron withdrawing group</i>)
g	Gramm
GC	Gaschromatographie
gef.	gefunden
h	Stunde(n)
$^1\text{H-NMR}$	^1H -kernmagnetische Resonanz (<i>nuclear magnetic resonance</i>)
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (<i>high performance liquid chromatography</i>)
HRMS	Hochauflösende Massenspektrometrie (<i>high resolution mass spectrometry</i>)
Hz	Hertz
IR	Infrarotspektroskopie
IUPAC	International Union for Pure and Applied Chemistry
<i>J</i>	Kopplungskonstante
K	Kelvin
L	Liter
m	Multiplett (NMR)
m	mittel (IR)
Me	Methyl
min	Minuten
Ms	Mesyl

MS	Massenspektrometrie
m/z	Masse/Ladung-Verhältnis
μL	Mikroliter
nbd	2,5-Norbornadien
n.d.	nicht detektierbar
NIS	N-Iodsuccinimid
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl (IR-Spektroskopie)
PE	Petrolether
PG	Schutzgruppe (<i>protecting group</i>)
Ph	Phenyl
PMP	1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin
ppm	Teile von einer Million (<i>parts per million</i>)
q	Quartett
quant.	quantitativ
<i>rac</i>	racemisch
RAMP	(<i>R</i>)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin
(<i>R,R</i>)-Ph-bod	(1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2,5-Diphenylbicyclo[2.2.2]octa-2,5-dien
s	Singulett (NMR)
s	stark (IR)
SAMP	(<i>S</i>)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin
(<i>S,S</i>)-Ph-bod	(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2,5-Diphenylbicyclo[2.2.2]octa-2,5-dien
t	Triplett (NMR)
TFA-	Trifluoracetyl
Ts	Tosyl
t_R	Retentionszeit
w	schwach (IR)

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Enantiomere	1
1.2 Asymmetrische Synthese	4
1.3 Olefinliganden in der asymmetrischen Synthese	8
1.4 Asymmetrische Rh(I)-katalysierte 1,4-Addition	11
2. Aufgabenstellung	17
3. Präparative Arbeiten und Theorie	20
3.1 Rh(I)-katalysierte 1,4-Addition von Arylboronsäuren an anspruchsvolle carbocyclische Elektrophile	20
3.1.1 Rh(I)-katalysierte 1,4-Addition an 1-Cyclopentencarbonitril	23
3.1.2 Stereoselektivität der asymmetrischen 1,4-Addition an 1-Cyclopentencarbonitril	31
3.1.3 Rh(I)-katalysierte 1,4-Addition an 1-Cyclopentencarbonsäuremethylester	35
3.2 Formale Synthese von (+)-Vabicaserin	40
3.3 Rh(I)-katalysierte 1,4-Addition von Phenylboronsäure an anspruchsvolle heterocyclische Elektrophile	48
4. Zusammenfassung und Ausblick	69
5. Experimenteller Teil	78
5.1 Allgemeine Hinweise	78
5.2 Instrumentelle Analytik	79
5.3 Rh(I)-katalysierte 1,4-Addition an 1-Cyclopentencarbonitril	82
5.4 Basische Epimerisierung von <i>cis</i> -49a zu <i>trans</i> -49a	107
5.5 Bestimmung der absoluten Konfiguration von <i>cis</i> -49a	108
5.6 Rh(I)-katalysierte 1,4-Addition an 1-Cyclopentencarbonsäuremethylester	110
5.7 Synthese des tricyclischen Amins 73 – Formale Synthese von Vabicaserin	116
5.8 Darstellung heterocyclischer Elektrophile für die Rh(I)-katalysierte 1,4-Addition	123
5.9 Rh(I)-katalysierte 1,4-Additionen an 1,2,5,6-Tetrahydropyridin-3-carbonitrile	139
6. Literaturverzeichnis	153

1. Einleitung

1.1 Enantiomere

Zu Beginn des 19. Jahrhunderts entdeckte der französische Physiker BIOT, dass nicht nur kristalline Strukturen sondern auch Flüssigkeiten und Lösungen bestimmter organischer Verbindungen, wie Terpentinöl, Rohrzucker und Weinsäure, die Polarisationssebene des linear polarisierten Lichtes drehen können. Dreißig Jahre später untersuchte der französische Chemiker und Mikrobiologe PASTEUR eine Probe von optisch inaktiven Tartratkristallen und stellte fest, dass die Probe aus zwei unterschiedlichen Kristallformen besteht, und dass diese zwei nicht deckungsgleiche Spiegelbilder voneinander sind. Er trennte die beiden enantiomorphen Kristalle mechanisch und untersuchte ihre Lösungen auf optische Aktivität. In beiden Fällen erhielt er vom Betrag den gleichen Drehwert, jedoch mit unterschiedlichen Vorzeichen. Es war das erste Beispiel eines racemischen Gemisches, dessen beide Enantiomere identifiziert werden konnten. Damit gilt PASTEUR als Entdecker der molekularen Chiralität.¹

Chiralität ist ein fundamentales Naturphänomen, welches die Eigenschaft von Objekten beschreibt, sich nicht mit ihrem Spiegelbild zur Deckung bringen zu lassen. In der Natur trifft man unzählige Beispiele für Chiralität, sie reichen von anorganischer Materie, wie den Tartratkristallen der Weinsäure, bis zu den eindrucksvollen Hörnern des Großen Kudus (Abb. 1).

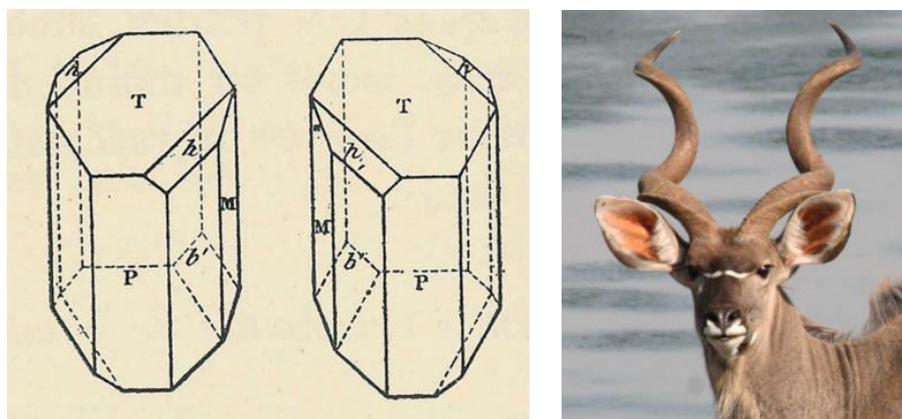
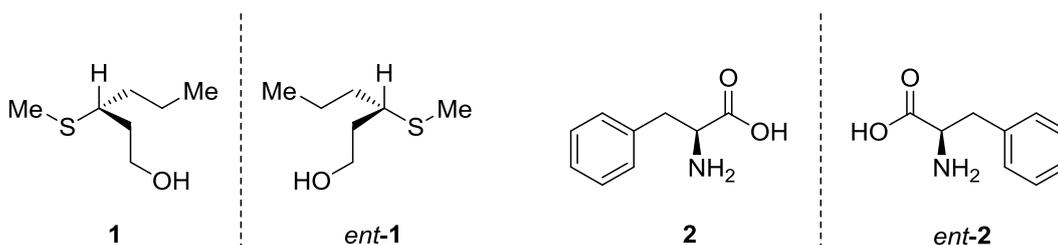


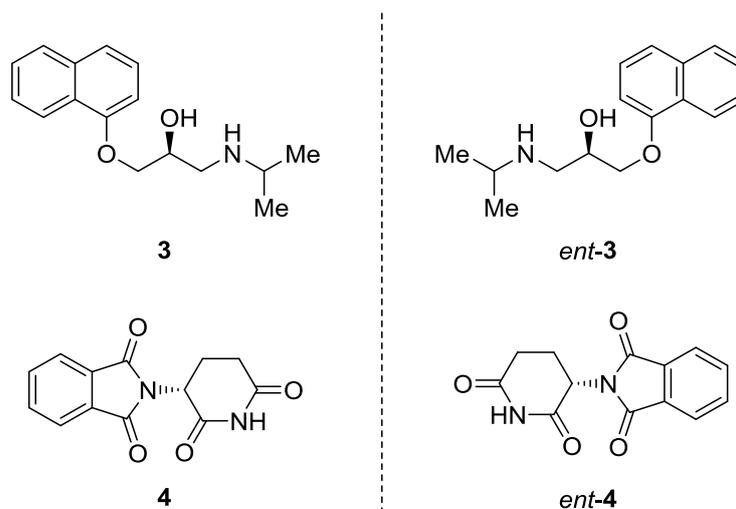
Abbildung 1: PASTEURS Zeichnung der enantiomorphen Natrium-Ammonium-Tartratkristalle.² Porträt des Großen Kudus mit Schraubengehörn.³

Enantiomere einer chiralen Verbindung sind Stereoisomere, die mit Ausnahme der optischen Rotation die gleichen physikalischen Eigenschaften besitzen. Darüber hinaus sind ihre Eigenschaften und Wirkungsweisen in einer achiralen Umgebung ununterscheidbar. Mit einer chiralen Umgebung treten Enantiomere jedoch unterschiedlich in Wechselwirkung. Deshalb weisen ihre physiologischen und pharmakologischen Wirkungen häufig deutliche Unterschiede auf. Grund dafür sind chirale Aminosäuren, die in der Natur meist nur als ein Enantiomer vorkommen. Sie dienen als Bausteine des Lebens, um Enzyme oder Proteine enantiomerenrein aufzubauen. So bestehen auch die menschlichen Geruchs- und Geschmacksrezeptoren aus derartigen Proteinen. Sie können beispielsweise die Enantiomere von 3-(Methylthio)hexanol und Phenylalanin unterschiedlich wahrnehmen. Der Geruch von (*R*)-3-(Methylthio)hexanol (**1**) wird als schwach krautartig beschrieben, während das (*S*)-Enantiomer (*ent*-**1**) als fruchtig und exotisch wahrgenommen wird.⁴ Der Geschmack von (*R*)-Phenylalanin (**2**) wird als süß, der von (*S*)-Phenylalanin (*ent*-**2**) hingegen als bitter beschrieben.⁵



Enantiomere können ebenfalls eine unterschiedliche pharmakologische Wirkung auf den menschlichen Körper haben. In dem Kinderbuch *Alice im Spiegel* stellte der Verfasser Lewis Carroll eine treffende Aussage in den Raum, als sich Alice an ihre Katze wendete: „Würdest du gerne im Spiegelhaus wohnen, Mieze? wer weiß, ob man dir dort Milch geben würde! Vielleicht ist Spiegelmilch nicht gut zum Trinken.“⁶ Vielleicht war diese visionäre Aussage in einem anderen Zusammenhang gemeint, trifft jedoch auch auf die pharmakologische Wirkung von Enantiomeren zu. Das Arzneimittel Propranolol beispielsweise gehört zu der Wirkstoffklasse der Betablocker und wird als Racemat eingesetzt. Allerdings ist hauptsächlich das (*S*)-Enantiomer **3** der aktive Wirkstoff, während das (*R*)-Enantiomer *ent*-**3** außerdem kontrazeptive Wirkungen besitzt.⁷ Eines der tragischsten Beispiele für unterschiedliche pharmakologische Wirkungen von Enantiomeren ist der Wirkstoff Thalidomid. Dieser wurde als Racemat in den 1950er und 1960er Jahren in dem Medi-

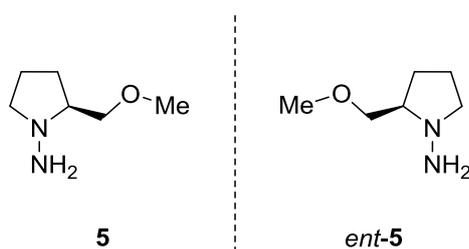
kament CONTERGAN[®] eingesetzt und als Schlaf- und Beruhigungsmittel vertrieben. Dabei besaß nur das (*R*)-Enantiomer **4** die gewünschte sedative Wirkung. Das (*S*)-Enantiomer *ent*-**4** führte hingegen bei Schwangeren zu Schädigungen des Embryos und zu Missbildungen bei den Neugeborenen. In späteren Untersuchungen wurde außerdem festgestellt, dass auch die Einnahme des (*R*)-Enantiomers **4** zu den verheerenden Nebenwirkungen führt. Dieses racemisiert im menschlichen Körper und generiert somit auch das (*S*)-Enantiomer *ent*-**4**.⁸



Diese Beispiele unterstreichen wie elementar die gezielte Darstellung eines Enantiomers für fast alle chiralen Verbindungen ist, die einen direkten Einsatz rund um den „chiralen“ Menschen haben. Das Konzept der Chiralität übt ebenfalls großen Einfluss auf andere Bereiche aus wie beispielsweise die Nanotechnologie oder die Synthese von Flüssigkristallen und Polymeren.⁹

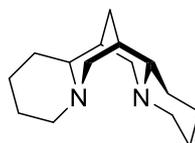
1.2 Asymmetrische Synthese

In der asymmetrischen Synthese wird durch externe Quellen eine chirale Information in eine sonst nicht stereoselektive Reaktion eingebracht, um ihre Stereoselektivität zu steuern. Es gibt vielfältige Methoden, um aus prochiralen Verbindungen enantiomerenreine Substanzen darzustellen. Die Verwendung chiraler Auxiliare bildet ein breites Anwendungsgebiet. Bei dieser Art der asymmetrischen Synthese wird in der Regel ein chirales Auxiliar kovalent an ein prochirales Substratmolekül gebunden. Nach Anbringen des Auxiliars sind die möglichen Umsetzungen des Substrates immer diastereoselektiv. Nach der Umsetzung wird das Auxiliar abgespalten, und man erhält im Idealfall ein enantiomerenreines Produkt. Diese Umsetzungen sind jedoch zum einen mit einem synthetischen Mehraufwand für das Anbringen und Entfernen des Auxiliars verbunden, zum anderen fällt die Darstellung bzw. Beschaffung des Auxiliars und seine Regeneration oder Entsorgung an. Chirale Auxiliare werden meist unter Verwendung von Substanzen der *chiral pools* dargestellt. SAMP¹⁰ (**5**) und RAMP¹¹ (*ent-5*) sind chirale Hydrazine, die aus (*S*)-Prolin und der unnatürlich konfigurierten (*R*)-Glutaminsäure dargestellt werden. Sie werden nach ihrem Entdecker als ENDERS-Reagenzien bezeichnet und u. a. in asymmetrischen α -Alkylierungen von Aldehyden und Ketonen, sowie in asymmetrischen Aldol-, Diels-Alder- und Michael-Reaktionen eingesetzt.¹² Da die Auxiliare vor der Umsetzung kovalent an das Substratmolekül gebunden werden, müssen sie in stöchiometrischen Mengen eingesetzt werden.



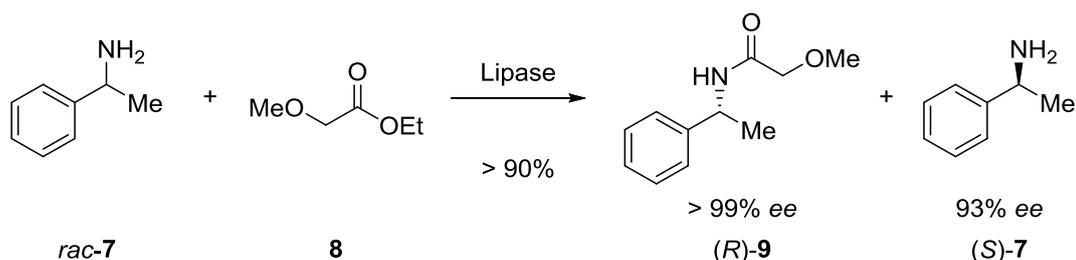
Neben chiralen Auxiliaren finden auch chirale Reagenzien eine breite Anwendung in der asymmetrischen Synthese. Sie zeichnen sich dadurch aus, dass sie die chirale Information während der Umsetzung direkt auf das Substratmolekül übertragen und nicht vorher an das Substratmolekül gebunden werden müssen. (–)-Sparteïn (**6**) wird beispielsweise als

chirales Reagenz in asymmetrischen Deprotonierungen von Carbamaten eingesetzt. Dabei wird es mit Alkylolithiumverbindungen zu einer chiralen Basen umgesetzt. Diese chirale Base kann geminale, enantiotop Protonen unterscheiden und selektiv deprotonieren.¹³ Chirale Reagenzien müssen wie chirale Auxiliare in stöchiometrischen Mengen eingesetzt werden.



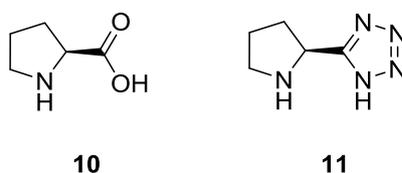
6

Die asymmetrische Bio-, Organo- und Metallkatalyse stellen Methoden dar, die mit substöchiometrischen Mengen eines Enzyms, Organokatalysators oder Katalysator-komplexes die Darstellung enantiomerenreiner Produkte ermöglichen. In der Biokatalyse werden in der Regel Enzyme, die seit jeher von biologischen Systemen als Katalysatoren verwendet werden, eingesetzt, um auch synthetische Substrate stereoselektiv umzuwandeln.¹⁴ Enzymatische Katalysen finden in Prozessen wie der alkoholischen Fermentation schon seit Jahrtausenden Anwendung durch den Menschen und sind darüber hinaus ein modernes Werkzeug in der asymmetrischen Katalyse geworden. So werden die makromolekularen biologischen Katalysatoren in kinetischen Racematspaltungen eingesetzt, um beispielsweise chirale Amine darzustellen (Schema 1).¹⁵ Eine traditionelle Limitierung der Biokatalyse war die Verfügbarkeit von nützlichen Enzymen in größeren Mengen. In den späten 1970er Jahren änderte sich diese Einschränkung durch das Aufkommen von rekombinanten DNA-Technologien. Die enzymatische Katalyse weist jedoch nur ein eingeschränktes Substratspektrum auf. Außerdem limitiert die begrenzte Stabilität der Enzyme die Reaktionsbedingungen der Umsetzungen.^{14c}

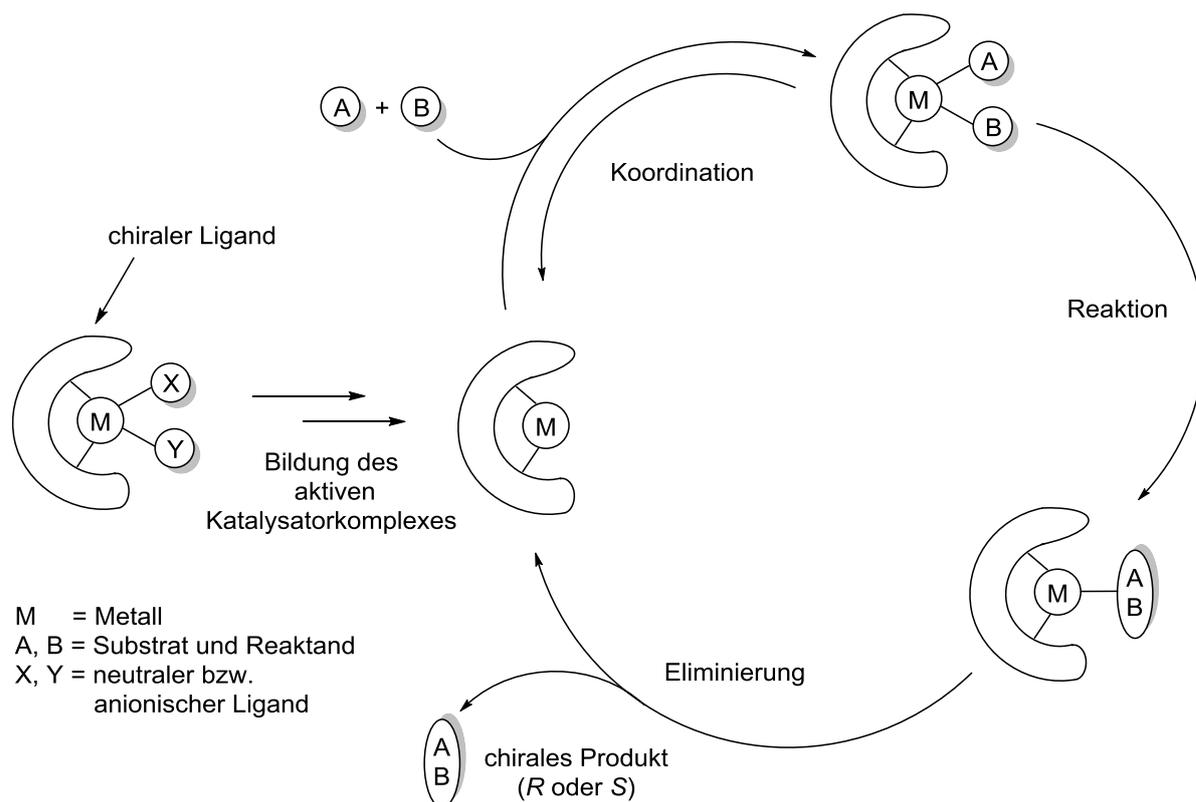


Schema 1: Kinetische Racematspaltung von *rac-7* als Beispiel einer enzymatischen Katalyse.

Die Aminosäure (*S*)-Prolin (**10**) ist ein effektiver Organokatalysator, der u. a. in der HAJOS-PARRISH-EDER-SAUER-WIECHERT-Reaktion eingesetzt wird. Diese asymmetrische intramolekulare Aldol-Cyclisierung findet vor allem in der Darstellung von Steroiden Anwendung.¹⁶ Neben (*S*)-Prolin (**10**) spielen auch seine Derivate eine äußerst wichtige Rolle in der Organokatalyse. Ein neueres Beispiel stellt der Katalysator (*S*)-5-(Pyrrolidin-2-yl)-1*H*-tetrazol (**11**) dar, der beispielsweise in asymmetrischen *N*-Nitroso-Aldol-Reaktionen von Aldehyden mit *in situ* dargestellten Nitrosocarbonylen eingesetzt wird.¹⁷ Organokatalytische Reaktionen benötigen meist eine sehr hohe Katalysatorbeladung und besitzen verglichen zu Metallkatalysen nur ein eingeschränktes Anwendungsspektrum.



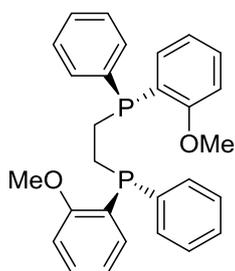
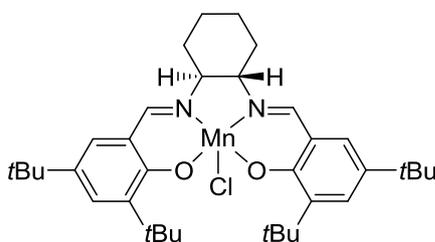
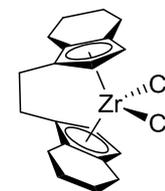
Die asymmetrische Metallkatalyse ist in Bezug auf die eingesetzte Katalysatorbeladung eine sehr effiziente Methode zur Darstellung enantiomerenreiner Verbindungen. Dabei wird aus einem Metallsalz oder -komplex und einem chiralen organischen Liganden ein chiraler Katalysatorkomplex gebildet. Durch die Komplexierung des katalytisch aktiven Metallzentrums wird eine chirale Umgebung um das Metallzentrum erzeugt. Das prochirale Substrat und der Reaktand werden dann am Metallzentrum koordiniert und aktiviert. Nach der Umsetzung wird das chirale Produkt abgespalten und der Katalysezyklus erneut durchlaufen (Schema 2).¹⁸



Schema 2: Allgemeines Prinzip der asymmetrischen Metallkatalyse.

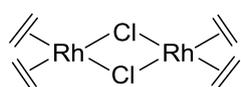
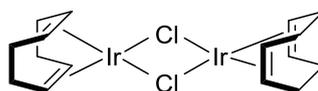
Durch das Metallzentrum wird die Reaktion ermöglicht bzw. beschleunigt, während der chirale Ligand die Enantioselectivität steuert. Die asymmetrische Metallkatalyse bietet den großen Vorteil, mit geringsten Mengen an Katalysator und Ligand eine effektive und stereoselektive Katalyse zu ermöglichen. Seit ihren Anfängen in den 1960er Jahren hat die asymmetrische Metallkatalyse einen fundamentalen Einfluss auf chemische Synthesen und industrielle Anwendungen genommen. (*R,R*)-DIPAMP (**10**) ist ein chiraler Bisphosphan-Chelatligand der von KNOWLES entwickelt wurde und dessen Rh(I)-Komplex asymmetrische Hydrierungen katalysiert. Mit diesem Katalysator wurde die erste industrielle asymmetrische Synthese der Aminosäure (*S*)-DOPA durchgeführt.¹⁹ Der Salenkomplex **11** wurde von JACOBSEN entwickelt und katalysiert die Epoxidierung von einfachen, nicht aktivierten Alkenen mit hohen Enantioselectivitäten. Der Salenligand komplexiert dabei das Manganzentrum über vier Koordinationsstellen.²⁰ JACOBSEN formulierte den Begriff „*privileged chiral catalysts*“ für Katalysatoren, die ein breites Anwendungsspektrum in asymmetrischen Katalysen besitzen.²¹ Der Salenkomplex (**11**) stellt ein Beispiel aus der Reihe der privilegierten Katalysatoren dar. Ein weiteres Beispiel

ist der Brintzinger-Ligand, der mit Übergangsmetallen wie Zirkonium den planar-chiralen Komplex **12** bildet und in stereoselektiven Ziegler-Natta-Polymerisationen eingesetzt wird.²²

**10****11****12**

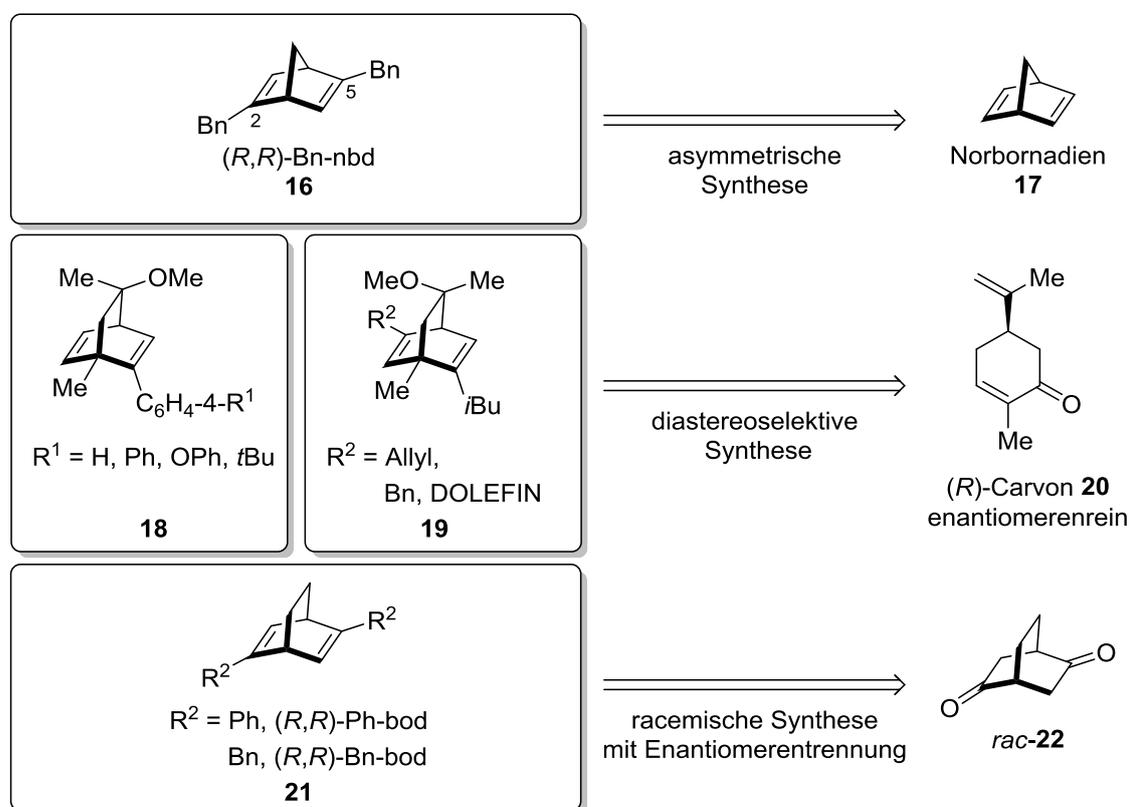
1.3 Olefinliganden in der asymmetrischen Synthese

Olefine können mit ihrer C-C-Doppelbindung an Übergangsmetalle koordinieren. In der Regel ist die koordinative Bindung von η^2 -Olefinliganden schwächer als die von Liganden mit N- oder P-Donoratomen. Aus diesem Grund wurden Metall-Olefin Komplexe lange Zeit als Katalysatorvorläufer eingesetzt. Die Olefinliganden haben dabei die Funktion von Platzhaltern, um in Katalysen vom Metall zu dissoziieren oder durch Heteroatomliganden verdrängt zu werden.²³ Beispiele sind die kommerziell erhältlichen Komplexe **13-15**. Diolefinliganden bilden wegen des Chelat-Effektes in der Regel stabilere Komplexe als Monoolefinliganden.

 $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$ **13** $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ **14** $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ **15**

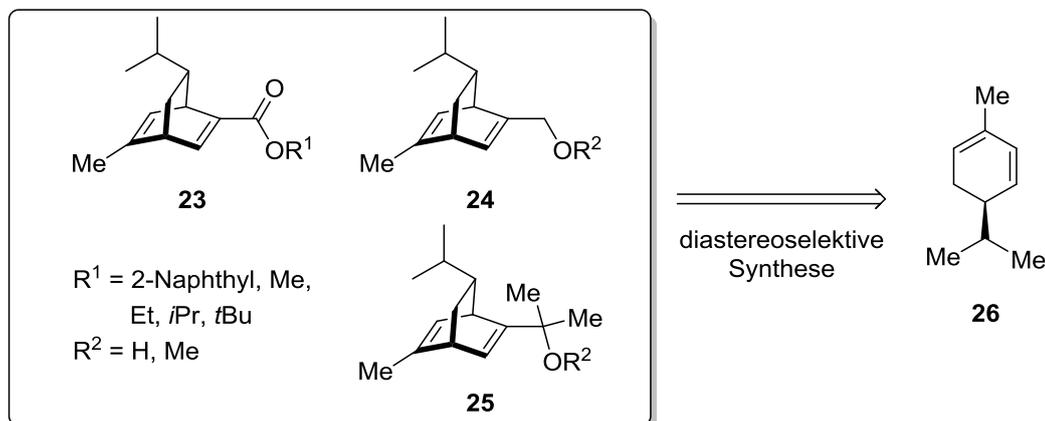
Die ersten Beispiele chiraler Olefinliganden zur Steuerung asymmetrischer Reaktionen²⁴ wurden 2003 unabhängig voneinander von HAYASHI^{24a} und CARREIRA²⁵ entwickelt

(Schema 3). Diese starren, bicyclischen Dienliganden, die mit Ringspannung ausgestattet sind, bilden mit Übergangsmetallen stabilere Komplexe als das häufig verwendete 1,5-Cyclooctadien.^{26,23b} Der von HAYASHI vorgestellte Ligand **16** basiert auf einem nbd-Gerüst mit Benzylsubstituenten an C-2 und C-5 und wird in einer neunstufigen Synthese dargestellt. Der Schlüsselschritt dieser Synthese ist eine asymmetrische Pd-katalysierte Hydrosilylierung des Norbornadiens (**17**).²⁷ Der Ligand **16** wurde erfolgreich in Rh(I)-katalysierten asymmetrischen 1,4-Additionen von Arylboronsäuren an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen eingesetzt.^{24a} Der Diolefinligand **18** von CARREIRA basiert auf einem bod-Gerüst und wird in einer vierstufigen Synthese aus dem Monoterpen Carvon (**20**) dargestellt, von dem beide Enantiomere aus dem *chiral pool* rein verfügbar sind. Der Ligand **18** wurde in der Ir(I)-katalysierten kinetischen Racematspaltung von allylischen Carbonaten eingesetzt.²⁵ Kurz darauf stellte HAYASHI den chiralen Liganden **21** vor, der ebenfalls ein bod-Gerüst besitzt.^{24b,c} Durch die Einführung eines Zweitsubstituenten am bod-Gerüst konnte CARREIRA **19** mit Erfolg in Rh(I)-katalysierten asymmetrischen 1,4-Additionen einsetzen.²⁸



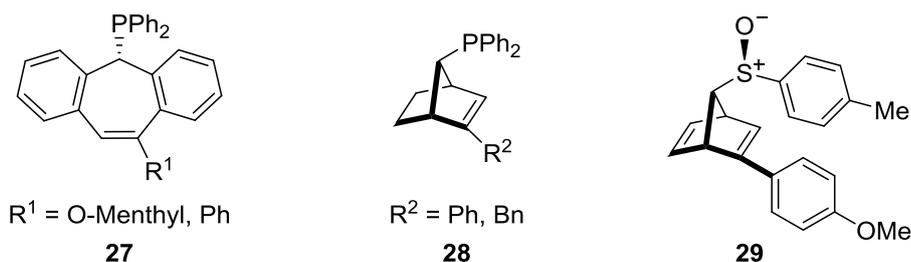
Schema 3: Neuartige Diolefinliganden für die asymmetrische Übergangsmetallkatalyse.

Inzwischen haben sich chirale Olefinliganden als effiziente Steuerungswerkzeuge in asymmetrischen Katalysen bewiesen und sind Gegenstand intensiver Forschung. 2008 und 2009 veröffentlichten HAYASHI und RAWAL Diolefinliganden mit einem bod-Gerüst, welche aus (*R*)- α -Phellandren (**26**) zugänglich sind (Schema 4).²⁹

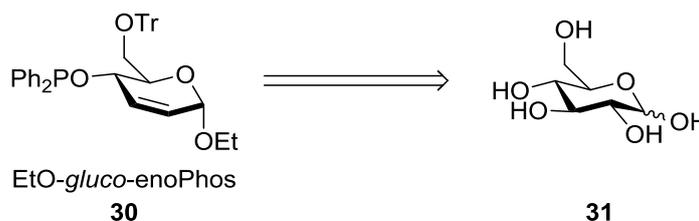


Schema 4: Liganden auf Basis von (*R*)- α -Phellandren (**26**).

Eine weitere Klasse von Olefinliganden stellen Hybride dar, welche eine olefinische Doppelbindung und ein Heteroatom wie Phosphor, Schwefel oder Stickstoff als Donorzentren enthalten. Hybridliganden kombinieren zwei nützliche Eigenschaften für die asymmetrische Metallkatalyse. Zum einen stellt das Heteroatom als guter σ -Donor eine starke Bindung zum Übergangsmetall her, während mit der Olefineinheit eine chirale Umgebung in unmittelbarer Nähe zum Übergangsmetall geschaffen werden kann.^{23b} GRÜTZMACHER stellte 2004 den ersten Olefin-Hybridliganden **27** vor.³⁰ Kurz darauf veröffentlichte HAYASHI mit **28** einen Hybridliganden mit einem Phosphordonor und einem Norborengerüst.³¹ KNOCHEL entwickelte mit **29** einen Sulfoxid-Olefin-Hybridliganden.³²



Ein neuartiger und effizienter Zugang zu Olefin-Hybridliganden wurde von BOYSEN auf Basis von Kohlenhydraten entwickelt, welche eine unerschöpfliche und kostengünstige Quelle für enantiomere Ligandenvorläufer aus dem *chiral pool* darstellen. Der erste Vertreter einer Familie von Olefin-Phosphinit-Hybridligand ist EtO-*gluco*-enoPhos (**30**),³³ der in sieben Stufen aus D-Glucose (**31**) gewonnen wird (Schema 5).

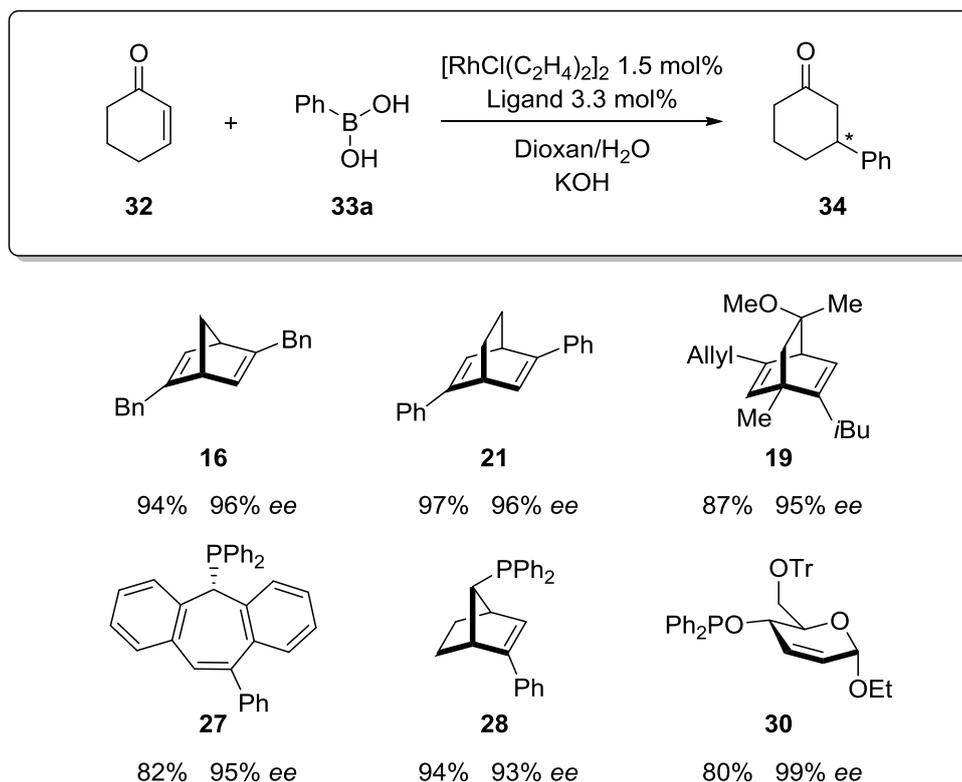


Schema 5: EtO-*gluco*-enoPhos **52** auf Basis von D-Glucose.

Die wichtigste synthetische Anwendung von Olefin- bzw. Hybridliganden ist die Rh(I)-katalysierte asymmetrische 1,4-Addition von Boronsäuren an Michael-Acceptoren. Diese Reaktion ist heute ein wichtiges Werkzeug zur Knüpfung neuer C-C-Bindungen.

1.4 Asymmetrische Rh(I)-katalysierte 1,4-Addition

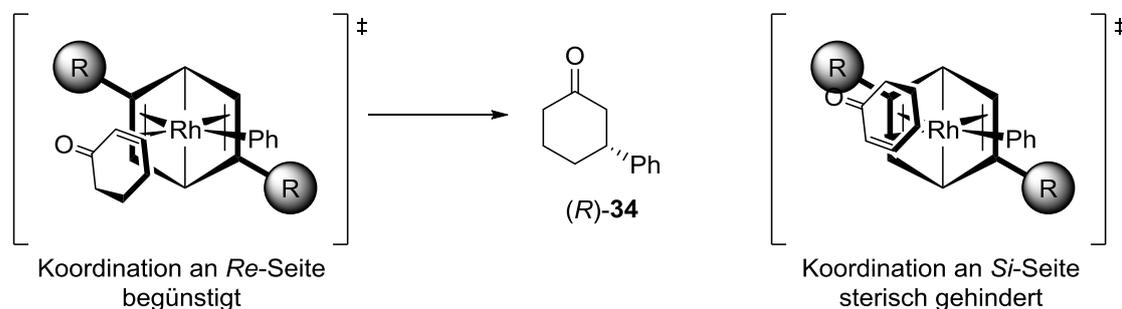
Die racemische Rh(I)-katalysierte 1,4-Addition von Arylboronsäuren an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen³⁴ wurde 1997 von MIYAURA vorgestellt.³⁵ Im folgenden Jahr veröffentlichten MIYAURA und HAYASHI eine asymmetrische Variante dieser Umsetzung. Dabei wurde als chiraler Ligand (*S*)-BINAP eingesetzt.³⁶ Im Jahre 2003 erzielte Hayashi mit dem chiralen Liganden **16** und optimierten Reaktionsbedingungen eine sehr hohe katalytische Aktivität für die asymmetrische 1,4-Addition.^{24a} Die asymmetrische Rh(I)-katalysierte 1,4-Addition von Phenylboronsäure (**33a**) an 2-Cyclohexenon (**32**) wird oft als Benchmark-Reaktion für neue chirale Olefinliganden genutzt. In Schema 6 sind die Ergebnisse verschiedener Olefinliganden in dieser Umsetzung zusammengefasst.



Schema 6: Leistungsfähigkeit ausgewählter Olefinliganden in der asymmetrischen 1,4-Addition.

Die absolute Konfiguration des Additionsproduktes **34** wird bei diesen Olefinliganden durch die Substituenten der C-C-Doppelbindungen festgelegt. Der Ligand (*R,R*)-Ph-bod (**21**) liefert bei dieser Umsetzung beispielsweise das (*R*)-konfigurierte Additionsprodukt. HAYASHI führte dieses Resultat auf die folgende sterische Wechselwirkung zurück: Bei der Annäherung von **32** an den chiralen Rh-Phenyl-Komplex mit **21** als Ligand ist die Koordination des Enons **32** an der *Re*-Seite sterisch begünstigt. Die Koordination an der *Si*-Seite führt hingegen zu einer sterischen Abstoßung zwischen dem Substituenten des Dienliganden **21** und dem Carbonyl-Rest von **32** (Schema 7).^{24a,c} Der Ligand **16**, der die gleiche absolute Konfiguration und das gleiche Substitutionsmuster der Doppelbindungen wie **21** besitzt, liefert ebenfalls das (*R*)-konfigurierte Additionsprodukt, während **19** das (*S*)-konfigurierte Produkt^{34d} liefert. Dieses Modell ist auch auf die Hybride **27** und **28** anwendbar. Mit diesen Liganden wird in Übereinstimmung mit dem Modell das (*R*)-konfigurierte Additionsprodukt gebildet.^{30b,31b} Der Hybridligand **30** besitzt keinen weiteren Substituenten an der Doppelbindung, der die Enantioselektivität steuert. Deshalb kann das Modell von HAYASHI zur Vorhersage der absoluten Konfiguration nicht

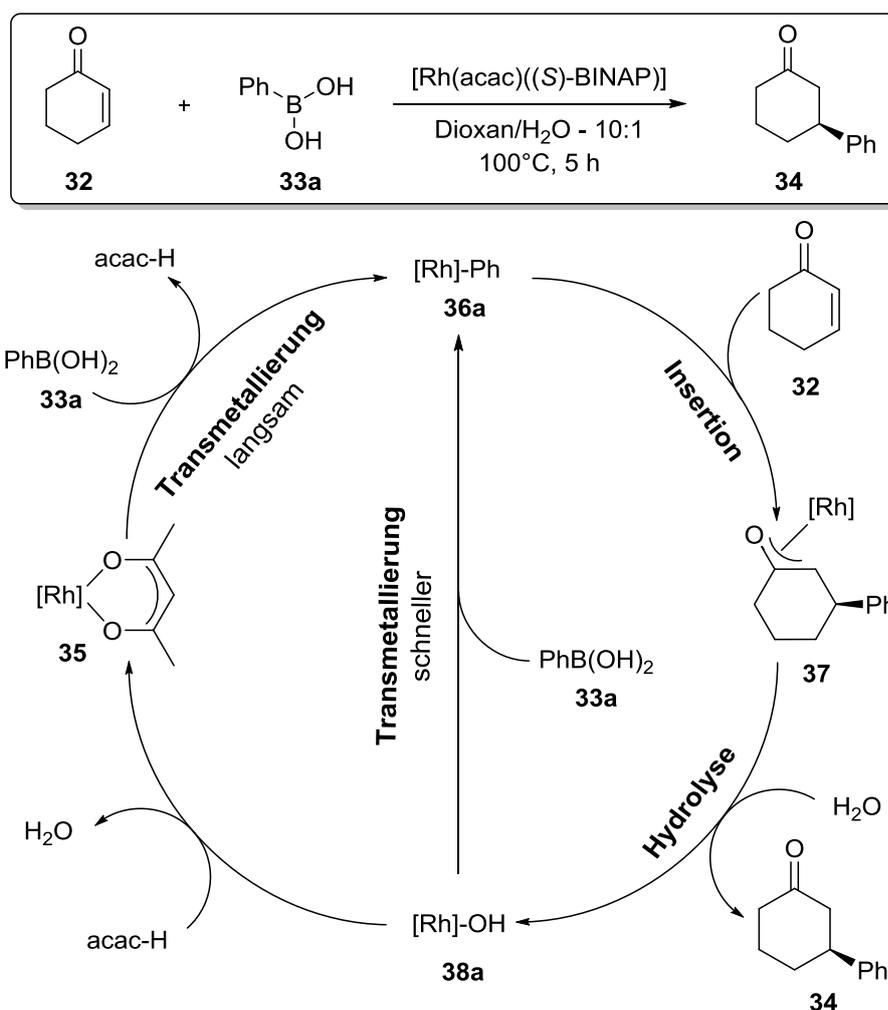
angewendet werden. In diesem Fall wird die absolute Konfiguration durch das Stereozentrum an der 4-Position des Pyranosidgerüsts gesteuert.^{33c}



Schema 7: Stereochemisches Modell zur Vorhersage der absoluten Konfiguration von **34**.

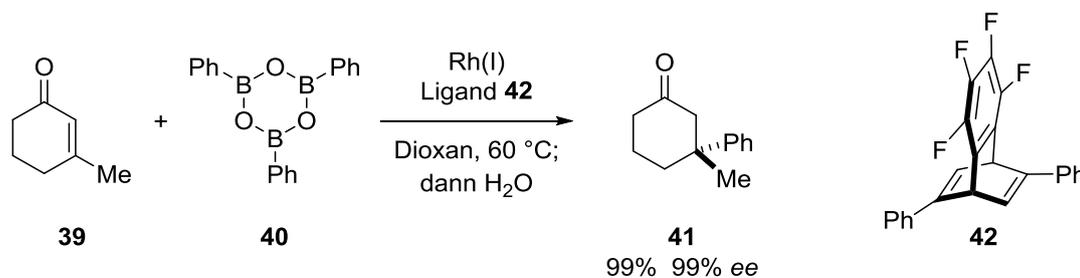
Die Rh(I)-katalysierte 1,4-Addition von Boronsäuren an aktivierte Olefine bietet einige Vorteile gegenüber anderen 1,4-Additionen.^{34a,b} Die eingesetzten Boronsäuren sind verglichen mit anderen metallorganischen Reagenzien relativ unempfindlich gegenüber Luft und Feuchtigkeit. Darüber hinaus sind Boronsäuren im Vergleich zu Organomagnesium- oder Organolithiumverbindungen in Abwesenheit des Rh(I)-Katalysators viel unreaktiver gegenüber Enonen und neigen weder in An- noch in Abwesenheit des Rh(I)-Katalysators zu 1,2-Additionsreaktionen. Die enantioselektive Rh(I)-katalysierte 1,4-Addition mit chiralen Olefinliganden ermöglicht die Übertragung von Arylboronsäuren mit hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten. Das gängige Substratspektrum für 1,4-Acceptoren umfasst cyclische und acyclische Enone wie auch Enoate.^{28a,34d,37} Der Mechanismus der 1,4-Addition an cyclische Enone wurde von HAYASHI anhand der Umsetzung von Cyclohexenon (**32**) mit Phenylboronsäure (**33a**) in Gegenwart des [Rh(acac)((*S*)-BINAP)]-Komplexes (**35**) mit Hilfe von NMR-Studien aufgeklärt (Schema 8).³⁸ Der Katalysezyklus beginnt mit der Transmetallierung des Phenylrests der Boronsäure **33a** auf den [Rh(acac)(BINAP)]-Komplex **35**, die den Phenylrhodium-Komplex **36a** liefert. Die Transmetallierung verläuft langsam, was eine Reaktionstemperatur von 100 °C für eine effektive Katalyse notwendig macht. Die anschließende Insertion der C-C-Doppelbindung des Cyclohexenons (**32**) in die Phenylrhodium-Bindung führt zum oxa- π -Allylrhodiumkomplex **37**, die Insertion erfolgt aufgrund des chiralen BINAP-Liganden stereoselektiv. Komplex **37** zerfällt schließlich unter Hydrolyse in das 1,4-Additionsprodukt **34** und den [Rh]-OH-Komplex **38a**, der

anschließend den Katalysezyklus neu beginnen oder mit Acetylaceton unter Rückbildung von **35** reagieren kann. Der [Rh]-OH-Komplex **38a** erwies sich als besonders reaktiv, so dass eine effektive Transmetallierung schon bei 35 °C abläuft.^{39,38} HAYASHI konnte während dieser Umsetzung die Anwesenheit des [Rh]-Ph-Komplexes **36a**, des oxa- π -Allylrhodiumkomplexes **37** sowie des [Rh]-OH-Komplexes **38a** spektroskopisch nachweisen. Die verringerte Temperatur bei der B-Rh Transmetallierung bietet für die asymmetrische Rh(I)-katalysierte 1,4-Addition mit Boronsäuren einen großen Vorteil. Bei hohen Temperaturen, die mit Rh(acac)-Katalysatoren notwendig waren, wurde die eingesetzte Phenylboronsäure (**33a**) unter den wässrigen Reaktionsbedingungen der 1,4-Addition hydrolysiert und setzte Benzol frei. Dies stellte die bedeutendste Nebenreaktion der asymmetrischen 1,4-Addition dar³⁶ und verlangte den Einsatz eines vielfachen Überschusses an **33a**.



Schema 8: Mechanismus der HAYASHI-MIYAUURA-Reaktion.

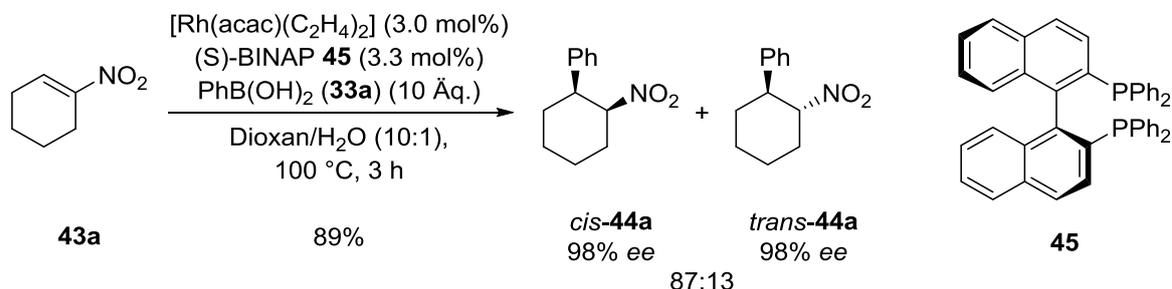
Die Rh(I)-katalysierte 1,4-Addition mit gängigen Substraten wie cyclischen und acyclischen Enonen liefert hohe Ausbeuten und Enantioselektivitäten, jedoch ist die Umsetzung empfindlich gegenüber sterischer Überfrachtung und hoher Elektronendichte des Olefins.⁴⁰ Anspruchsvolle Michael-Acceptoren sind in diesem Zusammenhang beispielsweise solche mit dreifach substituierten Doppelbindungen, die als Elektrophile jedoch synthetisch interessante Additionsprodukte liefern. So wurde das β -substituierte cyclische Enon **39** erfolgreich in der asymmetrischen 1,4-Addition eingesetzt und lieferte das Additionsprodukt **41** mit einem quartären Stereozentrum und ausgezeichnetem Enantiomerenüberschuss (Schema 9).⁴¹ Bei dieser Umsetzung mussten aber statt Arylboronsäuren Arylboroxine **40** als Nucleophile und der modifizierte, elektronenarme Olefinligand **42** eingesetzt werden.



Schema 9: Darstellung quartärer Stereozentren durch asymmetrische 1,4-Addition.

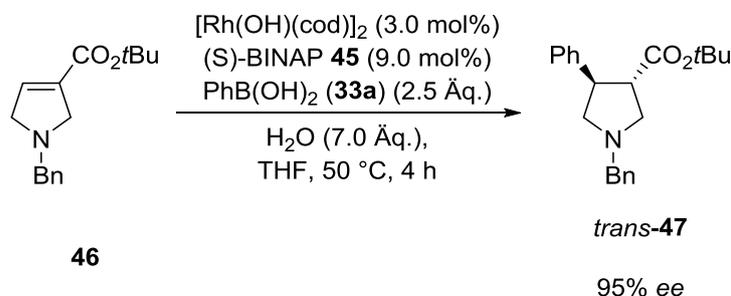
Eine weitere Klasse anspruchsvoller Michael-Acceptoren stellen cyclische Olefine mit exocyclischen Acceptorsubstituenten dar. Sie besitzen ebenfalls eine dreifach substituierte Doppelbindung, was ihre Reaktivität herabsetzt. Diese Elektrophile sind jedoch besonders attraktiv, da durch die 1,4-Addition Produkte mit zwei benachbarten neuen Stereozentren erzeugt werden. Neben der Enantioselektivität muss daher bei dieser Umsetzung auch die Diastereoselektivität kontrolliert werden. Beispiele für die Umsetzungen dieser Substratklasse sind bisher sehr selten. Ein Beispiel lieferte 2000 HAYASHI mit der asymmetrischen 1,4-Addition von Phenylboronsäure (**33a**) an 1-Nitrocyclohexen (**43a**) unter Verwendung von (*S*)-BINAP (**45**) (Schema 10).⁴² Diese Umsetzung lieferte eine hohe Ausbeute von 89% und ein sehr gutes Diastereomerenverhältnis (*cis/trans* = 87/13). Beide Diastereomere wurden mit einem hervorragenden Enantiomerenüberschuss von 98% ee isoliert. Darüber hinaus war es möglich, durch basische Epimerisierung das Hauptdiastereomer (*cis*-**44a**) ohne Verlust des Enantiomerenüberschusses in das

thermodynamisch stabilere *trans*-Produkt (*trans*-**44a**) zu überführen. Überraschenderweise wurde diese präparativ interessante Umsetzung bis heute nur selten aufgegriffen.^{43,44}



Schema 10: Asymmetrische 1,4-Addition an 1-Nitrocyclohexen (**43**).

Ein weiteres Beispiel für die Umsetzung eines anspruchsvollen Elektrophils dieser Klasse wurde von BELYK veröffentlicht. Die Addition von Phenylboronsäure (**33a**) an Benzylgeschütztes 3-Pyrrolin-3-carboxylat **46** lieferte Additionsprodukt **47** in 70% Ausbeute und 95% *ee* (Schema 11).⁴⁵ Im Gegensatz zu HAYASHI wurde bei dieser Umsetzung nur das thermodynamisch stabilere *trans*-Produkt (*trans*-**47**) erhalten.

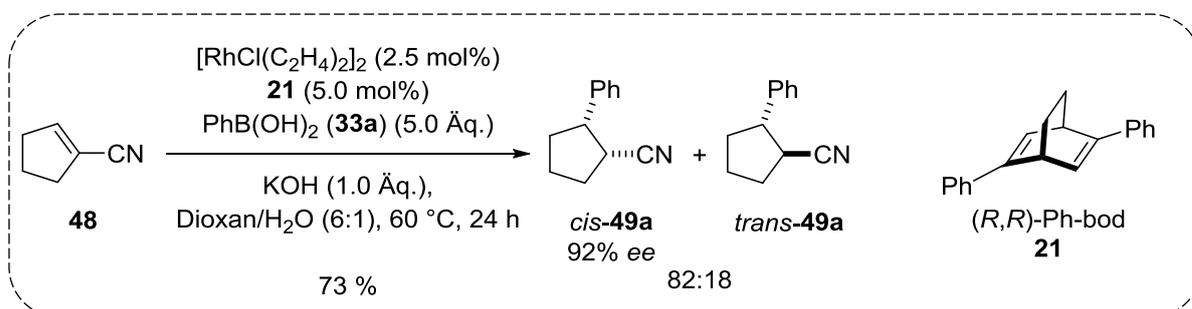


Schema 11: Asymmetrische 1,4-Addition an Ester **46** mit anschließender Verseifung.

Neben diesen asymmetrischen 1,4-Additionen stellte CAMPOS eine substratkontrollierte Rh(I)-katalysierte 1,4-Addition an chirale Cyclopentencarbonitrile vor, die in sehr hoher Ausbeute und Diastereoselektivität das *trans*-konfigurierte Additionsprodukt lieferte.⁴⁶

2. Aufgabenstellung

Es existieren zahlreiche Beispiele für die asymmetrische Rh(I)-katalysierte 1,4-Addition an cyclische Enone als Elektrophile. Im Gegensatz dazu wurden bisher kaum Beispiele von Umsetzungen an Cycloalkene mit exocyclischen Acceptorsubstituenten beschrieben. Diese Umsetzung ist besonders attraktiv, da die asymmetrische 1,4-Addition an diese anspruchsvollen Elektrophile den Zugang zu Produkten mit zwei benachbarten Stereozentren ermöglicht. In der vorliegenden Dissertation werden Untersuchungen zur asymmetrischen 1,4-Addition an anspruchsvolle carbo- und heterocyclische Elektrophile mit exocyclischen Acceptorsubstituenten beschrieben. In den Schemata 12 und 13 sind die erfolgreichen asymmetrischen 1,4-Additionen aus vorangegangenen Untersuchungen⁴⁷ abgebildet: Die Addition von Phenylboronsäure (**33a**) an die anspruchsvollen Elektrophile 1-Cyclopenten-carbonitril (**48**) und *N*-Boc-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonitril (**51**) führt unter den gezeigten Reaktionsbedingungen zu den *cis*- und *trans*-konfigurierten 1,4-Addukten.

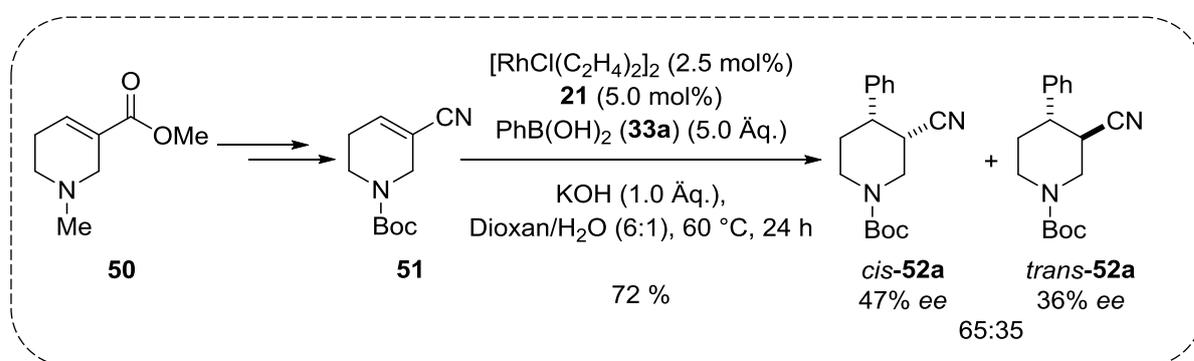


Schema 12: Bisherige Ergebnisse zur asymmetrischen 1,4-Addition an **48**.

Diese Umsetzung soll auf folgende Aspekte hin weiter untersucht werden: Substratspektrum, Reaktionsoptimierung und Stereoselektivität. Zur Untersuchung des Substratspektrums der 1,4-Addition sind zum einen weitere Reaktionen mit unterschiedlichen aromatischen Boronsäuren geplant. Zum anderen sollen andere Acceptorsubstituenten wie der korrespondierende Methyl ester als aktivierende Gruppe getestet werden. Für die asymmetrischen Varianten der Reaktionen gilt es außerdem, die Reaktionsbedingungen in Hinblick auf die Ausbeute sowie die Diastereo- und die Enantioselektivität weiter zu optimieren. Dabei können vor allem die eingesetzte Base und die Basenladung sowie die Reaktionstemperatur und die chiralen Liganden variiert werden.

Außerdem wird versucht die eingesetzte Menge an Boronsäure zu minimieren. Anhand von NMR-spektroskopischen Untersuchungen oder Kristallstrukturanalysen sollen die relative und absolute Konfiguration der 1,4-Addukte ermittelt und die Stereoselektivität der asymmetrischen 1,4-Addition untersucht werden.

Während die Umsetzung des carbocyclischen Elektrophils **48** bereits einen hohen Enantiomerenüberschuss für das *cis*-konfigurierte Additionsprodukt lieferte, konnte für die Addition an **51** bisher nur eine moderate Enantio- und Diastereoselektivität erzielt werden (Schema 13).

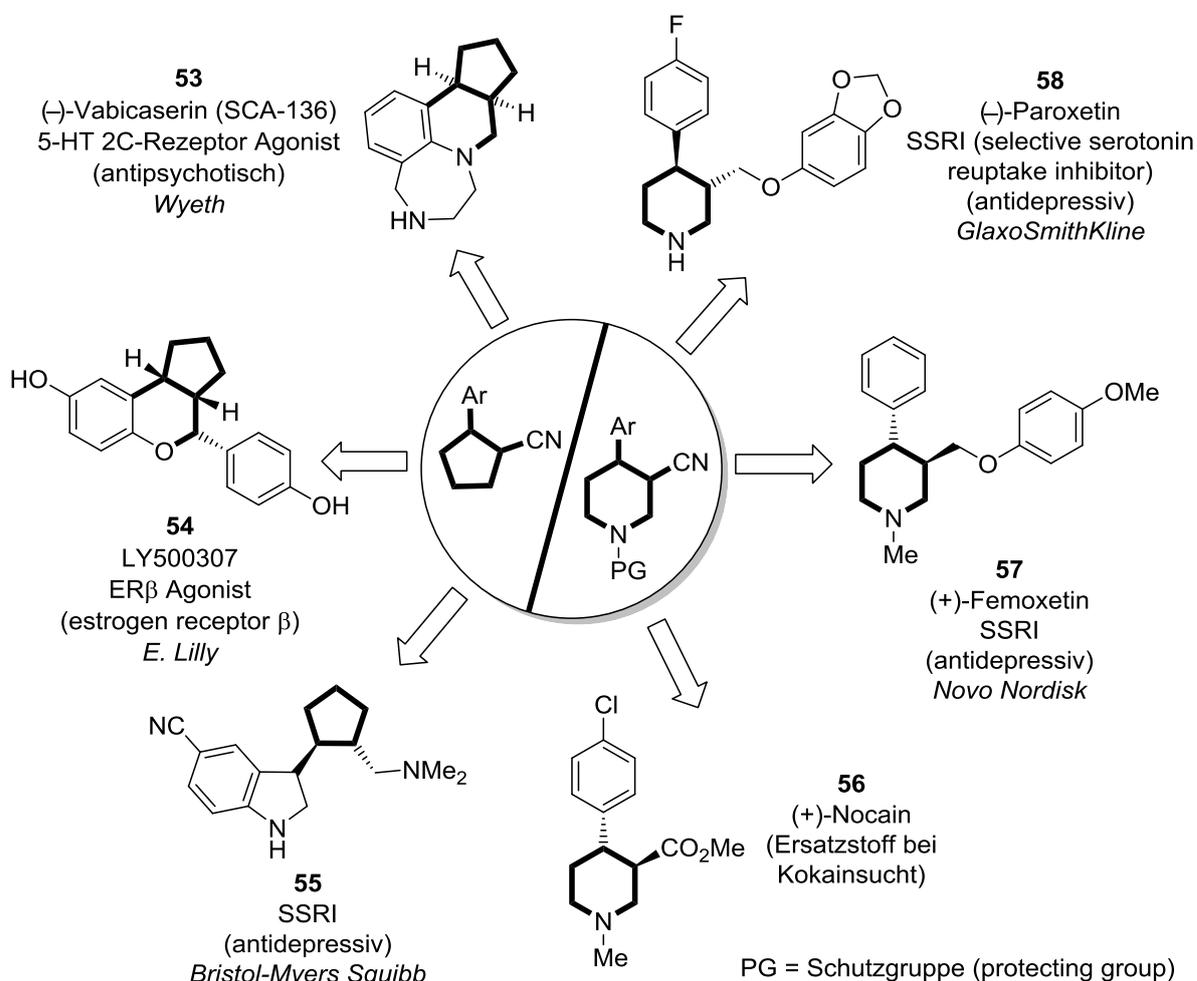


Schema 13: Bisherige Darstellung und asymmetrische 1,4-Addition von **51**.

Aus diesem Grund soll die Reaktion vor allem in Bezug auf folgende Aspekte weiter untersucht werden: Reaktionsoptimierung und Variation der Elektrophile. Die Umsetzung soll durch Variation der eingesetzten Base und Basenladung sowie der Reaktions-temperatur und der chiralen Liganden optimiert werden. Falls diese Untersuchungen zu keiner Optimierung der Ergebnisse der asymmetrischen 1,4-Addition an *N*-Boc-Arecolin-nitril **51** führen, sollen für Arecolin (**50**)⁴⁸ und seine Derivate verschiedene Aminschutzgruppen getestet werden.

Die neu zu entwickelnden 1,4-Additionen haben einen beachtlichen präparativen Nutzen, da die Struktur motive der 1,4-Addukte von **48** und **51** in zahlreichen Wirkstoffen und Wirkstoffkandidaten auftreten. Ausgewählte Beispiele sind in Schema 14 abgebildet. Vabicaserin (**53**) ist ein Agonist für den Serotonin 2C-Rezeptor und Wirkstoffkandidat zur Behandlung von Psychosen,⁴⁹ und der Östrogen Rezeptor β (ER β) Agonist LY500307 (**54**) besitzt einen positiven Einfluss bei gutartiger Vergrößerung der Prostata.⁵⁰ Der selektive Serotonin-Wiederaufnehmer (SSRI) **55** hat eine antidepressive Wirkung.⁵¹ Die genannten

Wirkstoffe und Wirkstoffkandidaten besitzen ein 1,2-disubstituiertes Cyclopentan-Strukturmotiv und können ausgehend von 1-Cyclopentancarbonitril (**48**) mit einer stereoselektiven 1,4-Addition als Schlüsselschritt dargestellt werden. Nocain (**56**),⁵² welches ein Wirkstoffkandidat für die Behandlung von Kokainsucht ist, und die weit verbreiteten Wirkstoffe Paroxetin (**58**)⁵³ sowie Femoxetin (**57**),^{53b} welche selektive Serotonin-Wiederaufnehmer (SSRI) darstellen und als Antidepressiva verwendet werden, vereinigen das Strukturmotiv 3,4-disubstituierter Piperidine. Die 1,4-Addukte von **51** können Zugang zu diesen Strukturen liefern. Nach einer Evaluation der Ergebnisse der asymmetrischen 1,4-Addition an **48** und **51** sowie ihrer Derivate, wird eine praktikable Synthese eines Wirkstoffes formuliert und durchgeführt.



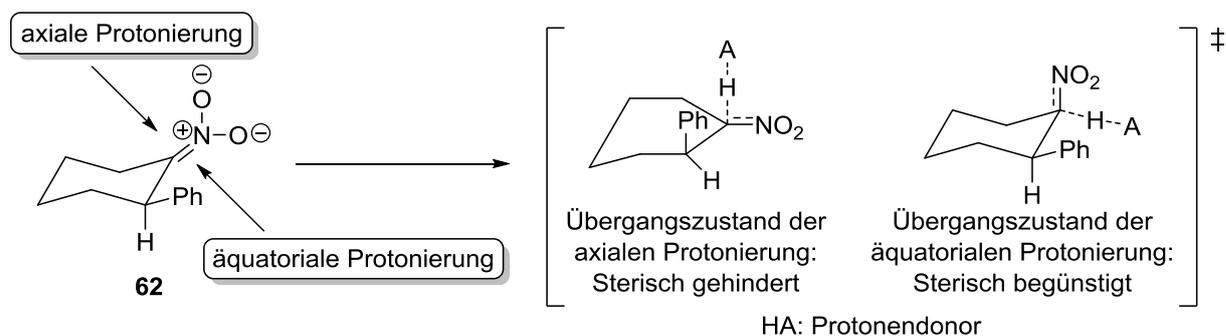
Schema 14: Wirkstoffe und Wirkstoffkandidaten mit zwei benachbarten Stereozentren an Strukturmotiven von 1,2-disubstituierten Cyclopentanen und 3,4-disubstituierten Piperidinen.

3. Präparative Arbeiten und Theorie

3.1 Rh(I)-katalysierte 1,4-Addition von Arylboronsäuren an anspruchsvolle carbocyclische Elektrophile

Im Rahmen der Untersuchungen zu anspruchsvollen carbocyclischen Elektrophilen in 1,4-Additionen wurden Cycloalkencarbonitrile, -carboxylate und -carbaldehyde evaluiert. Die enantioselektive Rh(I)-katalysierte 1,4-Addition an diese cyclischen Olefine mit exocyclischer Acceptorgruppe liefert den Zugang zu Produkten mit zwei benachbarten Stereozentren. Dabei werden die Stereozentren sukzessive in zwei einzelnen Schritten des Katalysecyclus aufgebaut. In Anlehnung an den von HAYASHI aufgeklärten Mechanismus für die 1,4-Addition von Phenylboronsäure (**33a**) an Cyclohexenon (**32**) (Schema 8),³⁸ wird zunächst ein plausibler Mechanismus für die Katalyse der untersuchten Cycloalkene formuliert (Schema 15). Der Katalysecyclus beginnt mit der Transmetallierung des Phenylrests der Boronsäure **33a** auf den katalytisch aktiven [Rh]-OH-Komplex **38b**, was den Phenylrhodium-Komplex **36b** liefert. Die anschließende Insertion der C-C-Doppelbindung des Elektrophils **59** in die Phenyl-Rhodium-Bindung führt vermutlich zu einer [Rh]-Enolat-Spezies **60**. Bei dieser Insertion wird das erste Stereozentrum aufgebaut und in Gegenwart eines chiralen Liganden die asymmetrische Induktion erzeugt. Die [Rh]-Enolat-Spezies **60** wird anschließend durch das Wasser aus dem Lösungsmittelgemisch protoniert und setzt die Additionsprodukte *cis*-**61** und *trans*-**61** frei. Die Protonierung erfolgt dabei diastereoselektiv und bildet das zweite Stereozentrum des Produktes. Im Zuge dessen wird der katalytisch aktive [Rh]-OH-Komplex **38b** regeneriert und kann den Katalysecyclus erneut durchlaufen.

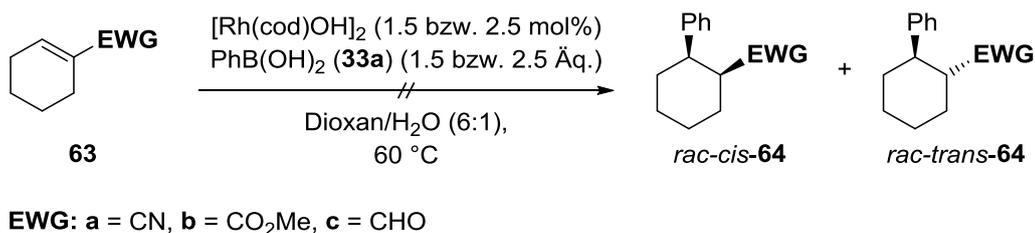
Die bevorzugte Bildung des thermodynamisch weniger stabilen *cis*-Produktes **44a** ist für die Protonierung von 2-Phenylcyclohexannitroenolaten **62** unter kinetischer Reaktionskontrolle literaturbekannt und auf eine bevorzugte Annäherung des Protonendonors aus äquatorialer Richtung zurückzuführen. Zum einen vermeidet die Protonierung aus dieser Richtung eine thermodynamisch ungünstige Halbsessel-Konformation des Sechsrings im Übergangszustand. Zum anderen zwingt die Protonierung aus axialer Richtung die Nitrogruppe im Übergangszustand in eine *pseudo*-äquatoriale und die Phenylgruppe in eine *pseudo*-axiale Position. In Folge dessen ist die Annäherung des Protonendonors durch den Phenylsubstituenten sterisch gehindert (Schema 17). Für die Protonierung des homologen Cyclopentans wurde eine geringfügig bevorzugte Bildung des *trans*-Produktes berechnet und experimentell bestätigt.⁵⁴



Schema 17: Axiale und äquatoriale Protonierung von **62**.

Es ist plausibel, dass konstitutionell verwandte cyclische Olefine mit exocyclischer Acceptorgruppe in der asymmetrischen 1,4-Addition ebenfalls einen diastereoselektiven Protonierungsschritt durchlaufen.

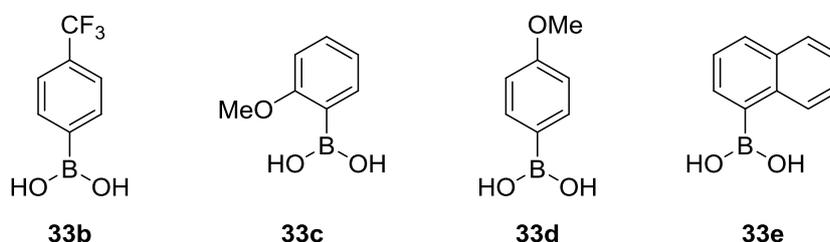
Die ersten Untersuchungen zu anspruchsvollen carbocyclischen Elektrophilen wurden nicht-stereoselektiv durchgeführt, wobei der besonders reaktive $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$ -Komplex als Katalysator verwendet wurde.^{39a} Aus den Vorarbeiten von GRUGEL war bekannt, dass 1-Cyclopentencarbonitril (**48**) in der nicht-stereoselektiven Umsetzung 1,4-Additionsprodukte liefert,⁵⁵ bei Einsatz von Cyclohexencarbonitril **63a**, -carbonsäureester **63b** und -carbaldehyd **63c** wurden jedoch keine Umsetzung beobachtet und nur die Substrate **63a-c** reisoliert (Schema 18).



Schema 18: Versuche zur 1,4-Addition an Elektrophile **63a-c**.

3.1.1 Rh(I)-katalysierte 1,4-Addition an 1-Cyclopentencarbonitril

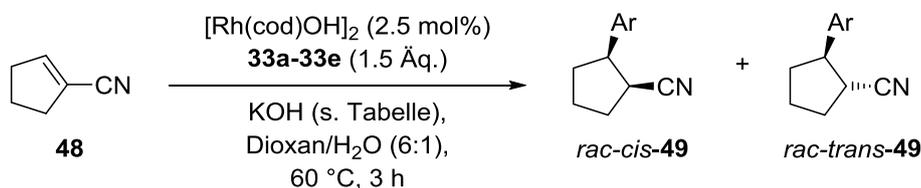
Nach den erfolgreichen Untersuchungen zur nicht-stereoselektiven 1,4-Addition von Phenylboronsäure (**33a**) an 1-Cyclopentencarbonitril (**48**) unter Variation der Reaktionsbedingungen,⁴⁷ wurde diese Umsetzung in der vorliegenden Arbeit mit den Arylboronsäuren **33b-e** durchgeführt, die elektronenziehende und -schiebende Gruppen besitzen.



Diese Umsetzungen lieferten die entsprechenden Additionsprodukte in moderaten bis guten Ausbeuten. Während der Zusatz von Base bei der Umsetzung mit Phenylboronsäure (**33a**) die Ausbeute nicht steigern konnte,⁴⁷ wurde bei der Umsetzung mit *para*-(Trifluormethyl)phenylboronsäure (**33b**) die Ausbeute durch die Zugabe von KOH von 7 % (Eintrag 2) auf 74 % (Eintrag 3) signifikant erhöht. Die Diastereoselektivität der Reaktion wurde dabei jedoch verringert. In allen Fällen wurde das thermodynamisch weniger stabile *cis*-Produkt als Hauptprodukt erhalten. Die Additionsprodukte wurden zunächst als Diastereomengemische isoliert. Für die Einträge 1 und 3 konnten die Additionsprodukte *rac-cis*-**49a** und **49b** bzw. *rac-trans*-**49a** und **49b** durch eine weitere

säulenchromatographische Trennung rein isoliert werden. Für die Einträge 4 – 6 wurden stark angereicherte Fraktionen des *cis*-Produktes isoliert.

Tabelle 1: 1,4-Addition von Arylboronsäuren an 1-Cyclopentencarbonitril (**48**).



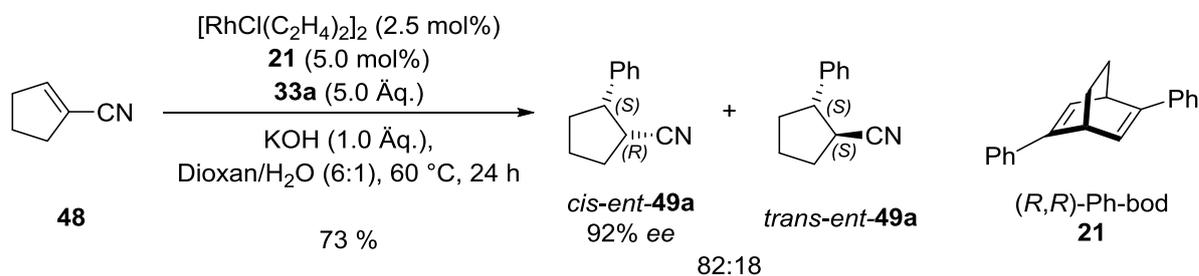
Eintrag	KOH	ArB(OH) ₂	Produkt	Ausb. [%] ^a	<i>cis/trans</i> ^b
1 ⁴⁷	-	33a	<i>rac-49a</i>	71	81:19
2	-	33b	<i>rac-49b</i>	7	77:13
3	1.0 \u00c4q.	33b	<i>rac-49b</i>	74	67:33
4	-	33c	<i>rac-49c</i>	26	74:26
5	0.5 \u00c4q.	33d	<i>rac-49d</i>	63	69:31
6	-	33e	<i>rac-49e</i>	46	83:17

^aAusbeute f\u00fcr Diastereomerenmischung. ^bDiastereomerenverh\u00e4ltnis (¹H-NMR).

Nach der Darstellung der racemischen 1,4-Additionsprodukte, wurden Studien zur asymmetrischen Umsetzung durchgef\u00fchrt und die nicht-stereoselektive Umsetzung nicht weiter optimiert.

F\u00fcr die asymmetrischen Reaktionen wurden chirale Dienliganden als enantioselektive Steuerungswerkzeuge gew\u00e4hlt, da sich diese Liganden als die effizientesten f\u00fcr die asymmetrische Rh(I)-katalysierte 1,4-Addition etabliert haben.^{34d} Die asymmetrischen 1,4-Additionen wurden mit den von HAYASHI entwickelten chiralen Liganden (*R,R*)-Ph-bod (**21**) und (*S,S*)-Ph-bod (*ent-21*) durchgef\u00fchrt,^{24b,c} die sehr gute Ergebnisse f\u00fcr ein breites Substratspektrum liefern. Nach der ersten asymmetrischen 1,4-Addition von Phenylborons\u00e4ure (**33a**) an 1-Cyclopentencarbonitril (**48**) (Schema 19)⁴⁷ wurde diese Umsetzung mit den Arylborons\u00e4uren **33b-e** durchgef\u00fchrt. Die absolute Konfiguration der

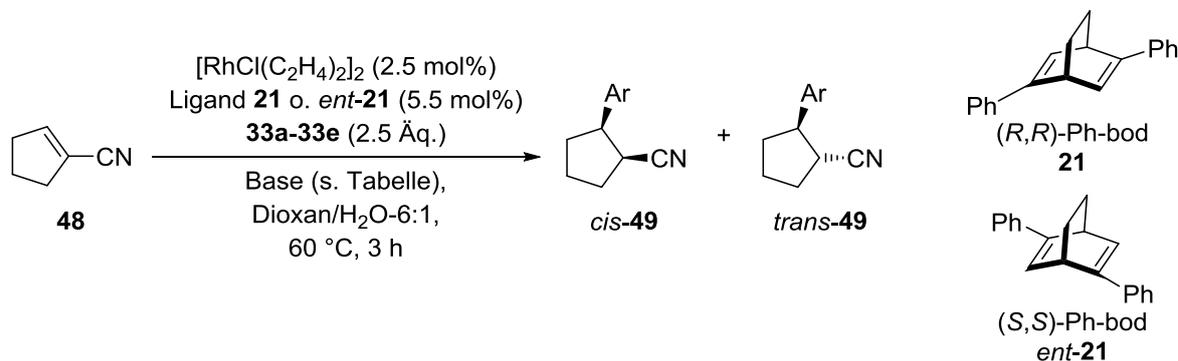
Additionsprodukte wurde im Rahmen dieser Dissertation zweifelsfrei bestimmt (s. Abschn. 3.1.2).



Schema 19: Erste asymmetrische 1,4-Addition an 1-Cyclopentencarbonitril (**48**).

Während die nicht-stereoselektive Addition (Tab. 1, Eintrag 1) ohne den Zusatz von Base Additionsprodukte lieferte, ist der Zusatz von Base für das katalytische System der asymmetrischen Reaktion von elementarer Bedeutung. Die asymmetrischen 1,4-Additionen lieferten ohne den Zusatz von Base keine Additionsprodukte. Ein Reaktionsansatz ohne Base bei 60°C lieferte nach 1 h keinerlei Umsetzung, erst nach Zusatz von KOH zu dieser Reaktionsmischung wurden die Umsetzung des Startmaterials und die Bildung der 1,4-Addukte beobachtet. Dieser experimentelle Befund deutet stark daraufhin, dass das katalytische System der asymmetrischen 1,4-Addition ohne den Zusatz von Base nicht aktiv ist. Dieses ist ebenfalls ein Hinweis darauf, dass der [Rh]-OH-Komplex **38b** die katalytisch aktive Spezies des Katalysezyklus (Schema 15) ist und erst durch den Zusatz von Base gebildet wird. Bei der nicht stereoselektive Umsetzung besitzt der eingesetzte Katalysatorkomplex $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$ bereits einen Hydroxyliganden und benötigt aus diesem Grund nicht zwangsläufig den Zusatz von Base. Obwohl die Transmetallierung unter neutralen Bedingungen abläuft, kann der Zusatz von Base eine starke beschleunigende Wirkung auf die Transmetallierung besitzen (vgl. Tab. 1, Eintrag 3).⁴⁰

Die Ergebnisse der asymmetrischen 1,4-Addition von den Arylboronsäuren **33a-e** an 1-Cyclopentencarbonitril (**48**) sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Diese Umsetzungen lieferten die entsprechenden Additionsprodukte in guten bis sehr guten Ausbeuten und Diastereoselektivitäten. Das Hauptdiastereomer der asymmetrischen konjugierten Addition an 1-Cyclopentencarbonitril (**48**) ist für alle Einträge das *cis*-konfigurierte Produkt. Dieses wird in fast allen Fällen in ausgezeichneten Enantiomerenüberschüssen (95-97% ee, Einträge 1, 5-9) gebildet.

Tabelle 2: Asymmetrische 1,4-Addition von Arylboronsäuren an 1-Cyclopentencarbonitril (**48**).

Eintrag	Base	Ligand	ArB(OH) ₂	Produkt	Ausb. [%] ^a	<i>cis</i> / <i>trans</i> ^b	<i>ee</i> ^c <i>cis</i>	<i>ee</i> ^c <i>trans</i>
1	KOH (1.0 Äq.)	<i>ent</i> - 21	33a	49a	75	75:25	90%	72%
2	PMP (0.5 Äq.)	<i>ent</i> - 21	33a	49a	86	86:14	95%	32%
3	KOH (1.0 Äq.)	21	33b	<i>ent</i> - 49b	76	74:26	86%	-
4	KOH (1.0 Äq.)	<i>ent</i> - 21	33b	49b	77	74:26	92%	71%
5	KOH (0.5 Äq.)	<i>ent</i> - 21	33b	49b	94	89:11	97%	29%
6	KOH (1.0 Äq.)	21	33c	<i>ent</i> - 49c	82	71:29	95%	-
7	KOH (1.0 Äq.)	<i>ent</i> - 21	33c	49c	81	70:30	96%	82%
8	KOH (0.5 Äq.)	<i>ent</i> - 21	33c	49c	76	74:26	95%	59%
9	KOH (0.5 Äq.)	<i>ent</i> - 21	33d	49d	70	82:18	96%	66%
10	KOH (1.0 Äq.)	21	33e	<i>ent</i> - 49e	91	74:26	52%	-
11	KOH (0.5 Äq.)	<i>ent</i> - 21	33e	49e	90	72:28	64%	24%

^aAusbeute für Diastereomergemisch. ^bDiastereomerenverhältnis (¹H-NMR). ^cBestimmt mit Hilfe von GC oder HPLC an chiraler stationärer Phase nach Trennung der Diastereomere.

Eine Ausnahme stellt dabei lediglich die Umsetzungen mit 1-Naphthylboronsäure (**33e**) (Einträge 10, 11) dar. Interessanterweise wird das *trans*-konfigurierte Unterschussdiastereomer in einer signifikant niedrigeren Enantioselektivität gebildet. Diese Ergebnisse stehen im deutlichen Widerspruch zu den Resultaten der asymmetrischen 1,4-Addition an 1-Nitrocycloalkene **43**.⁴² Diese lieferten für Nitrocyclohexen **43a** ausgezeichnete

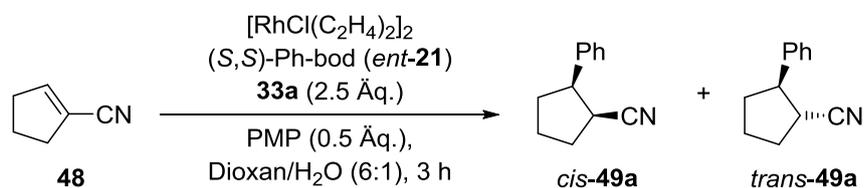
Enantioselektivitäten für die *cis*- und *trans*-konfigurierten Additionsprodukte und hohe Diastereoselektivitäten zu Gunsten des *cis*-Produktes, während Cyclopenten **43c** signifikant niedrigere Enantioselektivitäten für beide Diastereomere und das *trans*-Produkt in moderater Diastereoselektivität als Hauptkomponente hervorbrachte (vgl. Schema 16). Durch den Einsatz der sterisch anspruchsvollen tertiären Aminbase PMP⁵⁶ konnte die Ausbeute, die Diastereoselektivität und die Enantioselektivität der asymmetrischen 1,4-Addition von Phenylboronsäure (**33a**) an **48** gesteigert werden (Eintrag 2). Das beste Resultat wurde mit der Boronsäure **33b** erzielt (Eintrag 5), die eine elektronenziehende Gruppe trägt. Dabei wurde durch den Einsatz einer geringeren Menge an KOH ein besseres Ergebnis erzielt, als in den Einträgen 3 und 4. Bei diesen Einträgen ist zu erwähnen, dass es eine gewisse Abweichung in den erzielten Enantiomerenüberschüssen für das *cis*-Produkt gibt (vgl. Einträge 6, 7). Dieser Unterschied ist darauf zurückzuführen, dass die gemessene Fraktion aus Eintrag 3 eine angereicherte Fraktion des *cis*-Produktes (*cis/trans* 97:3) darstellt. Im gemessenen Gaschromatogramm besitzen das Unterschussenantiomere des *cis*-Produktes und beide Enantiomere des *trans*-Produktes nahezu die gleichen Retentionszeiten (Die Bestimmung des *ee* des *trans*-Produktes erfolgte über chirale HPLC). Berücksichtigt man diesen Umstand bei der Berechnung des Enantiomerenüberschusses, ergeben sich für das *cis*-Produkt (Eintrag 3) 92% *ee*, was mit Eintrag 4 in Einklang steht. Bei der eingesetzten Basenmenge ist ein genereller Trend erkennbar: Unabhängig von der verwendeten Boronsäure wurden bei geringerer Basenmenge eine höhere Diastereoselektivität der 1,4-Addition erzielt (Einträge 3-8, 10, 11). Für die Umsetzung mit Boronsäure **33c**, die einen elektronenschiebenden Substituenten besitzt, wurde dabei jedoch eine geringere Ausbeute erhalten (Eintrag 8). Bei Betrachtung der Diastereoselektivität der asymmetrischen 1,4-Addition ist auffällig, dass die Boronsäuren **33b** und **33d**, die einen *para*-Substituenten am Phenylring besitzen, bei gleichen Reaktionsbedingungen die besten Diastereoselektivitäten hervorbrachten (Einträge 5, 8, 9, 11). Diese Beobachtung könnte darauf zurückgeführt werden, dass bei diesem Substitutionsmuster des Phenylsubstituenten eine axiale Protonierung noch stärker sterisch gehindert wird (vgl. Schema 17). Demgegenüber gibt es Resultate, die diese Prognose nicht stützen: So wurden für die Einträge 1 und 4 annähernd gleiche Diastereoselektivitäten beobachtet. Vergleicht man Einträge 4 und 5 mit 7 und 8 so ist auffällig, dass im Falle einer elektronenziehenden Gruppe bei geringerer Basenmenge eine signifikant höhere Ausbeute erzielt wurde und im Falle einer elektronschiebenden Gruppe das gegenteilige

Resultat erhalten wurde. Diese Beobachtungen verlangen weitere Untersuchungen, unterstreichen jedoch den elementaren Einfluss der eingesetzten Basenmenge und Basenspezies auf die asymmetrische Rh(I)-katalysierte 1,4-Addition an 1-Cyclopentencarbonitril (**48**). Die 1,4-Addition von *para*-Methoxyphenylboronsäure (**33d**) lieferte mit 70 % die geringste Ausbeute (Eintrag 9). Bei dieser Umsetzung wurden jedoch 15 % eines Nebenproduktes gefunden, das NMR-spektroskopisch vollständig charakterisiert wurde. Durch Vergleich des gemessenen NMR-Spektrums mit Literaturspektren⁵⁷ von 2-Phenylcyclopent-1-en-1-carbonitril wurde es eindeutig als 2-(*para*-Methoxy)cyclopent-1-en-1-carbonitril (**130**) identifiziert. Die Bildung dieses Nebenprodukts wurde bereits während der Reaktionskontrolle per Dünnschichtchromatographie beobachtet, bei der sich die Färbereaktion mit KMnO₄-Lösung (s. Abschn. 5.1: Dünnschichtchromatographie) des Nebenproduktspots deutlich von der charakteristischen Färbereaktion der 1,4-Addukte unterscheidet. Alle untersuchten 1,4-Addukte erscheinen nach dem Anfärben zunächst als schwach weißer Spot, der beim langsamen Erwärmen der DC-Platte verschwindet und bei weiterem Erwärmen wieder zum Vorschein kommt und sich zum Schluss gelb färbt. Das Nebenprodukt **130** erscheint hingegen beim Anfärben sofort gelb. Bei einer erneuten Interpretation der Dünnschichtchromatogramme der anderen asymmetrischen 1,4-Additionen wurden ähnliche, aber deutlich schwächere gelbe Spots gefunden, was auf eine minimale Bildung Heck-artiger Nebenprodukte bei allen 1,4-Additionen hindeutet. Das Auftreten HECK-artiger Nebenprodukte ist in Rh-katalysierten 1,4-Additionen sowohl bei Verwendung von Phosphanliganden⁵⁸ als auch bei Dien-⁵⁹ und Hybridliganden⁶⁰ literaturbekannt. In seinen systematischen Untersuchungen zur Konkurrenzreaktion zwischen HECK-artiger Kupplung und 1,4-Addition resümierte ZOU, dass Faktoren wie die verwendete Liganden, das Verhältnis von eingesetzter Boronsäure und eingesetztem Elektrophil und der pH-Wert der wässrigen Phase eine wichtige Rolle für die Selektivität der Umsetzung spielen. Die HECK-artige Nebenreaktion wird demnach durch einzählige Liganden wie PPh₃, einen Überschuss an Elektrophil und die Anwesenheit einer Base (K₂CO₃) begünstigt. Demgegenüber wird die konjugierte Addition durch die Verwendung zweizähliger Liganden mit großem Bisswinkel z.B. BINAP, einen Überschuss an Boronsäure und die Abwesenheit von Basen begünstigt.⁵⁸

Die Leistungsfähigkeit des katalytischen Systems der asymmetrischen 1,4-Addition wurde weiter untersucht und bei geringerer Katalysatorbeladung und sanfteren Reaktions-

bedingungen getestet. Dazu wurde die optimierte Umsetzung von Phenylboronsäure (**33a**) an 1-Cyclopentencarbonitril (**48**) (Tab. 2, Eintrag 2) zum einen bei einer Katalysatorbeladung von 1.5 mol% und zum anderen bei einer verringerten Reaktionstemperatur von 30 °C getestet (Tab. 3). In beiden Fällen konnte die Ausbeute der asymmetrischen 1,4-Addition erhöht werden. Die Umsetzung bei geringerer Katalysatorbeladung führte zu einer ausgezeichneten Ausbeute von 90 % (Eintrag 1), und auch die Umsetzung bei 30 °C (Eintrag 2) wies mit 88 % Ausbeute eine höhere Ausbeute als bei 60 °C (Tab. 2, Eintrag 2) auf.

Tabelle 3: Asymmetrische 1,4-Addition von Phenylboronsäure (**33a**) an 1-Cyclopentencarbonitril (**48**).



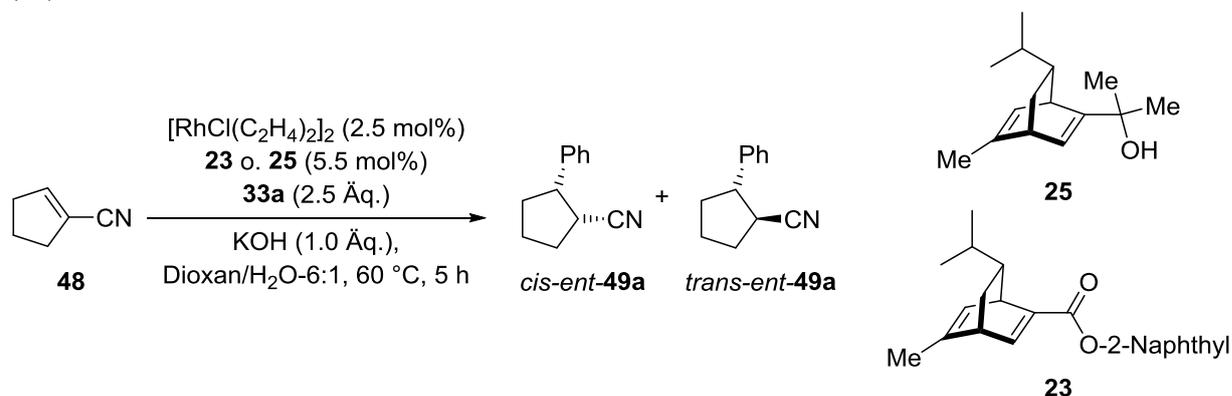
Eintrag	[RhCl(C ₂ H ₄) ₂] ₂	(S,S)-Ph-bod (ent-21)	Temp. [°C]	Ausb. [%] ^a	cis/ trans ^b	ee ^c cis	ee trans
1	1.5 mol%	3.3 mol%	60	90	84:16	95%	-
2	2.5 mol%	5.5 mol%	30	88	86:14	97%	-

^aAusbeute für Diastereomergemisch. ^bDiastereomerenverhältnis (¹H-NMR). ^cBestimmt mit Hilfe von GC an chiraler stationärer Phase nach Trennung der Diastereomere.

In beiden Fällen hatten die veränderten Reaktionsbedingungen kaum einen Einfluss auf die Diastereoselektivität und Enantioselektivität der 1,4-Addition. Bei verringerter Reaktionstemperatur wurde mit 97% ee sogar der bisher beste Enantiomerenüberschuss für diese Umsetzung erzielt. Des Weiteren wurden die von HAYASHI und RAWAL vorgestellten Dienliganden **23** und **25** in dieser Umsetzung getestet.²⁹ Aufgrund ihrer kurzen diastereoselektiven Synthesesequenz ausgehend von (*R*)- α -Phellandren (**26**), stellen diese Liganden eine kostengünstigere Alternative zu den chiralen Ph-bod-Liganden **21** dar. Die Umsetzung mit dem elektronenärmeren Dienligand (*R,R,R*)-Naphthyl-bod **23** lieferte mit 92 % eine ausgezeichnete Ausbeute (Eintrag 2), jedoch wurden signifikant verringerte Diastereo- und Enantioselektivitäten bei diesen 1,4-Additionen beobachtet. Das Hauptdiastereomer *cis*-**49a** wurde im Fall von Ligand **23** mit einem Enantiomerenüberschuss von lediglich

43% *ee* gebildet, während die Umsetzung mit Ligand **25** mit 9% *ee* kaum eine asymmetrische Induktion erzeugte (Tab. 4).

Tabelle 4: Asymmetrische 1,4-Addition von Phenylboronsäure (**33**) an 1-Cyclopentencarbonitril (**48**).

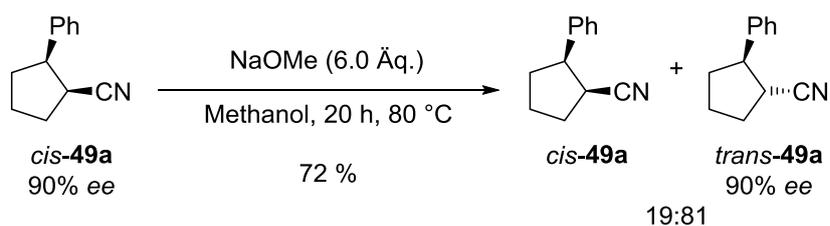


Eintrag	Ligand	Produkt	Ausb. [%] ^a	<i>cis/trans</i> ^b	<i>ee</i> ^c <i>cis</i>	<i>ee</i> <i>trans</i>
1	(<i>R,R,R</i>)-Carbinol-bod 25	<i>ent-49a</i>	51	65:35	9%	-
2	(<i>R,R,R</i>)-Naphthyl-bod 23	<i>ent-49a</i>	92	63:37	43%	-

^aAusbeute für Diastereomergemisch. ^bDiastereomerenverhältnis (¹H-NMR). ^cBestimmt mit Hilfe von GC an chiraler stationärer Phase nach Trennung der Diastereomere.

Die im Rahmen dieser Arbeit entwickelte asymmetrische 1,4-Addition von Arylboronsäuren an 1-Cyclopentencarbonitril (**48**) erwies sich als effiziente Methode zur Darstellung 1,2-*cis*-konfigurierter Cyclopentanderivate. Die Umsetzung lieferte mit verschiedenen Arylboronsäuren, welche sowohl elektronenschiebende als auch elektronenziehende Substituenten besitzen, 1,4-Addukte in guten bis sehr guten Ausbeuten. Es wurden gute *cis/trans*-Diastereoselektivitäten von bis zu 89:11 zu Gunsten der *cis*-Produkte erzielt. Die Enantiomerenüberschüsse der *cis*-Produkte lagen in fast allen Fällen zwischen 90% und 97% *ee*. Obwohl die entsprechenden *trans*-Produkte in signifikant niedrigeren Enantioselectivitäten gebildet wurden, liefert die Umsetzung dennoch einen Zugang zu 1,2-*trans*-konfigurierten Cyclopentanderivaten in hohen Enantiomerenüberschüssen. Dabei wird genutzt, dass das mit hohem *ee* gebildete *cis*-Produkt durch basische Epimerisierung in guten Ausbeuten in das thermodynamisch stabilere *trans*-konfigurierte Produkt überführt werden kann. Eine Epimerisierung von *cis-49a* (Tab. 2, Eintrag 1, 90% *ee*) mit Natrium-

methanolat in Methanol lieferte *trans*-**49a** in einem Diastereomerenverhältnis von *cis/trans*-19:81 und einer isolierten Ausbeute von 72 % als Hauptprodukt (Schema 20). Das *trans*-Produkt **49a** wurde außerdem durch eine weitere säulenchromatographische Trennung als reine Fraktion in 46 % Ausbeute isoliert. Der Enantiomerenüberschuss von *trans*-**49a** wurde mittels chiraler HPLC bestimmt und belief sich auf 90% *ee*. Damit entsprach der erhaltene Enantiomerenüberschuss des *trans*-Produktes dem des eingesetzten *cis*-Produktes **49a**.



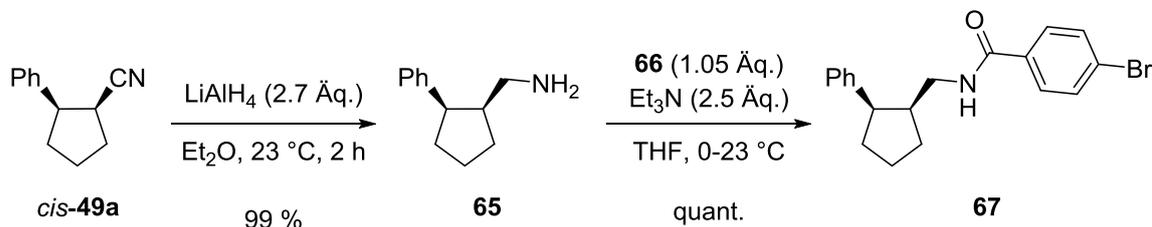
Schema 20: Basische Epimerisierung von *cis*-**49a** zum thermodynamisch stabileren Diastereomer *trans*-**49a**.

Die Epimerisierungsreaktion nimmt somit keinen Einfluss auf die Konfiguration des Stereozentrums mit dem Phenylrest. Es wird lediglich das basenlabile Stereozentrum mit der Nitrilgruppe epimerisiert.

3.1.2 Stereoselektivität der asymmetrischen 1,4-Addition an 1-Cyclopentencarbonitril

Die absolute Konfiguration der Additionsprodukte der asymmetrischen 1,4-Addition an 1-Cyclopentencarbonitril (**48**) wurde durch eine Kristallstrukturanalyse bestimmt. Dazu wurde das *cis*-konfigurierte 1,4-Addukt *cis*-**49a** (Tab. 2, Eintrag 2) in das *para*-Brombenzamid **67** überführt. In einer zweistufigen Synthesesequenz wurde *cis*-**49a** zunächst mit Lithiumaluminiumhydrid bei 23 °C zum Amin **65** reduziert.⁶¹ Die entsprechende Reduktion bei einer erhöhten Temperatur von 45 °C⁶² führte zu einer Epimerisierung des basenlabilen Stereozentrums in Nachbarschaft zur Nitrilgruppe und lieferte so ein

cis/trans-Gemisch von Amin **65**. Das Amin **65** wurde anschließend mit 4-Brombenzoylchlorid (**66**) in das Amid **67** überführt (Schema 21).



Schema 21: Darstellung des *cis*-konfigurierten Amids **67**.

Von dem Amid **67** wurden Einkristalle für die Kristallstrukturanalyse gezüchtet. Die Kristallz\u00fcchtung erfolgte nach der Fl\u00fcssigkeits-Diffusions-Methode⁶³ aus dem L\u00f6sungs-/F\u00e4llungsmittel-Paar CH₂Cl₂/Hexan (1:5). Die Kristallstrukturanalyse mit SHELXL-2014/7 (Sheldrick, 2014)⁶⁴ von **67** ist in Abb. 2 dargestellt und belegt die absolute Konfiguration von *cis*-**49a** eindeutig als (1*S*,2*R*).⁶⁵ Die Bestimmung der absoluten Konfiguration erfolgte dabei \u00fcber den Flack-Parameter (Flack, 1983).⁶⁶

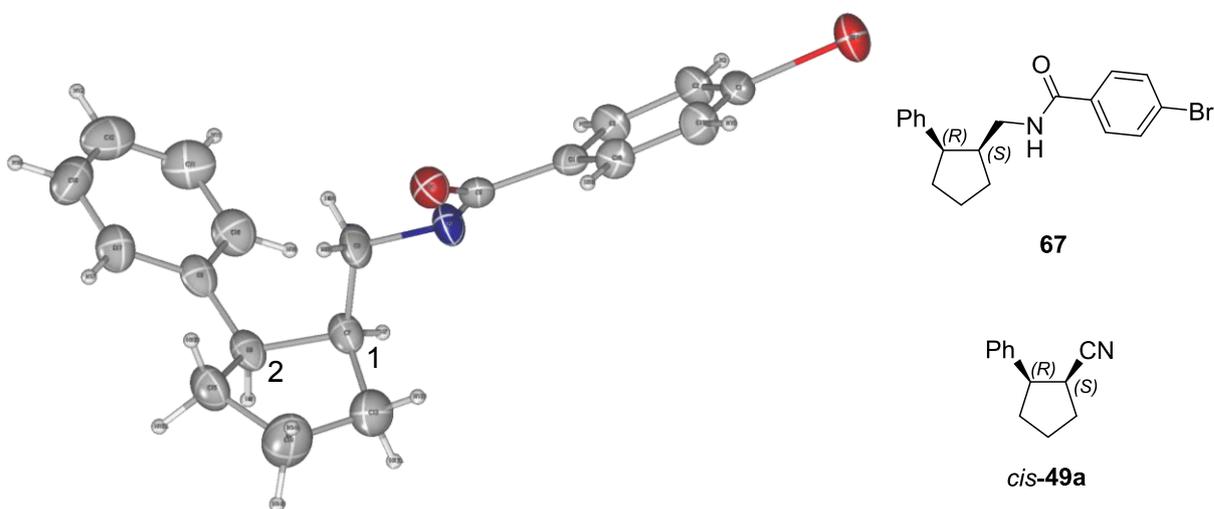
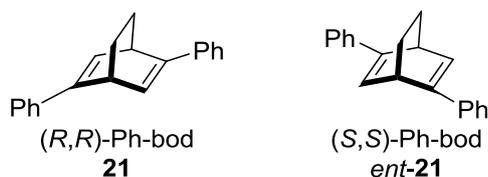


Abbildung 2: Kristallstruktur sowie absolute Konfiguration des Amids **67** und absolute Konfiguration von *cis*-**49a**.

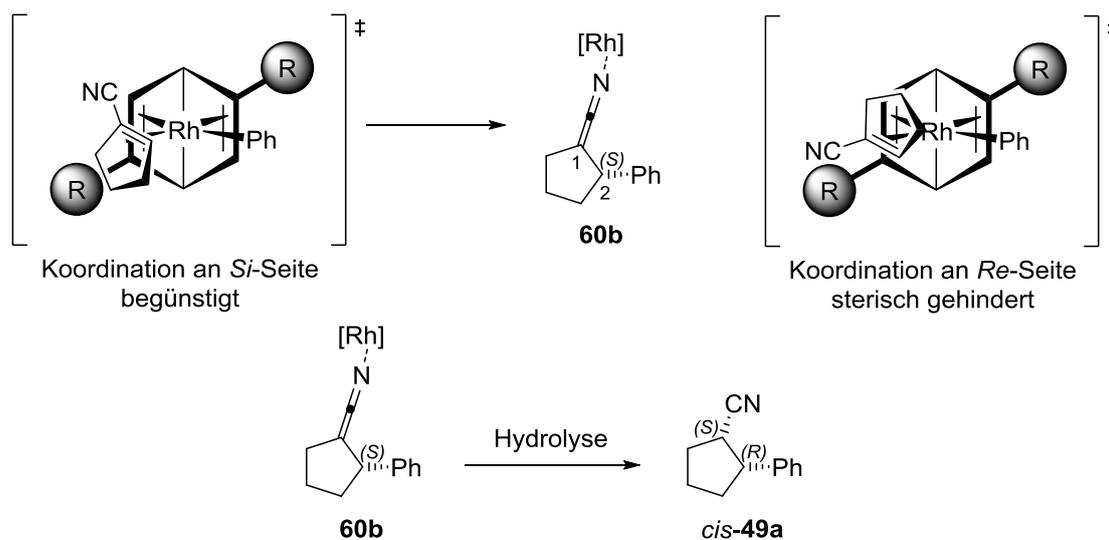
W\u00e4hrend des Katalysezyklus wird als erstes das Stereozentrum aufgebaut, das den Phenylsubstituenten tr\u00e4gt, es weist f\u00fcr *cis*-**49a** eine (*R*)-Konfiguration auf. Die asymme-

trische Induktion bei der Bildung dieses Stereozentrums wird durch die Konfiguration des chiralen Liganden *ent*-**21** bestimmt. Für die asymmetrische 1,4-Addition von Boronsäuren an Cyclohexenon (**32**) in Gegenwart der chiralen Ph-bod-Liganden **21** und *ent*-**21** kann die absolute Konfiguration des Additionsproduktes durch ein stereochemisches Modell vorhergesagt werden, das von HAYASHI^{24a,c} (Abschn. 1.5) publiziert wurde. Dabei führt der Einsatz des Liganden (*R,R*)-Ph-bod (**21**) zum (*R*)-konfigurierten Additionsprodukt, während der Ligand (*S,S*)-Ph-bod (*ent*-**21**) das (*S*)-konfigurierte Additionsprodukt liefert.



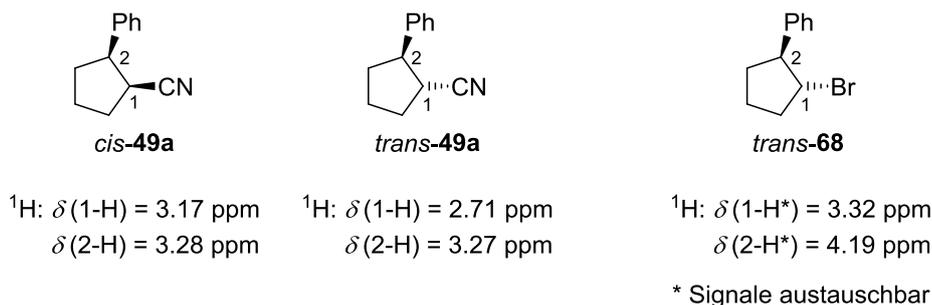
Für das Elektrophil 1-Cyclopentencarbonitril (**48**) liefert (*S,S*)-Ph-bod (*ent*-**21**) stattdessen das (*R*)-konfigurierte Stereozentrum. Wendet man das Modell auf die Annäherung von 1-Cyclopentencarbonitril (**48**) an den chiralen Rh-Phenyl-Komplex an, sollte bei diesem Elektrophil die Koordination an der *Si*-Seite sterisch begünstigt sein, während die Koordination an der *Re*-Seite zu einer sterischen Abstoßung zwischen dem Phenylrest des Liganden *ent*-**21** und dem Nitril-Rest von **48** führen sollte (Schema 22). Tatsächlich wird bei Einsatz des Liganden *ent*-**21** die Bildung des (*R*)-konfigurierten Reaktionsproduktes beobachtet. Jedoch besitzt dieses Stereozentrum erst durch die diastereoselektive Protonierung lediglich formal eine (*R*)-Konfiguration, da sich bei der Protonierung die Prioritäten der Substituenten verändern. Damit ist eine Vorhersage der Konfiguration an C-2 des Additionsproduktes mit Hilfe eines abgewandelten Modells von HAYASHI möglich.

Aufgrund des Ergebnisses der Kristallstrukturanalyse sowie der Vorhersage mit Hilfe des abgewandelten Modells, wurde im Analogieschluss allen 1,4-Addukten dieselbe absolute Konfiguration wie *cis*-**49a** zugewiesen. Nach dem Aufbau des ersten Stereozentrums an C-2, welches nach seiner Bildung konfigurationsstabil ist, wird das zweite Stereozentrum substratkontrolliert durch eine diastereoselektive Protonierung unter kinetischer Reaktionskontrolle gebildet. Für die *cis*-konfigurierten 1,4-Addukte ist dieses (*S*)-konfiguriert, während die entsprechenden *trans*-Produkte ein (*R*)-konfiguriertes Stereozentrum an C-1 aufweisen.



Schema 22: Stereochemisches Modell zur Vorhersage der absoluten Konfiguration von *cis*-49a.

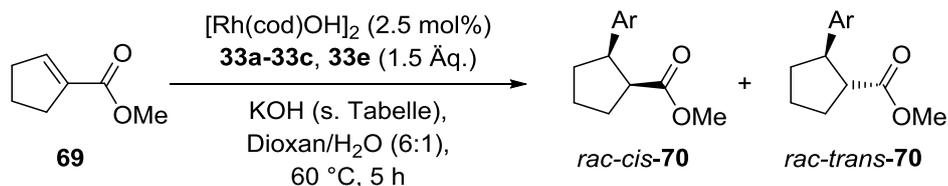
Neben der Bestimmung der absoluten Konfiguration bestätigt die Kristall-strukturanalyse auch die relative Konfiguration der diastereomeren Additionsprodukte, welche bereits durch die basische Epimerisierung von *cis*-49a zu *trans*-49a experimentell bewiesen werden konnte. Darüber hinaus können die *cis*- und *trans*-Produkte auch NMR-spektroskopisch unterschieden werden. Die ^1H -Spektren weisen bei allen *cis*-Addukten eine sehr ähnliche chemische Verschiebung für die Protonen 1-H und 2-H auf. Die Kopplungskonstante von *cis*-49a beträgt ungefähr $^3J_{1\text{-H},2\text{-H}} \approx 7.2$ Hz. Demgegenüber besitzen die Protonen 1-H und 2-H der *trans*-konfigurierten Produkte deutlich verschiedene chemische Verschiebungen. Die Kopplungskonstante von *trans*-49a weist mit $^3J_{1\text{-H},2\text{-H}} = 10.1$ Hz einen höheren Wert als *cis*-49a auf. Die strukturverwandte *trans*-konfigurierte Verbindung **68** wurden in der Literatur⁶⁷ ebenfalls mit deutlich verschiedenen chemischen Verschiebungen der beiden Protonen beschrieben. Es wurden jedoch keine Angaben zu den Werten der Kopplungskonstanten gemacht (Schema 23). Der höhere Wert der Kopplungskonstante von 1-H und 2-H von *trans*-49a verglichen mit *cis*-49a weist, wie erwartet, auf einen höheren Torsionswinkel zwischen diesen Wasserstoffatomen des *trans*-konfigurierten Additionsproduktes hin.



Schema 23: Vergleich der chemischen Verschiebungen von *cis-49a* und *trans-49a* mit denen der bekannten Verbindung *trans-68*.

3.1.3 Rh(I)-katalysierte 1,4-Addition an 1-Cyclopentencarbon säuremethylester

Nach den Studien zur 1,4-Addition an 1-Cyclopentencarbonitril (**48**) wurde der strukturverwandte Methylester **69** als Elektrophil in der Rh(I)-katalysierten 1,4-Addition getestet. Die Ergebnisse dieser Umsetzung sind in Tab. 5 zusammengefasst. Die nicht-stereoselektive 1,4-Addition lieferte die erwarteten 1,4-Addukte in moderaten bis sehr guten Ausbeuten. Nach den Ergebnissen der nicht-stereoselektiven 1,4-Addition an 1-Cyclopentencarbonitril (**48**) (Tab. 1) wurde diese Umsetzung mit dem Zusatz von Base (KOH 0.5 Äq.) durchgeführt. Lediglich die Umsetzung mit Phenylboronsäure (**33a**), welche im Fall von **48** durch den Zusatz von Base keine Verbesserung der Ausbeute lieferte, wurde auch ohne Base getestet. Dabei konnte die Ausbeute dieser Umsetzung von 85 auf 94 % gesteigert werden (Einträge 1, 2). Im Gegensatz zur Umsetzung mit **48** wurde für den Methylester **69** in allen Fällen das thermodynamisch stabilere *trans*-konfigurierte Addukt als Hauptprodukt erhalten. Dabei wurden mit den Boronsäuren **33a** und **33b** gute Diastereoselektivitäten für diese Umsetzung erzielt (Einträge 1-3). Die *para*-substituierte Boronsäure **33b** lieferte mit einem *cis/trans*-Verhältnis von 12:88 die beste Diastereoselektivität (Eintrag 3). Der Zusatz bzw. die Abwesenheit von Base hatte keinen Einfluss auf die Diastereoselektivität der Umsetzung mit **33a** (Einträge 1, 2). Die Boronsäuren **33c** und **33e** lieferten lediglich eine moderate Diastereoselektivität der 1,4-Addition (Einträge 4, 5). Die Additionsprodukte wurden als Diastereomerengemische isoliert.

Tabelle 5: 1,4-Addition von Arylboronsäuren an 1-Cyclopentencarbonsäuremethylester (**69**).

Eintrag	Base	ArB(OH) ₂	Produkt	Ausb. [%] ^a	<i>cis/trans</i> ^b
1	KOH (0.5 Äq.)	33a	<i>rac-70a</i>	85	15:85
2	-	33a	<i>rac-70a</i>	94	15:85
3	KOH (0.5 Äq.)	33b	<i>rac-70b</i>	56	12:88
4	KOH (0.5 Äq.)	33c	<i>rac-70c</i>	40	32:68
5	KOH (0.5 Äq.)	33e	<i>rac-70e</i>	65	41:59

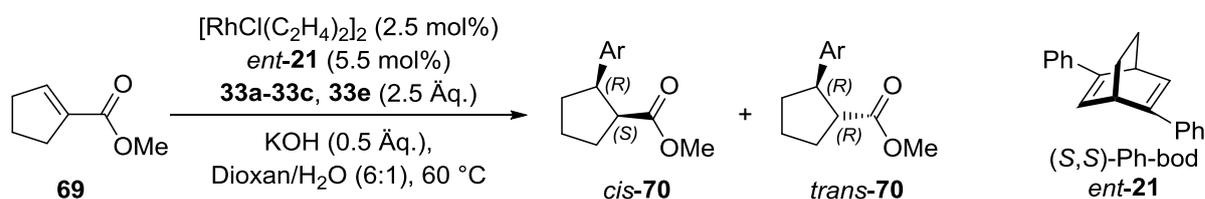
^aAusbeute für Diastereomergemisch. ^bDiastereomerenverhältnis (¹H-NMR).

Bei der 1,4-Addition an den Methylester **69** konnten NMR-spektroskopisch Hinweise auf die Bildung von Spuren eines HECK-artigen Nebenproduktes gefunden werden. Während für die Umsetzung mit **33a** mit dem Zusatz von Base solche Beobachtungen gemacht werden konnten, wurden ohne den Zusatz von Base (Eintrag 2) keine solchen Hinweise gefunden. Nach der Darstellung der racemischen 1,4-Additionsprodukte, wurde die stereoselektive 1,4-Addition von **33a** an den Methylester **69** untersucht. Die Studien zur asymmetrischen 1,4-Addition an 1-Cyclopentencarbonsäuremethylester (**69**) wurden von WEBER⁶⁸ weitergeführt. Die nicht-stereoselektive Umsetzung wurde nicht weiter optimiert.

Auch bei diesen asymmetrischen Reaktionen wurde auf den von HAYASHI entwickelten chiralen Dienliganden (*S,S*)-Ph-bod (*ent-21*) als stereochemisches Steuerungswerkzeug zurückgegriffen. Die Ergebnisse der asymmetrischen 1,4-Addition der Arylboronsäuren **33a-c** und **33e** an den Methylester **69** sind in Tab. 6 zusammengefasst. Diese Umsetzungen lieferten die entsprechenden Additionsprodukte in moderaten bis sehr guten Ausbeuten. Die beste Ausbeute wurde mit Phenylboronsäure (**33a**) erzielt und betrug 91 % (Eintrag 1). Jedoch wurden in allen Fällen nur moderate Diastereoselektivitäten zu Gunsten des *trans*-konfigurierten Produktes erzielt. Mit den Boronsäuren **33c** und **33e** wurde nahezu keine

Diastereoselektivität beobachtet. Das Hauptdiastereomer wurde bei allen Additionen in geringeren Enantiomerenüberschüssen als das *cis*-konfigurierte Unterschussdiastereomer gebildet (Einträge 1,3,4). Die Umsetzung mit *ortho*-Methoxyphenylboronsäure (**33c**) lieferte jedoch für beide Additionsprodukte ausgezeichnete Enantiomerenüberschüsse von 98 und 94% *ee* (Eintrag 3). Die Additionsprodukte wurden als *cis/trans*-Diastereomeren-gemische isoliert.

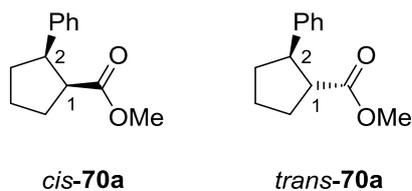
Tabelle 6: Asymmetrische 1,4-Addition von Arylboronsäuren an 1-Cyclopentencarbonsäuremethylester (**69**).



Eintrag	ArB(OH) ₂	Produkt	Ausb. [%] ^a	<i>cis/trans</i> ^b	<i>ee</i> ^c <i>cis</i>	<i>ee</i> ^c <i>trans</i>
1	33a	70a	91	31:69	90%	52%
2 ⁶⁸	33b	70b	49	36:64	-	-
3 ⁶⁸	33c	70c	67	48:52	98%	94%
4 ⁶⁸	33e	70e	75	48:52	68%	39%

^aAusbeute für Diastereomerenmisch. ^bDiastereomerenverhältnis (¹H-NMR). ^cBestimmt mit Hilfe von GC an chiraler stationärer Phase.

Ein Versuch das Diastereomerenmisch aus Eintrag 1 durch eine weitere säulenchromatographische Reinigung zu trennen, misslang und lieferte lediglich zwei Fraktionen an Diastereomerenmisch. Die Umsetzung aus Eintrag 1 wurde auch ohne den Zusatz von Base untersucht und führte wie im Fall der asymmetrischen 1,4-Addition an 1-Cyclopentencarbonitril (**48**) zu keiner Produktbildung. Die Identifizierung von *cis*- und *trans*-2-Phenylcyclopentan-1-carbonsäuremethylester (**70a**) erfolgte durch Spektrenvergleich.⁶⁹



Dabei wurde eine andere Zuordnung der 1-H- und 2-H-Signale getroffen als in der Literatur beschrieben. Laut Literatur befinden sich die 1-H-Signale von *cis*- und *trans-70a* bei tieferem Feld ($\delta = 3.28 - 3.44$ ppm), welche den Signalen zwischen den Singulets der Methylgruppen entsprechen (Abb. 3). Die abgebildeten Ausschnitte aus dem gemessenen HMBC-Spektrum des Diastereomerenmischens *cis*- und *trans-70a* zeigen jedoch deutlich, dass die Aliphaten (außer den Methylgruppen der Ester) bei tieferem Feld jene sind, die sich in direkt benachbarter Position zum Phenylsubstituenten befinden. Der linke Ausschnitt (Abb. 3) zeigt die gemessene Kopplung zwischen den ^1H -Signalen und den ^{13}C -Signalen der aromatischen Kohlenstoffatome. Man erkennt nur eine Kopplung zwischen den stärker abgeschirmten Protonen ($\delta = 3.28 - 3.44$ ppm), welche der 3J -Kopplung zwischen 2-H und den *ortho*-Kohlenstoffatomen des Phenylrings entsprechen sollte. In dem rechten Ausschnitt ist der gleiche ^1H -Bereich dargestellt, während der ^{13}C -Bereich die Signale der Carbonyl-Kohlenstoffatome von *cis*- und *trans-70a* umfasst. Neben den stark ausgeprägten 2J -Kopplungen zwischen den Wasserstoffatomen der Methylgruppen der Ester und ihren Carbonyl-Kohlenstoffatomen, erkennt man eine relativ starke Kopplung zwischen dem Carbonyl-Kohlenstoffatom von *trans-70a* zum abgeschirmten Aliphaten ($\delta = 2.77 - 2.88$ ppm) von *trans-70a*, während die Kopplung zum stärker abgeschirmten Aliphaten ($\delta = 3.28 - 3.44$ ppm) von *trans-70a* nur sehr schwach zu erkennen ist. Bei der stärker ausgeprägten Kopplung sollte es sich um die 2J -Kopplung zwischen 1-H und dem Carbonyl-Kohlenstoffatom handeln, während die schwächere Kopplung der 3J -Kopplung zwischen 2-H und dem Carbonyl-Kohlenstoffatom zugeordnet wird. Der besseren Übersicht halber wurde der rechte Ausschnitt so gewählt, dass nur die Kopplung der 1-H- und 2-H-Signale von *trans-70a* zum Carbonyl-Kohlenstoffatom von *trans-70a* zu erkennen ist. Diese Betrachtungen führten zu der getroffenen Zuordnung der 1-H- und 2-H-Signale von **70a**.

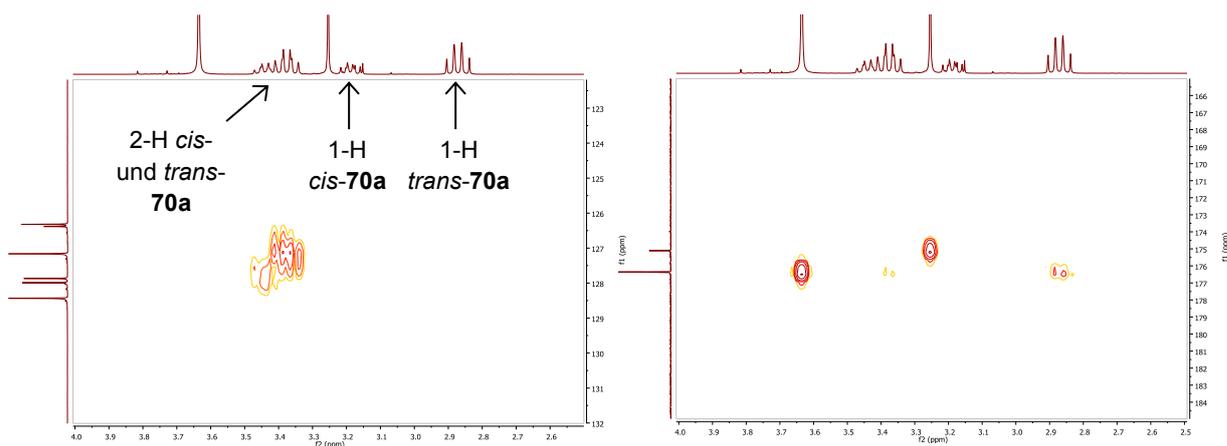
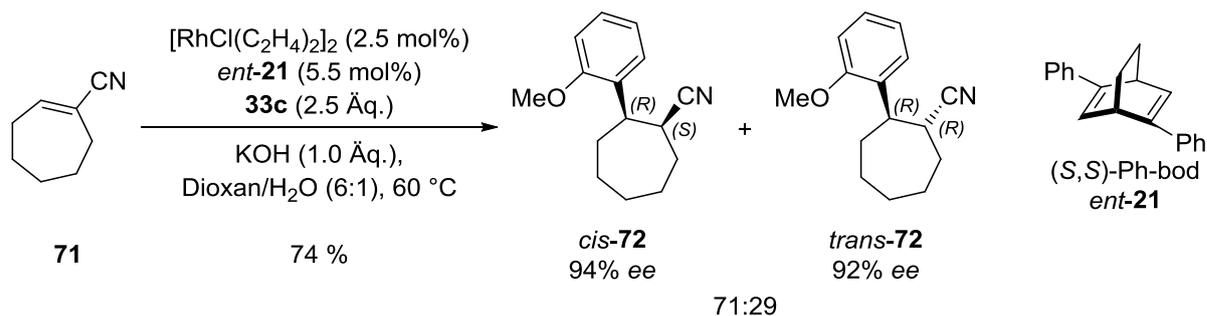


Abbildung 3: Ausschnitte aus dem HMBC-Spektrum des Diastereomerengemisches **70a**. Dargestellte Bereiche: Für ^1H : $\delta = 2.5 - 4.0$ ppm (links u. rechts), für ^{13}C : $\delta = 122 - 132$ ppm (links) und $165 - 185$ ppm (rechts). Das HMBC-Spektrum wurde nicht kalibriert.

Die o.g. Ergebnisse zeigen, dass sowohl 1-Cyclopentencarbonitril (**48**) als auch der entsprechende Methylester **69** geeignete Elektrophile für die Rh(I)-katalysierte 1,4-Addition sind. Überraschenderweise lieferten weder Cyclohexencarbonitril **63a** noch Cyclohexencarbonsäureester **63b** die gewünschten Additionsprodukte. Um zu untersuchen, ob höhere Homologe der Cycloalkencarbonitrile bzw. -carbonsäureester als Substrate für die 1,4-Addition geeignet sind, führte WEBER⁶⁸ sowohl nicht-stereoselektive als auch stereoselektive 1,4-Additionen an 1-Cycloheptencarbonitril (**71**) durch. Diese Untersuchungen belegen, dass auch dieses Elektrophil in der Rh(I)-katalysierten 1,4-Addition gute Ausbeuten und sehr gute Enantioselektivitäten liefert. Als Hauptprodukte wurden dabei wieder die *cis*-konfigurierten Addukte in moderaten Diastereoselektivitäten gebildet. Das beste Ergebnis wurde mit *ortho*-Methoxyphenylboronsäure (**33c**) erzielt. Diese Umsetzung lieferte die entsprechenden 1,4-Addukte in einer Ausbeute von 74 % und einem Diastereomerenverhältnis von 71:29 zu Gunsten des *cis*-Produktes. Die Enantiomerenüberschüsse beliefen sich für das *cis*-Addukt auf 94% *ee* und für das *trans*-Addukt auf 92% *ee* (Schema 24).



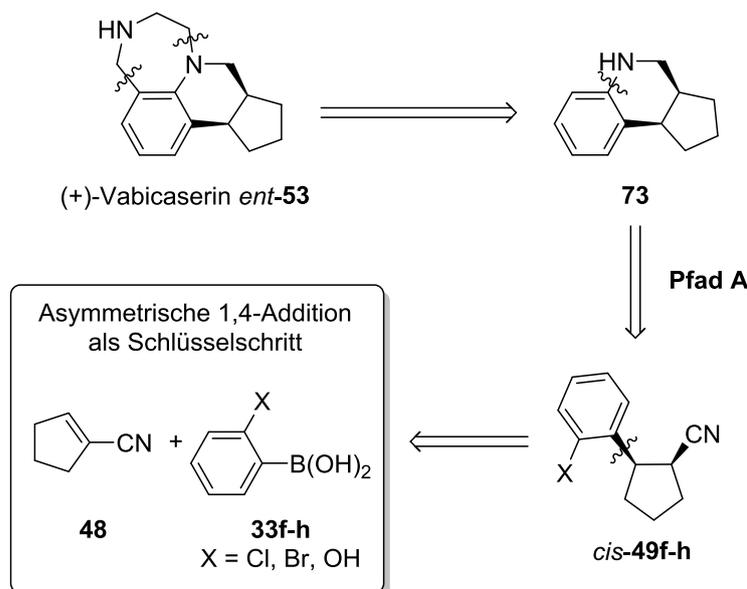
Schema 24: Asymmetrische 1,4-Addition von **33c** an 1-Cycloheptenecarbonitril (**71**).

Die beobachtete Diastereoselektivität der asymmetrischen 1,4-Addition an 1-Cycloheptenecarbonitril (**71**) steht im Widerspruch zu den Resultaten von HAYASHI, der für die Umsetzungen mit Nitrocyclohepten (**44b**) die bevorzugte Bildung des *trans*-Produktes beobachtet hatte.⁴² Die Ursache für die schwankenden Diastereoselektivitäten der 1,4-Addition an die Elektrophile **48**, **69** und **71** ist bisher unklar. Ebenso konnte bisher nicht geklärt werden, weshalb weder Cyclohexenecarbonitril **63a** noch Cyclohexenecarbonsäureester **63b** eine 1,4-Additionsreaktion eingehen. Nach den erfolgreichen Reaktionen mit Cycloalkenecarbonitrilen und -carbonsäureestern wurden keine Untersuchungen an Cycloalkenderivaten mit weiteren exocyclischen Acceptorsubstituenten wie z.B. Carbonylgruppen durchgeführt. Ein Grund hierfür ist, dass bei Einsatz dieser aktivierenden Gruppe in früheren Untersuchungen⁴⁷ Hinweise auf 1,2-Additionen als unerwünschte Nebenreaktion gesammelt wurden.

3.2 Formale Synthese von (+)-Vabicaserin

Der präparative Nutzen der 1,4-Addition an anspruchsvolle Elektrophile wurde in der formalen Synthese des Wirkstoffkandidaten Vabicaserin (**53**) unter Beweis gestellt. (–)-Vabicaserin (SCA-136) wurde als selektiver Agonist des 5-Hydroxytryptamin 2 C Rezeptors von der Firma Wyeth (Madison, USA) entwickelt und befindet sich in der Evaluation als antipsychotisches Arzneimittel.⁴⁹ Die bisher veröffentlichten Synthesen von enantiomerenangereichertem Vabicaserin nutzen Racematspaltungen,⁷⁰ asymmetrische

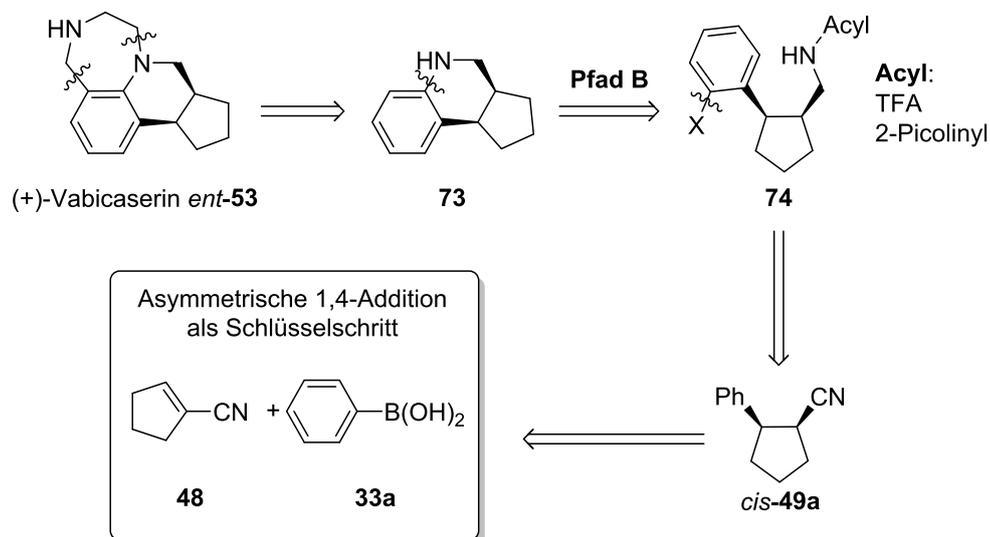
Hydrierungen von 1,2-disubstituierten Cyclopenten⁷¹ sowie von 3,4-substituierten Chinolinsalzen⁷² als Schlüsselschritte. Unsere retrosynthetische Analyse von Vabicaserin (**53**) zeigt, dass die beiden benachbarten Stereozentren durch eine asymmetrische 1,4-Addition als Schlüsselschritt aufgebaut werden können. Weil der Ligand (*R,R*)-Ph-bod **21** nicht lieferbar war, wird die asymmetrische 1,4-Addition mit dem Liganden *ent*-**21** durchgeführt, welcher zur der Darstellung von (+)-Vabicaserin (*ent*-**53**) führt. Das tetracyclische Vabicaserin kann durch literaturbekannte Reaktionen aus dem tricyclischen Amin **73** dargestellt werden.^{70b} Der Zugang zum Amin **73** kann dabei über die Schlüsselintermediate *cis*-**49f-h** erfolgen. Diese sollten durch eine asymmetrische 1,4-Addition einer Phenylboronsäure, mit einem Halogen- oder einem Hydroxy-Substituenten in *ortho*-Position, an 1-Cyclopentencarbonitril (**48**) darstellbar sein (Schema 25).



Schema 25: Retrosynthetische Analyse zur diastereoselektiven Synthese von *ent*-**53** nach Pfad A.

Alternativ ist die Darstellung von Vabicaserin über Pfad B möglich (Schema 26). Dabei erfolgt die Darstellung des tricyclischen Amins **73** durch eine Cyclisierung von **74** ($X = I$). Dieses sollte durch eine selektive *ortho*-Halogenierung zugänglich sein. Eine entsprechende Reaktion wurde von BARLUENGA⁷³ und CHEN⁷⁴ veröffentlicht. Sie umfasst eine selektive *ortho*-Iodierung an β - und γ -Arylalkylamiden mit Trifluoracetyl- (TFA) bzw. 2-Picolinyl-Substituenten als *ortho*-dirigierende Gruppen. Diese Umsetzungen lieferten Iodierungen mit hohen *ortho/para*-Verhältnissen, jedoch war das Substratspektrum auf

acyclische Edukte beschränkt. Der Vorläufer von *ortho*-Iodid **74** sollte aus *cis*-**49a** durch eine zweistufige Sequenz aus Reduktion und Amidierung zugänglich sein, während *cis*-**49a** das *cis*-konfigurierte Additionsprodukt der asymmetrischen 1,4-Addition von Phenylboronsäure (**33a**) an 1-Cyclopentencarbonitril (**48**) darstellt.

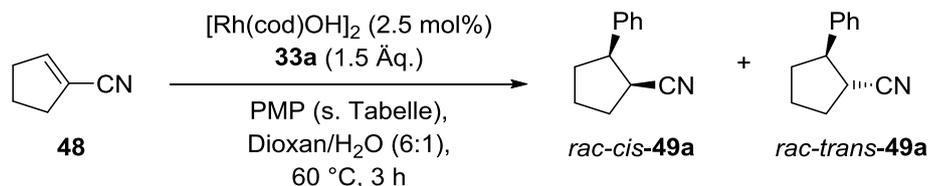


Schema 26: Retrosynthetische Analyse zur diastereoselektiven Synthese von *ent*-**53** nach Pfad B.

Zunächst wurde die Darstellung von (+)-Vabicaserin (*ent*-**53**) nach Pfad A durch die asymmetrische 1,4-Addition einer Phenylboronsäure, mit einem Halogen- oder einem Hydroxy-Substituenten in *ortho*-Position an 1-Cyclopentencarbonitril (**48**) als Schlüsselschritt untersucht. Obwohl die *ortho*-substituierte Boronsäure (**33c**) die entsprechenden 1,4-Addukte lieferte, führte die Umsetzung mit den Boronsäure **33f - g** zu komplexen Reaktionsgemischen und Zersetzung der eingesetzten Boronsäuren. Aus diesem Grund wurde Pfad A der retrosynthetischen Analyse nicht weiter verfolgt. Für die Darstellung des tricyclischen Amins **73** nach Pfad B wurden zunächst nicht-stereoselektive 1,4-Additionen von Phenylboronsäure (**33a**) an 1-Cyclopentencarbonitril (**48**) bei einer vergrößerten Ansatzmenge durchgeführt (Tab. 7). Diese Umsetzung wurde zum einen ohne den Zusatz von Base und zum anderen mit PMP als Base durchgeführt. Die 1,4-Addukte wurden in einer guten Ausbeute von 72 bzw. 71 % hergestellt. Die Diastereoselektivität belief sich ohne den Einsatz von Base auf 77:23 zu Gunsten des *cis*-Produktes (Eintrag 1). Somit wurde bei der vergrößerten Ansatzmenge die gleiche Ausbeute aber eine etwas geringere Diastereoselektivität beobachtet (vgl. Tab. 1, Eintrag 1). Die Verwendung von PMP

verringerte die Diastereoselektivität der Umsetzung geringfügig auf 74:26 (Eintrag 2). Für die Synthese von Vabicaserin (*rac*-**53**) wurden stark angereicherte Fraktionen von *rac*-*cis*-**49a** isoliert.

Tabelle 7: 1,4-Addition von Phenylboronsäure (**33a**) an 1-Cyclopentencarbonitril (**48**).

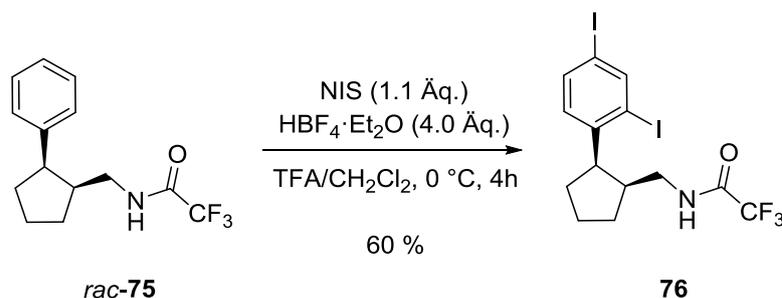


Eintrag	PMP	Produkt	Ausb. [%] ^b	<i>cis/trans</i> ^c
1 ^a	-	<i>rac</i> - 49a	72	77:23
2	0.5 \u00c4q.	<i>rac</i> - 49a	71	74:26

^aNach 2 h erneut PhB(OH)₂ (0.5 \u00c4q.) zugegeben. ^bAusbeute f\u00fcr Diastereomergemisch. ^cDiastereomerenverh\u00e4ltnis (¹H-NMR).

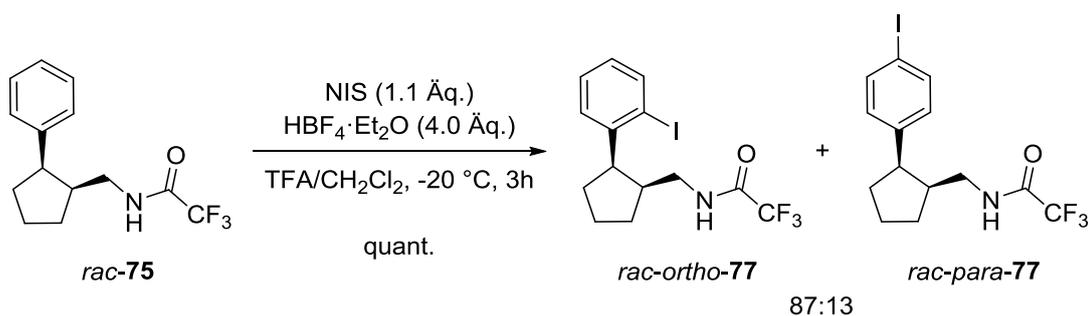
Anschließend wurde *rac*-*cis*-**49a** mit Lithiumaluminiumhydrid zum Amin *rac*-**65** reduziert.⁶¹ Das Amin wurde mit Trifluoressigs\u00e4ureanhydrid in einer Ausbeute von 97 % zum TFA-Amid *rac*-**75** umgesetzt.⁷³ Die anschließende *ortho*-Iodierung wurde nach dem Protokoll von CHEN mit *N*-Iodsuccinimid (NIS) als Iodquelle durchgef\u00fchrt.⁷⁴ Die erste *ortho*-Iodierung wurde bei 0 °C durchgef\u00fchrt (Schema 27) und lieferte die *ortho,para*-diiodierte Verbindung **76** in einer Ausbeute von 60 % (Berechnung der Ausbeute im Verh\u00e4ltnis zu eingesetztem NIS) als Hauptprodukt. Die Identifizierung von **76** erfolgte anhand des Signalmusters des Aromaten im ¹H-NMR-Spektrum und Vergleich mit Literaturspektren⁷⁵ strukturverwandter Verbindungen mit gleichem Substitutionsmuster des Aromaten.

Nach dem ersten Versuch der *ortho*-Iodierung wurde versucht die Regioselektivit\u00e4t dieser Umsetzung durch Verminderung der Reaktionstemperatur zu steigern. Eine Verringerung der Reaktionstemperatur auf -5 °C f\u00fchrte jedoch zu keiner Verbesserung.



Schema 27: Iodierung von TFA-Amid *rac*-75 bei 0 °C.

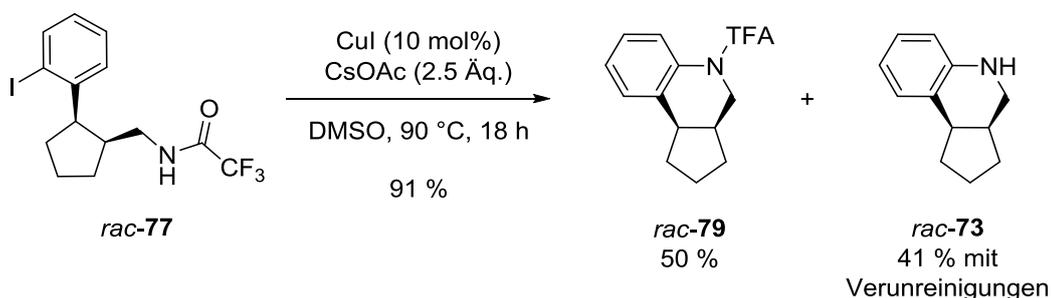
Erst die Durchführung bei $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ lieferte monoiodierte Produkte (Schema 28). Dabei wurde Produkt **77** in quantitativer Ausbeute als ein *ortho/para*-Gemisch mit einem Regioisomerenverhältnis von 87:13 zu Gunsten des *ortho*-Produkts *rac-ortho*-77 isoliert. Durch eine weitere säulenchromatographische Trennung wurde eine reine Fraktion *rac-ortho*-77 isoliert.



Schema 28: Iodierung von TFA-Amid *rac*-75 bei $-20 \text{ }^\circ\text{C}$.

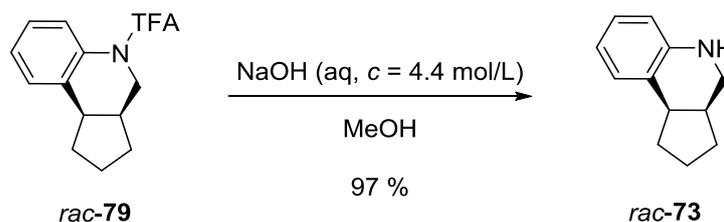
Bei dieser Umsetzung muss die Temperatur sorgfältig überwacht werden: Wird eine zu hohe Temperatur eingestellt, so erhält man wie bereits geschildert eine stark verringerte Regioselektivität der Umsetzung und disubstituierte Reaktionsprodukte. Wird eine zu niedrige Temperatur eingestellt, so sinkt die Reaktivität der Umsetzung drastisch und das Startmaterial wird nicht vollständig umgesetzt. Außerdem ist zu erwähnen, dass Trifluoressigsäure einen Schmelzpunkt von $-15.3 \text{ }^\circ\text{C}$ besitzt und selbst in Lösung mit CH_2Cl_2 unterhalb von $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ relativ schnell auskristallisiert.

Nach der erfolgreichen *ortho*-Iodierung wurde die Cyclisierung zum tricyclischen Amid **78** nach einem Protokoll von FUKUYAMA⁷⁶ durchgeführt. Die ULLMANNartige C-N-Kupplung kann theoretisch mit dem *ortho/para*-Gemisch durchgeführt werden, da nur das *ortho*-Iodid **77** cyclisieren kann. Die Cyclisierung wurde jedoch nur mit der reinen Fraktion des *ortho*-Iodids **77** durchgeführt und lieferte in einer Ausbeute von 50 % das TFA-geschützte tricyclische Amin *rac*-**79**. Neben dem gewünschten Produkt wurde auch eine verunreinigte Fraktion des entschützten tricyclischenamins *rac*-**73** in einer Ausbeute von 41 % isoliert (Schema 29).



Schema 29: Cu-katalysierte Cyclisierung von *ortho*-Iodid *rac*-**77**.

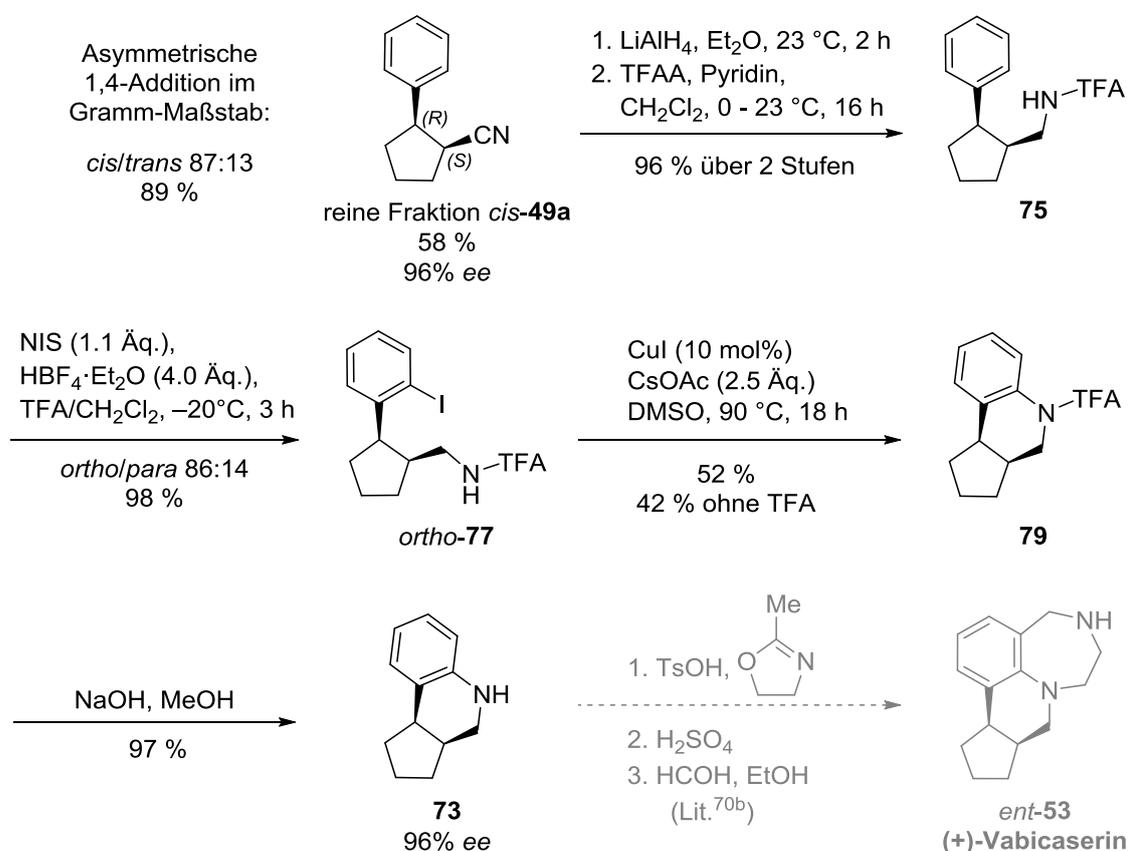
Das tricyclische Amin *rac*-**73** konnte säulenchromatographisch nicht rein isoliert werden. Das TFA-geschützte tricyclische Amin *rac*-**79** wurde anschließend nach einer Vorschrift von SMITH⁷⁷ entschützt. Das tricyclische Amin *rac*-**73** konnte nach der Entfernung der TFA-Gruppe in einer Ausbeute von 97 % isoliert werden (Schema 30).



Schema 30: Entschützung von *rac*-**79**.

Nach der Darstellung des racemischen tricyclischen Vabicaserinvorläufers *rac*-**73** wurde die diastereoselektive Synthese von (+)-Vabicaserin (*ent*-**53**) durchgeführt, die in Schema 31 dargestellt ist. Zunächst wurde die optimierte asymmetrische 1,4-Addition von Phenylboronsäure (**33a**) an 1-Cyclopentencarbonitril (**48**) bei 60 °C (Tab. 2, Eintrag 2) im

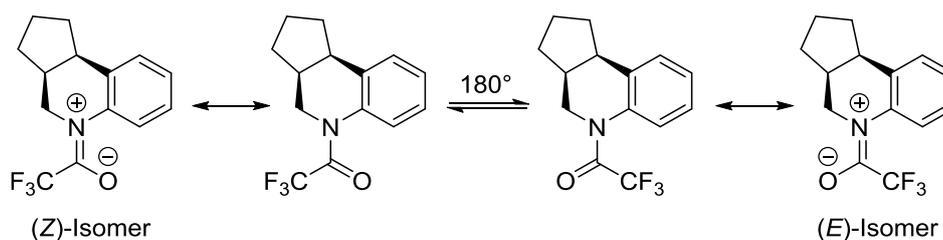
Gramm-Maßstab durchgeführt. Die Additionsprodukte wurden dabei in einer exzellenten Ausbeute von 89 % und einem guten *cis/trans*-Diastereomerenverhältnis von 87:13 isoliert. Das Hauptprodukt *cis*-**49a** wurde in einer Ausbeute von 58 % und einem Enantiomerenüberschuss von 96% *ee* als reine Fraktion isoliert. Nach Reduktion⁶¹ und Amidierung⁷³ wurde das TFA-Amid **75** in 96 % Ausbeute über zwei Stufen isoliert. Die *ortho*-Iodierung unter den optimierten Reaktionsbedingungen lieferte ein *ortho/para*-Gemisch im Verhältnis von 86:14 in einer Ausbeute von 98 %. Das *ortho*-Iodid **77** wurde dabei als reine Fraktion in einer Ausbeute von 69 % isoliert. Die nachfolgende Cyclisierung⁷⁶ mit der reinen Fraktion **77** lieferte in 52 % Ausbeute das TFA-geschützte tricyclische Amin **79** und eine verunreinigte Fraktion des freien tricyclischenamins **73** in 42 % Ausbeute. Nach Entfernung der TFA-Gruppe wurde eine reine Fraktion des tricyclischenamins **73** mit einem Enantiomerenüberschuss von 96% *ee* isoliert. Somit weist das Amin **73** den gleichen Enantiomerenüberschuss auf wie das 1,4-Addukt *cis*-**49a**. Das tricyclische Amin **73** kann in drei Stufen nach einem literaturbekanntem Protokoll^{70b} zu (+)-Vabicaserin (*ent*-**53**) umgesetzt werden.



Schema 31: Formale Synthese von (+) Vabicaserin (*ent*-**53**).

Die Synthese von Amin **73** zeigt, dass die asymmetrische 1,4-Addition an anspruchsvolle Elektrophile, eine synthetisch nützliche Methode zur Darstellung von Wirkstoffen mit benachbarten Stereozentren darstellt. In nur einem Reaktionsschritt ist der Aufbau von zwei Stereozentren und einer neuen C-C-Bindung möglich, was die Anzahl der benötigten Syntheseschritte für die diastereoselektive Synthese von derartigen Verbindungen stark verkleinern kann.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des TFA-geschützten tricyclischen Amins **79** weist bei Raumtemperatur Koaleszenzphänomene auf, welche durch die gehinderte Rotation der TFA-Gruppe hervorgerufen werden. Die gehinderte Rotation ist dabei auf den ausgeprägten Doppelbindungscharakter der N-C-Bindung des Amids zurückzuführen. Bei der Betrachtung der mesomeren Grenzformeln zweier 180° -Rotamere von **79** ergeben sich zwei (*E*)/(*Z*)-Isomere (Schema 32).



Schema 32: Doppelbindungscharakter der C-N-Bindung von **79** und Bildung von (*E*)/(*Z*)-Isomeren.

Diese Stereoisomere werden NMR-spektroskopisch unterschieden und führen aufgrund der gehinderten Rotation für **79** zu starken Signalverbreiterungen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum. Aufgrund der Koaleszenzphänomene mussten zur NMR-spektroskopischen Charakterisierung von **79** Hochtemperaturspektren in $\text{DMSO-}d_6$ aufgenommen werden. Die Energiebarriere, welche zwischen den Konformationsgrundzuständen vorhanden ist, wird bei steigender Temperatur überwunden und die natürlichen Signale von **79** werden im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sichtbar. In Abbildung 4 sind $^1\text{H-NMR}$ -Hochtemperaturspektren bei unterschiedlichen Temperaturen dargestellt, welche eine NMR-spektroskopische Charakterisierung von **79** erlauben. Der Übersicht halber wurden nur die Aliphaten abgebildet. Die Signale der Aromaten werden in ähnlicher Weise von den Koaleszenzphänomenen beeinflusst. Die Charakterisierung von **79** erfolgte durch Hochtemperaturspektren bei 390 K.

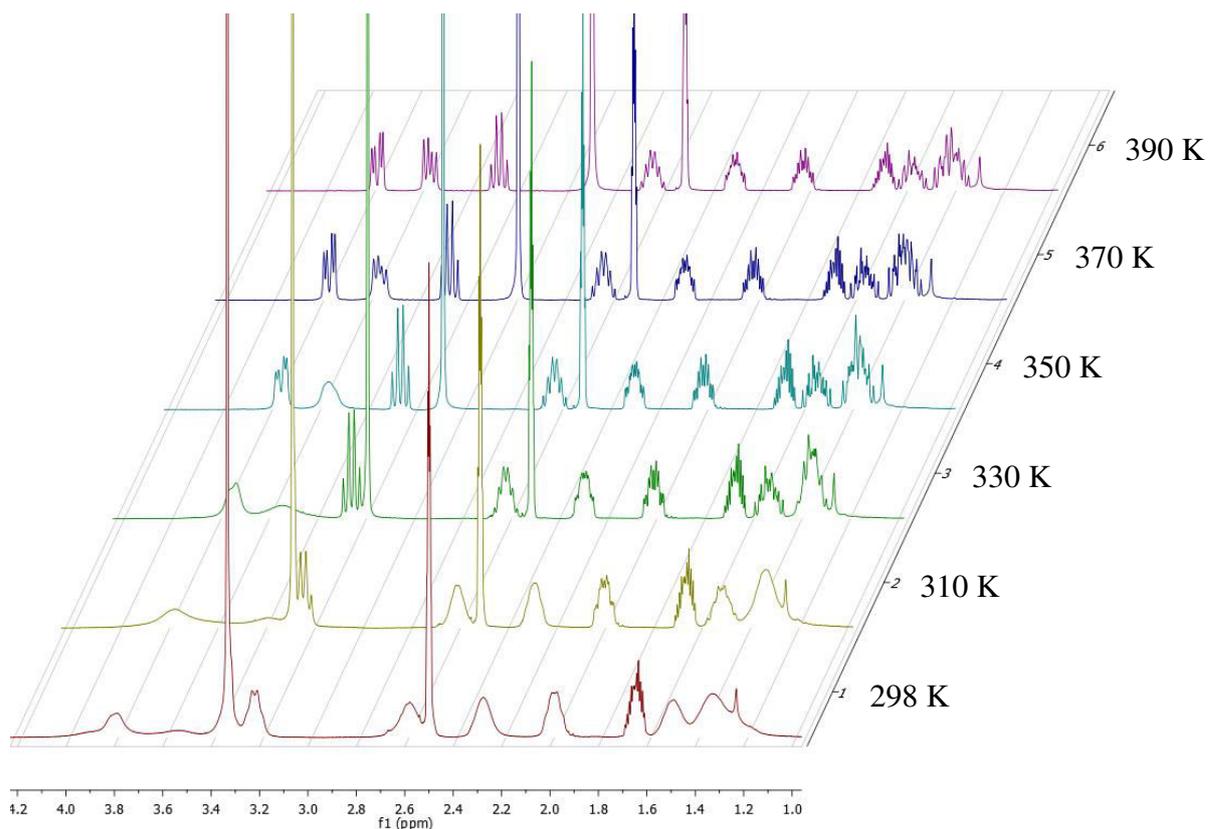
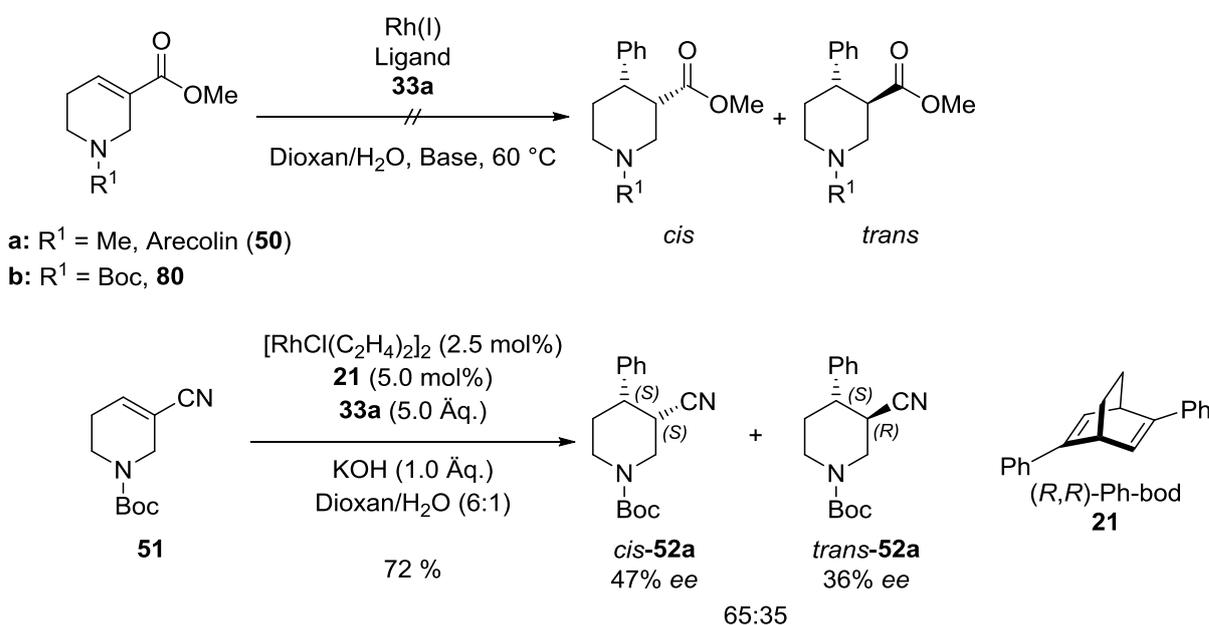


Abbildung 4: ^1H -NMR-Spektren von **79** in $\text{DMSO-}d_6$ bei unterschiedlichen Temperaturen. Dargestellter Bereich: $\delta = 4.20 - 1.00$ ppm.

3.3 Rh(I)-katalysierte 1,4-Addition von Phenylboronsäure an anspruchsvolle heterocyclische Elektrophile

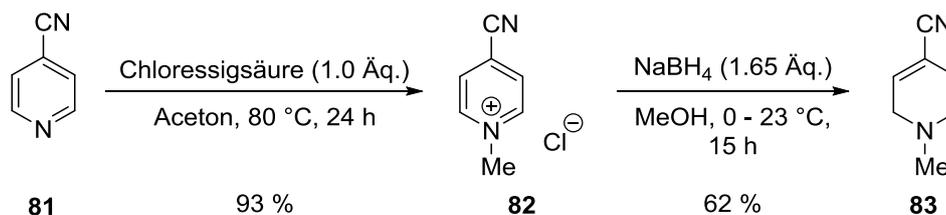
Acceptorsubstituierte Dehydropiperidine wie das Alkaloid Arecolin (**50**) besitzen genau wie Cycloalkene mit exocyclischen Acceptorgruppen eine dreifach substituierte Doppelbindung und stellen somit anspruchsvolle Elektrophile für die Rh(I)-katalysierte 1,4-Addition dar. Die 1,4-Additionsprodukte dieser Elektrophile sind chirale disubstituierte Piperidine,⁷⁸ welche zu den wichtigsten heterocyclischen Strukturelementen in biologisch aktiven Natur- und Wirkstoffen gehören.⁷⁹ In Vorarbeiten von GRUGEL⁸⁰ gingen jedoch weder Arecolin (**50**) noch das *N*-Boc-geschützte Derivat **80** die gewünschte 1,4-Addition ein (Schema 33). Da bei anspruchsvollen carbocyclischen Elektrophilen solche mit Nitrilgruppen gute Ergebnisse erzielt hatten, wurde die Estergruppe des Arecolins (**50**) in die

entsprechende Nitrilgruppe umgewandelt. Das *N*-Boc-geschützte Arecolinnitril **51** lieferte in der asymmetrischen 1,4-Addition mit Phenylboronsäure (**33a**) die entsprechenden 1,4-Addukte in einer guten Ausbeute von 72 %, jedoch wurde in dieser Umsetzung nur eine moderate Diastereoselektivität von 65:35 zu Gunsten des *cis*-Produktes *cis*-**52a** und eine geringe Enantioselektivität für beide Diastereomere erzielt (Schema 33).⁴⁷ Die absolute Konfiguration der Additionsprodukte der acceptorsubstituierten Dehydropiperidine wurde im Rahmen dieser Dissertation durch eine Kristallstrukturanalyse bestimmt und wird am Ende des Abschnittes diskutiert.



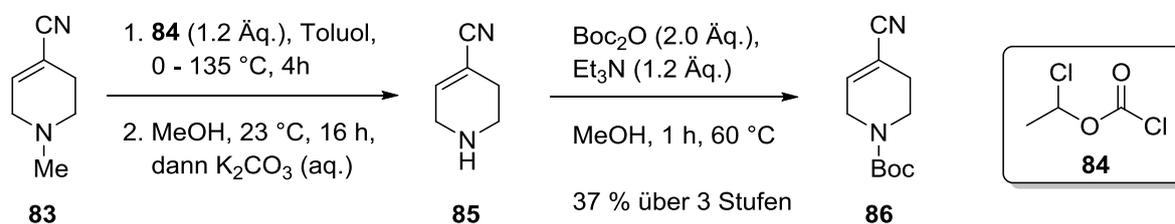
Schema 33: 1,4-Addition an Arecolin (**50**) und seine Derivate.

Nach der erfolgreichen 1,4-Addition an das *N*-Boc-geschützte Arecolinnitril **51**, wurde im Rahmen dieser Arbeit versucht, die Diastereo- und Enantioselektivität dieser Umsetzung durch den Einsatz von PMP als Base oder die Verwendung anderer Dienliganden wie **23** und **25** zu steigern, jedoch konnten dadurch keine Verbesserungen erzielt werden. Aus diesem Grund wurde versucht, das zu **51** isomere Carbonitril **86**, welches aus 4-Cyanopyridin (**81**) zugänglich ist, in der Rh(I)-katalysierten 1,4-Addition einzusetzen. Zunächst wurde 4-Cyanopyridin nach einer Vorschrift von GUNDERSEN⁸¹ mit Chloressigsäure methyliert. Dabei wurde das Pyridiniumsalz **82** in einer Ausbeute von 93 % erhalten und anschließend mit NaBH₄ zum tertiären Amin **83** in 62 % Ausbeute reduziert (Schema 34).⁸²



Schema 34: Darstellung von **83**.

Die Identifizierung von 1-Methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-carbonitril (**83**) erfolgte durch Spektrenvergleich.⁸³ Dabei wurde eine andere Zuordnung der 2-H- und 6-H-Signale getroffen als in der Literatur beschrieben. In Abbildung 5 ist ein Ausschnitt aus dem COSY-Spektrum von **83** dargestellt, der die Kopplungen des olefinischen Protons mit den anderen aliphatischen Protonen zeigt. Die Nummerierung von **83** entspricht nicht der IUPAC-Nomenklatur, diese Nummerierung wurde auch in der Literatur gewählt. Auf diesem Ausschnitt ist zu erkennen, dass neben der Methyl-Gruppe nur das mittlere Signal der aliphatischen Protonen mit einer *pseudo*-Triplettaufspaltung ($\delta = 2.50 - 2.55$ ppm) nicht mit dem Signal des olefinischen Protons ($\delta = 6.50 - 6.56$ ppm) koppelt. Dieses Signal wurde in der Literatur den 2-H-Protonen zugeordnet, nach dem 2D-Spektrum in dieser Arbeit handelt es sich jedoch um die 6-H-Protonen. Die am stärksten entschirmten Aliphaten ($\delta = 3.01 - 3.07$ ppm) sollten die 2-H-Protonen sein, welche eine intensive $^3J_{2-H,3-H}$ -Kopplung im COSY-Spektrum zum Signal des Olefins aufweisen. Die andere schwach ausgeprägte Kopplung im COSY-Spektrum zwischen dem Signal der abgeschirmten Aliphaten ($\delta = 2.31 - 2.38$ ppm) und dem Signal des Olefins sollte die allylische $^4J_{H-3,H-5}$ -Kopplung darstellen.



Schema 35: Darstellung von *N*-Boc-Carbonitril **86**.

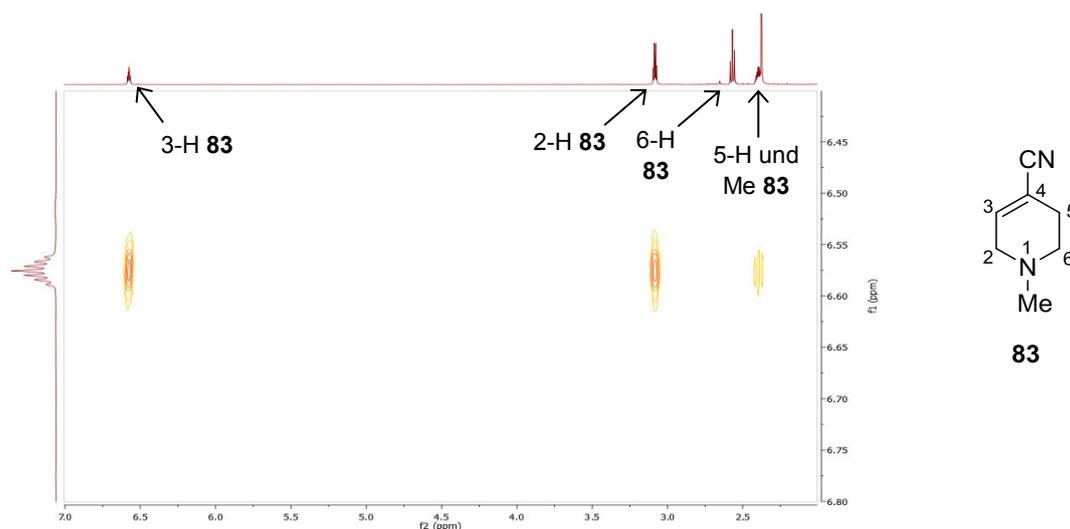
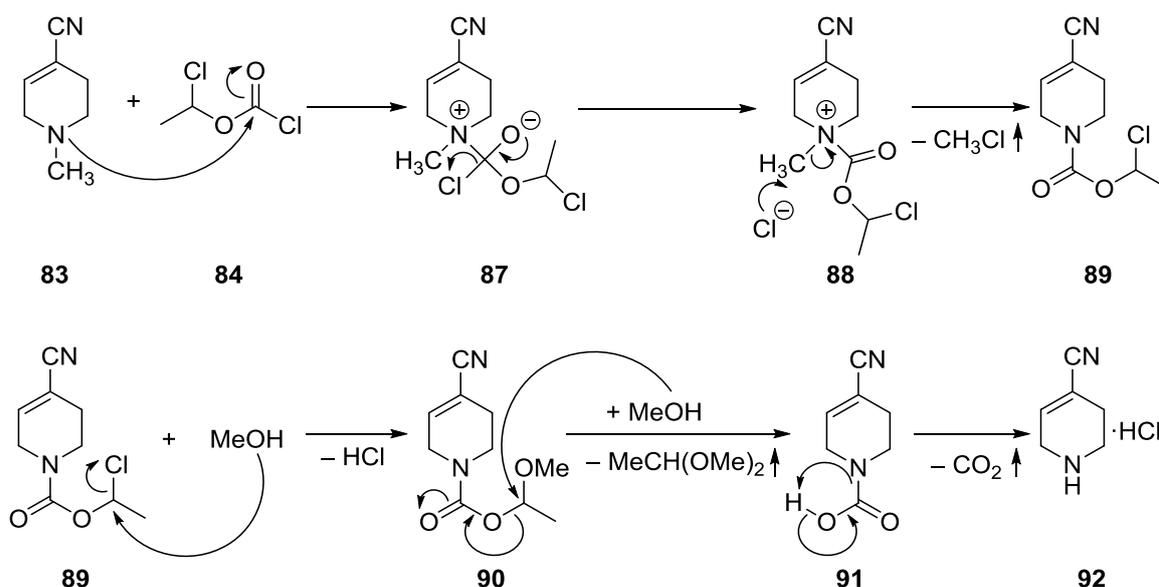


Abbildung 5: Ausschnitt aus dem COSY-Spektrum von **83**. Dargestellte Bereiche: Horizontal $\delta = 2.0 - 7.0$ ppm, vertikal $\delta = 6.4 - 6.8$ ppm. Das COSY-Spektrum wurde nicht kalibriert.

Nach der Darstellung desamins **83** wurde das *N*-Boc-geschützte Carbonitril **86** in einer dreistufigen Synthese hergestellt. Die Umsetzung desamins **83** erfolgte nach einem Protokoll von JAKOBSEN,⁸⁴ die Darstellung ist aber auch nach einem Protokoll von COLDHAM⁸⁵ möglich. Beide beschreiben die Demethylierung⁸⁶ und Boc-Schutzung von Arecolin (**50**). Die dreistufige Synthese ist in Schema 35 dargestellt. Zunächst wurde das tertiäre Amin **83** mit 1-Chlorethylchlorformiat (**84**) zum Carbamat **89** umgesetzt. Anschließend wurde das Carbamat **89** mit MeOH entfernt. Extraktion aus basischer Lösung lieferte dann das Amin **85**. In dem Protokoll von COLDHAM⁸⁵ wird der Extraktionsschritt des sekundärenamins umgangen und das entsprechende Hydrochlorid direkt der Boc-Schutzung in CH₂Cl₂ unterworfen. Die nachfolgende Boc-Schutzung nach dem Protokoll von JAKOBSEN⁸⁴ lieferte *N*-Boc-Carbonitril **86** in einer Ausbeute von 37 % über drei Stufen.

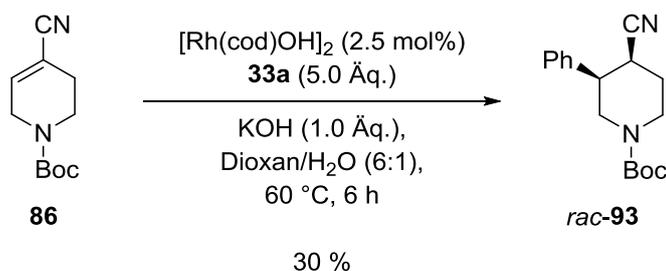
Die von OLOFSON und SENET veröffentlichte Dealkylierung⁸⁶ tertiärer Amine mit 1-Chlorethylchlorformiat (**84**) stellt eine sehr effiziente Methode zur Darstellung der entsprechenden sekundären Amine dar. Die DC-Kontrollen der zweistufigen Reaktion weisen bei der Darstellung von Amin **85** auf einen vollständigen Umsatz der Substrate hin. Im Folgenden wird ein Mechanismus der Demethylierung von **83** formuliert, der sich an den Arbeiten von OLOFSON und SENET⁸⁶ sowie PELANDER⁸⁷ orientiert (Schema 36). Zunächst greift das N-Atom desamins **83** den Chlorameisensäureester **84** an, wodurch

Ammoniumsalz **88** gebildet wird. Das Chlorid-Ion greift in einer S_N2-artigen Reaktion die Methylgruppe des Ammoniumkations an, wodurch es zur Demethylierung und zur Bildung des Carbamats **89** kommt. Das Carbamat **89** wird anschließend mit Methanol umgesetzt, wobei unter Eliminierung von HCl und 1,1-Dimethoxyethan die Carbamidsäure **91** gebildet wird. Diese zerfällt unter Abspaltung von CO₂ und bildet das entsprechende sekundäre Amin, welches als Hydrochlorid **92** vorliegt.



Schema 36: Mechanismus der Demethylierung von **83**.

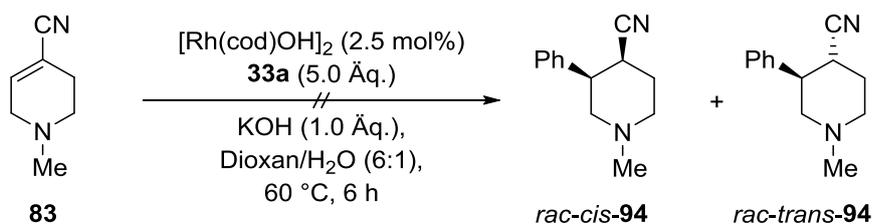
Nach der Darstellung des *N*-Boc-Carbonitrils **86** wurde dieses in der nicht-stereoselektiven 1,4-Addition mit Phenylboronsäure (**33a**) als Nucleophil getestet (Schema 37). Dabei wurde in einer Ausbeute von 30 % eine verunreinigte Fraktion eines vermeintlichen Additionsproduktes isoliert.



Schema 37: 1,4-Addition an **86**.

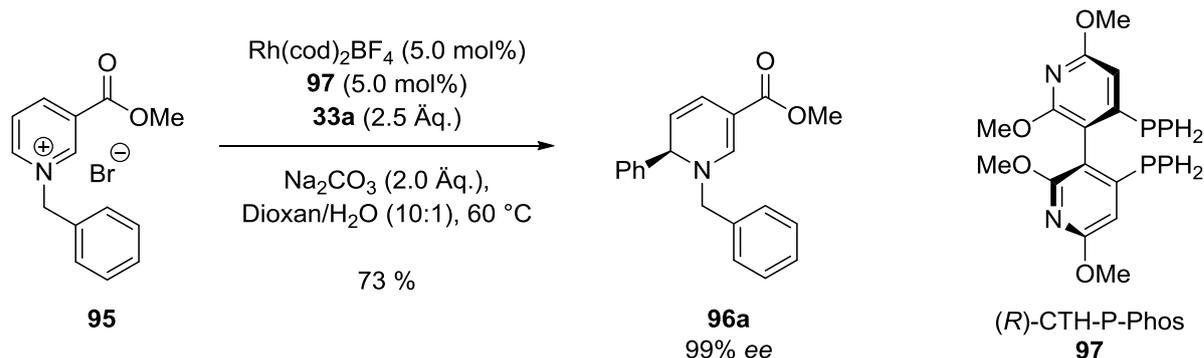
Die NMR-spektroskopische Auswertung der isolierten Fraktion wies Schwierigkeiten durch das Auftreten von Koaleszenzphänomenen auf, welche durch die gehinderte Rotation der Boc-Gruppe hervorgerufen werden. Daher wurden Hochtemperatur-Spektren aufgenommen, jedoch wurden die Koaleszenzphänomene auch bei Messung bei 330 K noch beobachtet. Bei diesen Untersuchungen konnten folgenden Beobachtungen gemacht werden: Das ^1H -NMR-Spektrum von *rac*-**93** zeigte keine Signale olefinischer Protonen, dafür konnten Signale im aromatischen Bereich beobachtet werden, die auf fünf Protonen schließen lassen. Neben einem Singulett dessen Integration auf neun Protonen schließen lässt, wurden Signale im aliphatischen Bereich beobachtet, die acht Protonen entsprechen. Eine Variation der Reaktionsbedingungen brachte leider keine Verbesserung der Reaktion.

Die geringe Reaktivität des Elektrophils **86** in der 1,4-Addition war überraschend, und die Ursache hierfür ist bisher unklar. Um zu untersuchen, in wie weit der *N*-Substituent einen Einfluss auf die Reaktivität in der 1,4-Addition ausübt, wurden entsprechende Heterocyclen mit anderen *N*-Substituenten untersucht. Zunächst wurde das tertiäre Amin **83** und das methylierte Pyridiniumsalz **82**, die als Zwischenprodukte bei der Darstellung von **86** synthetisiert wurden, in der nicht-stereoselektiven 1,4-Addition getestet. Die 1,4-Addition von Phenylboronsäure (**33a**) an Amin **83** lieferte keine Additionsprodukte und das Startmaterial wurde in nahezu quantitativer Menge reisoliert (Schema 38).



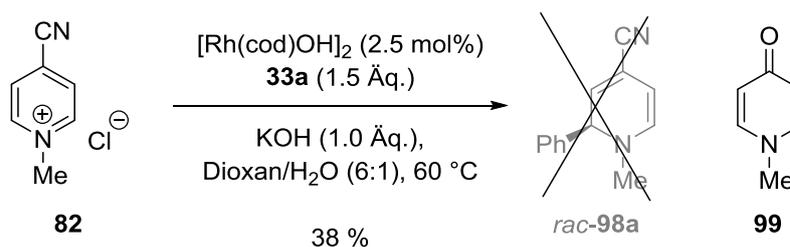
Schema 38: Versuch der 1,4-Addition an **83**.

Die stereoselektive 1,4-Addition von Boronsäuren an ein mit **82** strukturverwandtes Pyridiniumsalz **95** wurde von NADEAU veröffentlicht.⁸⁸ Diese Umsetzung lieferte mit $\text{Rh}(\text{cod})_2\text{BF}_4$ als Rh(I)-Quelle und dem axial-chiralen Biphosphan-Liganden **97** das 6-Phenyl-substituierte Dihydropyridin **96a** in guter Ausbeute und 99% *ee* (Schema 39).



Schema 39: Rh(I)-katalysierte Addition an Pyridiniumsalz **95**.

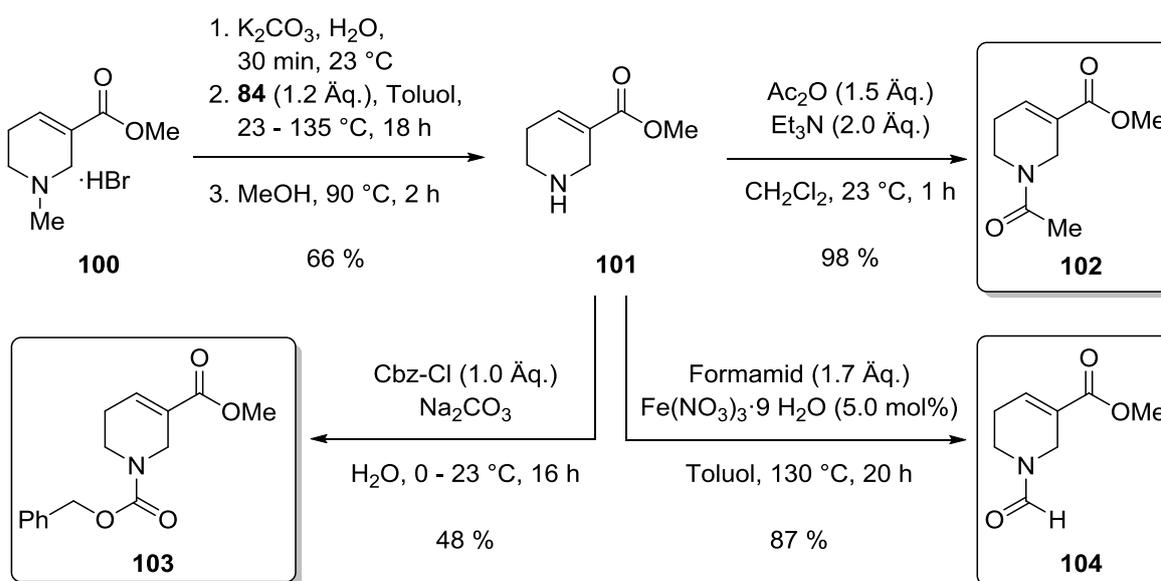
Trotz dieses vielversprechenden Ergebnisses aus der Literatur lieferte die nicht-stereoselektive Addition an **82** kein Additionsprodukt. Diese Umsetzung führte jedoch in 38 % Ausbeute zu der Isolierung eines Nebenproduktes, welches nach Vergleich mit Literaturspektren⁸⁹ als 1-Methylpyridin-4-on (**99**) identifiziert wurde.



Schema 40: Versuch einer Rh(I)-katalysierten Addition an Pyridiniumsalz **82**.

Die Bildung dieses Nebenproduktes ist vermutlich auf die Hydrolyse des Elektrophils **82** unter den Reaktionsbedingungen der Rh(I)-katalysierten Addition zurückzuführen, zumal die Hydrolyse von 4-Cyano-*N*-methylpyridinium-Ionen zu 1-Methylpyridin-4-on (**99**) unter Einwirkung von wässrigen Basen literaturbekannt ist.⁹⁰ Um das Problem der Hydrolyse von **82** zu umgehen, wurde die Umsetzung zum einen ohne Base bzw. mit schwächeren Basen wie Na_2CO_3 oder Et_3N und zum anderen mit einer erhöhten Menge an Phenylboronsäure **33a** (5.0 Äq.) getestet. Leider führten diese Versuche nicht zum gewünschten Additionsprodukt **rac-98a**. Wegen der Labilität von **82** unter den Reaktionsbedingungen der 1,4-Addition und seiner geringen Reaktivität wurde dieses Elektrophil nicht weiter untersucht.

Die weiteren Umsetzungen widmeten sich der Untersuchung des Einflusses von verschiedenen Amin-Schutzgruppen auf die Reaktivität von acceptorsubstituierten Dehydropiperidinen. Die Untersuchungen wurden an Arecolinderivaten durchgeführt, da das *N*-Boc-geschützte Arecolinnitril **51** in früheren Untersuchungen⁴⁷ in der nicht-stereoselektiven 1,4-Addition zu signifikant höheren isolierten Ausbeuten geführt hatte als das isomere Carbonitril **86**. Zunächst wurde Arecolin-Hydrobromid (**100**) nach der Methode von OLOFSON und SENET⁸⁶ demethyliert, wobei die Reaktionsbedingungen von COLDHAM⁸⁵ verwendet wurden. Das dabei gebildete freie Amin Guvacolin (**101**) wurde durch Extraktion gereinigt und in einer Ausbeute von 66 % isoliert (Schema 41). Anschließend wurde Guvacolin (**101**) mit drei verschiedenen Schutzgruppen versehen (Schema 41). Die Umsetzung mit Ac₂O lieferte nach einer Protokoll von AEBI⁹¹ *N*-Acetyl-Arecolin **102** in 98 % Ausbeute. *N*-Cbz-Arecolin **103** wurde durch Umsetzung mit Chlorameisensäurebenzylester (Cbz-Cl) nach einem Protokoll von SZMUSZKOVICZ⁹² in einer Ausbeute von 48 % hergestellt, wobei die Reaktionszeit auf 16 h verlängert wurde, da eine DC-Kontrolle nach 2 h auf größere Mengen nicht umgesetzten Startmaterials hinwies. Die isolierte Fraktion wies darüber hinaus eine geringfügige Verunreinigung auf, welche nach Vergleich mit Literaturspektren⁹³ als Benzylalkohol identifiziert wurde. Die Darstellung von *N*-Formyl-Arecolin **104** erfolgte mit Formamid und einer katalytischen Menge an Fe(NO₃)₃·9 H₂O nach einer Vorschrift von GAMBA-SÁNCHEZ⁹⁴ und lieferte **104** in einer Ausbeute von 87 %.



Schema 41: Darstellung von Arecolinderivaten mit verschiedenen *N*-Schutzgruppen.

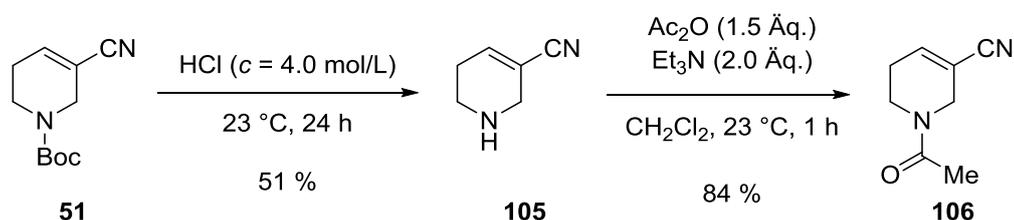
Die NMR-Spektren der *N*-geschützten Arecoline **102**, **103** und **104** wiesen Koaleszenzphänomene auf, die durch die gehinderte Rotation der *N*-Schutzgruppen hervorgerufen werden. Dabei führten die Koaleszenzphänomene für **103** lediglich zu einer Verbreiterung der Signale, während **102** und **104** einen doppelten Signalsatz im ¹H-NMR-Spektrum aufwiesen.

Bei den Untersuchungen der Verbindungen **102** und **104** in der 1,4-Addition wurden leider keine 1,4-Addukte gebildet, stattdessen wurden die eingesetzten Elektrophile unverändert reisoliert.

Das *N*-Cbz-Arecolin **103** wurde im Rahmen der Bachelorarbeit von STÄGER⁹⁵ untersucht. Dabei wurde in der nicht-stereoselektiven 1,4-Addition eine Ausbeute von 15 % und in der asymmetrischen 1,4-Addition eine Ausbeute von 53 % erzielt. Während in der nicht-stereoselektiven 1,4-Addition lediglich eine Produktfraktion isoliert wurde, brachte die asymmetrische Reaktion zwei Produktfraktionen hervor. Obwohl die relative Konfiguration der Additionsprodukte nicht bestimmt werden konnte, lieferten die ähnlichen Auswaagen der beiden Produktfraktionen der asymmetrischen Reaktion den Hinweis auf eine geringe Diastereoselektivität dieser Umsetzung. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses für eine Produktfraktion der asymmetrischen Reaktion lieferte einen Wert von 10% *ee*. Wegen der geringen Diastereo- und Enantioselektivität bei dieser Umsetzung wurde diese Schutzgruppe nach den Studien von STÄGER nicht weiter untersucht.

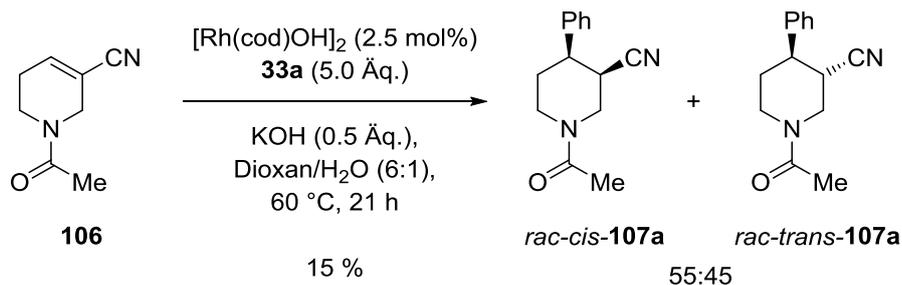
Bei den vorliegenden Untersuchungen zu anspruchsvollen Elektrophilen in der Rh(I)-katalysierten 1,4-Addition lieferte die Nitrilgruppe als exocyclischer Acceptorsubstituent die besten Ergebnisse. Aus diesem Grund wurde im Folgenden untersucht, ob eine Nitrilgruppe als Michael-Acceptor die Reaktivität von **102** und **104** in der Rh(I)-katalysierten 1,4-Addition steigern kann. Zur Darstellung des *N*-Boc-Arecolinnitrils **51**⁴⁷ aus dem entsprechenden Ester wurde der Ester zunächst zur Carbonsäure verseift, diese einer Peptidkupplung unterworfen und das dabei gebildete primäre Amid zum Nitril dehydratisiert. Um einen schnellen Zugang zu den entsprechenden Nitrilen der Verbindungen **102** und **104** zu erhalten, wurde das im Rahmen von früheren Untersuchungen⁴⁷ hergestellte *N*-Boc-Arecolinnitril **51** mit Salzsäure nach einer Vorschrift aus einem Patent⁹⁶ entschützt, wobei das freie Amin **105** durch Extraktion in 51 %

Ausbeute isoliert wurde. Die nachfolgende Acetylierung⁹¹ lieferte *N*-Acetyl-Arecolinnitril **106** in einer Ausbeute von 84 % (Schema 42).



Schema 42: Darstellung von *N*-Acetyl-Arecolinnitril **106**.

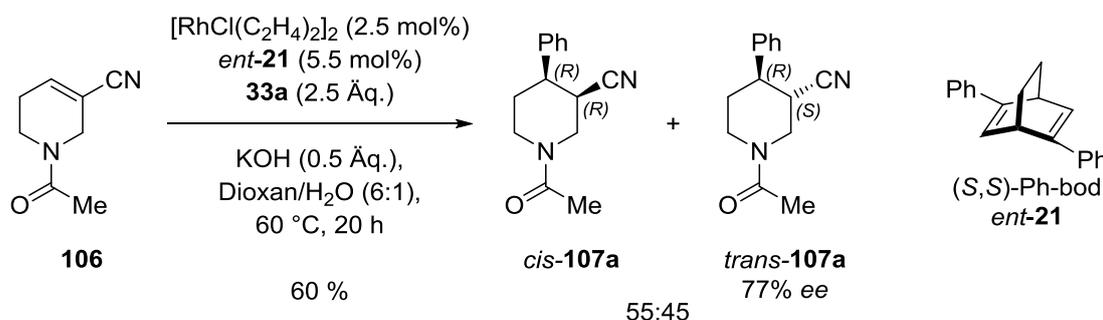
Das dargestellte Elektrophil **106** wurde umgehend in der nicht-stereoselektiven 1,4-Addition getestet. Dabei wurde nur ein geringer Umsatz beobachtet. Es wurden zwei Fraktionen isoliert, die NMR-spektroskopisch untersucht wurden. Beide Fraktionen enthalten als Hauptkomponente das Startmaterial **106** aber daneben auch Signale, die durch Vergleiche mit den ¹H-NMR-Spektren der Additionsprodukte von *N*-Boc-Arecolinnitril **51**⁴⁷ als die *cis*- und *trans*-konfigurierten Additionsprodukte identifiziert wurden. Die Bestimmung der Ausbeute der Additionsprodukte und des Diastereomerenverhältnisses erfolgte anhand der ¹H-NMR-Spektren und belief sich für beide Additionsprodukte auf 15 %, das Diastereomerenverhältnis betrug 55:45 zu Gunsten des *cis*-konfigurierten Produktes (Schema 43).



Schema 43: 1,4-Addition von **33a** an *N*-Acetyl-Arecolinnitril **106**.

Anschließend wurde **106** in der asymmetrischen 1,4-Addition getestet. Diese Umsetzung wies auf einen deutlich höheren Umsatz des Startmaterials hin. Es wurden wieder zwei Fraktionen isoliert, die neben den Additionsprodukten auch Verunreinigungen aufwiesen. Die erste Fraktion wies eine Verunreinigung mit Signalen im olefinischen Bereich des ¹H-NMR-Spektrums auf, die aber nicht eindeutig identifiziert werden konnte. In der

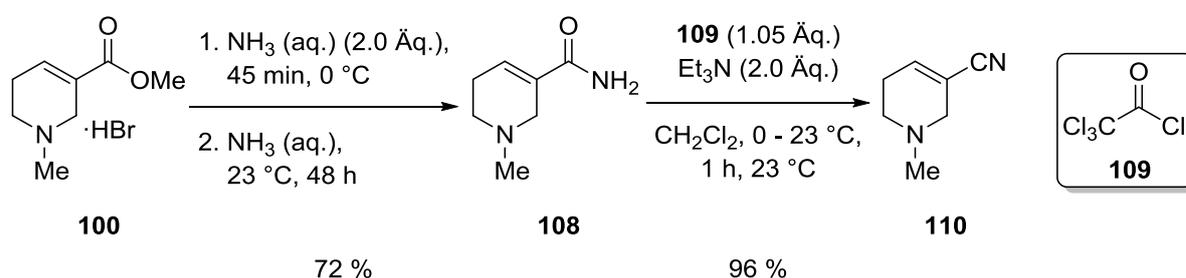
zweiten Fraktion wurde das zweite Diastereomer des Additionsproduktes als Hauptkomponente identifiziert, welches im Folgenden als *cis*-Addukt *cis*-**107a** bezeichnet wird. Durch einen erneuten Vergleich mit den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von *cis*-**52a** und *trans*-**52a**⁴⁷ konnten diesmal ähnliche Aufspaltungsmuster der Signale der Aliphaten unterhalb von $\delta = 3.5$ ppm beobachtet werden. Diese Vergleiche führten zu dem Schluss, dass die erste Fraktion das *trans*-konfigurierte 1,4-Addukt *rac-trans*-**107a** darstellt, während die zweite Fraktion dem *cis*-konfigurierten 1,4-Addukt *rac-cis*-**107a** entspricht. Die Ausbeute und das Diastereomerenverhältnis wurden anhand der gemessenen $^1\text{H-NMR}$ -Spektren berechnet. Dabei belief sich die Gesamtausbeute auf 60 % und das Diastereomerenverhältnis auf 55:45 zu Gunsten des *cis*-Produktes. Es wurde für *trans*-**107a** gaschromatographisch an chiraler stationärer Phase ein Enantiomerenüberschuss von 77% *ee* bestimmt (Schema 44).



Schema 44: Asymmetrische 1,4-Addition von **33a** an *N*-Acetyl-Arecolinnitril **106**.

Wegen der moderaten Ausbeute und geringen Diastereoselektivität in Verbindung mit den Problemen bei der Reinigung der Reaktionsprodukte wurden die Untersuchungen an *N*-Acetyl-Arecolinnitril **106** eingestellt. Die oben geschilderte Studie legte jedoch zum wiederholten Male nahe, dass der Michael-Acceptor mit einem Nitril-Substituenten als elektronenziehende Gruppe zu einer deutlich höheren Reaktivität in der Rh(I)-katalysierten 1,4-Addition führt als ein Ester-Substituent. Die Ursache hierfür ist bisher unklar. Nitrile stellen jedoch gute Liganden für Übergangsmetalle wie Rhodium dar. Möglicherweise trägt die koordinative Eigenschaft des Nitrils zu der Reaktivität des aktiven Katalysator-komplexes oder seiner Annäherung an das Elektrophil bei. In den folgenden Studien wurden nur noch Elektrophile mit Nitrilgruppen untersucht. Neben dem Einfluss des Acceptor-Substituenten wurde außerdem beobachtet, dass auch die Art der *N*-Schutzgruppen großen Einfluss auf den Verlauf der 1,4-Addition nimmt.

Um einen schnellen Zugang zu Elektrophilen mit verschiedenen *N*-Schutzgruppen zu gewährleisten, wurde nun eine effiziente Darstellung des *N*-methylierten-Arecolinnitrils **110** entwickelt, welcher als Startbaustein für die Einführung der verschiedenen *N*-Schutzgruppen dienen sollte. Wie in Schema 45 abgebildet, wurde Arecolin (**50**) durch Behandeln des entsprechenden Hydrobromids **100** bei 0 °C mit einer wässrigen Ammoniaklösung erhalten. Die Umsetzung von Arecolin (**50**) nach einer Vorschrift von Paquin⁹⁷ mit wässriger Ammoniaklösung bei 23 °C lieferte Amid **108** in einer Ausbeute von 72 %. Es wurde auch versucht, diese Umsetzung mit einem größeren Volumen an wässriger Ammoniaklösung durchzuführen, um die Entfernung des Hydrobromids und die Umsetzung des Esters **50** zum Amid in einem Schritt durchzuführen, was sich jedoch als nicht praktikabel erwies. Zum einen fallen bei der Aufarbeitung sehr viele Salz an, die die Isolierung des Produktes erschwerten, zum anderen wurde das Amid **108** dabei lediglich in einer Ausbeute von 36 % isoliert. Nach der Darstellung des Amids **108**, wurde dieses mit Trichloracetylchlorid (**109**) nach einer Vorschrift von SAEDNYA⁹⁸ in 96 % Ausbeute zum Nitril **110** dehydratisiert.

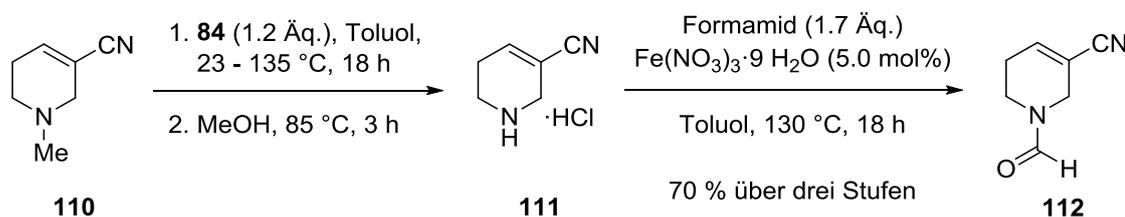


Schema 45: Darstellung von **110**.

Die Vorschrift von SAEDNYA beinhaltet zwei Methoden zur Dehydratisierung von Amid. Während nach Methode A die Reaktion nach der Zugabe von Trichloracetylchlorid (**109**) bei 0 °C beendet wird, wird nach Methode B die Reaktionsmischung nach Zugabe von Trichloracetylchlorid (**109**) bei 0 °C eine weitere Stunde bei 23 °C gerührt. Nach einem Testansatz, bei welchem die Dehydratisierung nach Methode A durchgeführt wurde, konnte das Nitril **110** in einer Ausbeute von 81 % isoliert werden. Die Durchführung in einem 6-g-Maßstab an Amid **108** führte jedoch nicht zur Produktbildung. Dabei wurden Löslichkeitsprobleme des kristallinen Amids **108** im eingesetzten Lösemittel CH₂Cl₂ als Ursache ausgemacht. Aus diesem Grund ist es für das Gelingen dieser Umsetzung sehr

wichtig das Amid **108** vor der Umsetzung fein zu mahlen. Darüber hinaus ist es nützlich das heterogene Gemisch aus gemahlenem Amid **108** und CH_2Cl_2 nach der Überführung in den Reaktionskolben mit Ultraschall zu behandeln. Nach dieser Vorbereitung kann das Nitril **108** nach Methode A auch im größeren Ansatz dargestellt werden. Die beste Ausbeute von 96 % wurde jedoch nach Methode B und einer abgewandelten Aufarbeitung erzielt. Die Identifizierung von 1-Methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonitril (**110**) erfolgte durch Spektrenvergleich.⁸³ Dabei wurde in analoger Weise wie für **83** eine andere Zuordnung der 2-H- und 6-H-Signale getroffen als in der Literatur beschrieben.

Nach der Darstellung des Startbausteines **110** wurde dieser nach der Methode von OLOFSON und SENET⁸⁶ demethyliert. Anschließend wurde mit Formamid und einer katalytischen Menge an $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$ nach dem Protokoll von GAMBA-SÁNCHEZ⁹⁴ *N*-Formyl-Arecolinnitril **112** in einer Ausbeute von 70 % hergestellt (Schema 46). Die Zwischenprodukte wurden dabei nicht isoliert, sondern jeweils als Rohprodukte in den nächsten Stufen eingesetzt.

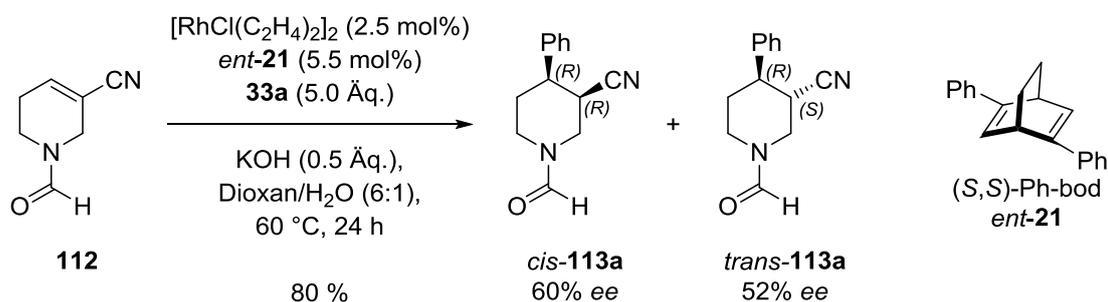


Schema 46: Darstellung von *N*-Formyl-Arecolinnitril **112** ausgehend von **110**.

Die nicht-stereoselektive 1,4-Addition von Phenylboronsäure (**33a**) an *N*-Formyl-Arecolinnitril **112** lieferte in Gegenwart von KOH als Base die entsprechenden 1,4-Addukte in lediglich 9 % Ausbeute. Dabei konnte nur eine Fraktion isoliert werden, welche neben den beiden Additionsprodukten reisoliertes Startmaterial als Hauptkomponente beinhaltet. Die Ausbeutebestimmung wurde wie im Fall von *N*-Acetyl-Arecolinnitril **106** über das ^1H -NMR-Spektrum der Mischfraktion berechnet. Eine Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses war in diesem Fall aufgrund der auftretenden Koaleszenzphänomene nicht möglich. Eine weitere 1,4-Addition ohne den Zusatz von Base steigerte die Ausbeute an 1,4-Addukten der nicht-stereoselektiven 1,4-Addition auf ungefähr 50 %. Jedoch konnte auch in diesem Fall kein Produkt rein

isoliert werden. Es konnte wie zuvor nur eine Mischfraktion aus 1,4-Addukten und reisoliertem Startmaterial erhalten werden. Aus diesem Grund wurde auf die Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses verzichtet. Abschließend kann aufgrund der gemessenen NMR-Spektren jedoch vermutet werden, dass diese Umsetzungen keine hohen Diastereoselektivitäten aufwiesen.

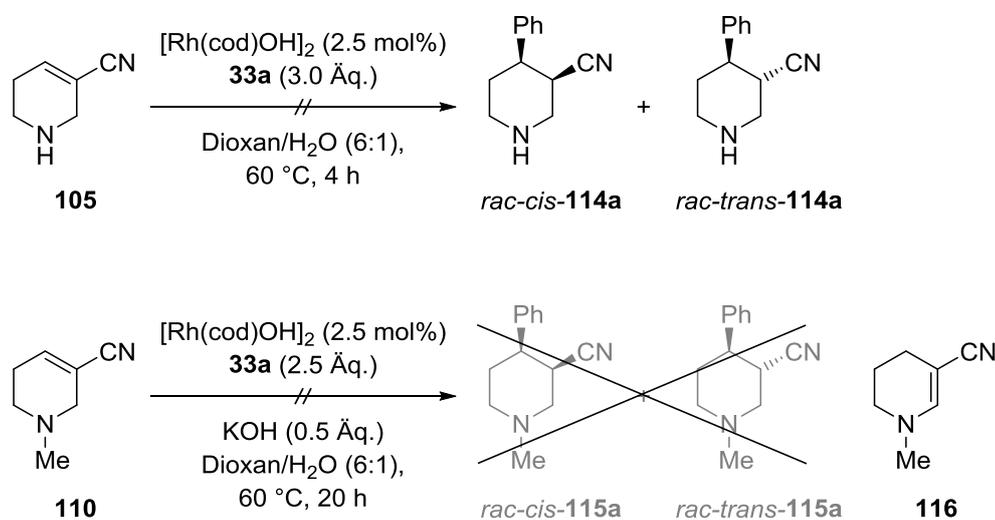
Trotz dieser Resultate wurde dieses Elektrophil in der asymmetrischen 1,4-Addition getestet, um die Enantiomerenüberschüsse dieser Addition zu ermitteln. Diese Umsetzung wies auf einen hohen Umsatz des Startmaterials hin. Es wurden zwei Fraktionen isoliert, die NMR-spektroskopisch untersucht wurden. Auch bei dieser Umsetzung konnten jedoch keine reinen Produktfraktionen isoliert werden. In beiden Fällen wurden Mischfraktionen aus 1,4-Addukten und reisoliertem Startmaterial erhalten, wobei die zweite Fraktion eine starke Anreicherung eines 1,4-Adduktes aufwies. Die Ausbeute wurde wieder über die gemessenen $^1\text{H-NMR}$ -Spektren berechnet und belief sich für beide 1,4-Addukte auf 80 %. Es wurde auf die Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses verzichtet, jedoch wies die asymmetrische Reaktion eine höhere Diastereoselektivität als die nicht-stereoselektive Reaktion auf. In Analogie zu den vorherigen Ausführungen handelt es sich bei dem Überschussdiastereomer wahrscheinlich um das *cis*-konfigurierte 1,4-Addukt. Der Enantiomerenüberschuss konnte gaschromatographisch an chiraler stationärer Phase bestimmt werden und belief sich für das Überschussdiastereomer auf 60% *ee* und für das Unterschussdiastereomer auf 52% *ee* (Schema 47).



Schema 47: Asymmetrische 1,4-Addition von **33a** an *N*-Formyl-Arecolinnitril **112**.

Trotz der geringen Enantioselektivität und der großen Trennprobleme bewirkte der Wechsel von der Acetyl- zur Formyl-Schutzgruppe eine höhere Reaktivität des Elektrophils in der asymmetrischen 1,4-Addition. Der Einfluss der Schutzgruppen auf die

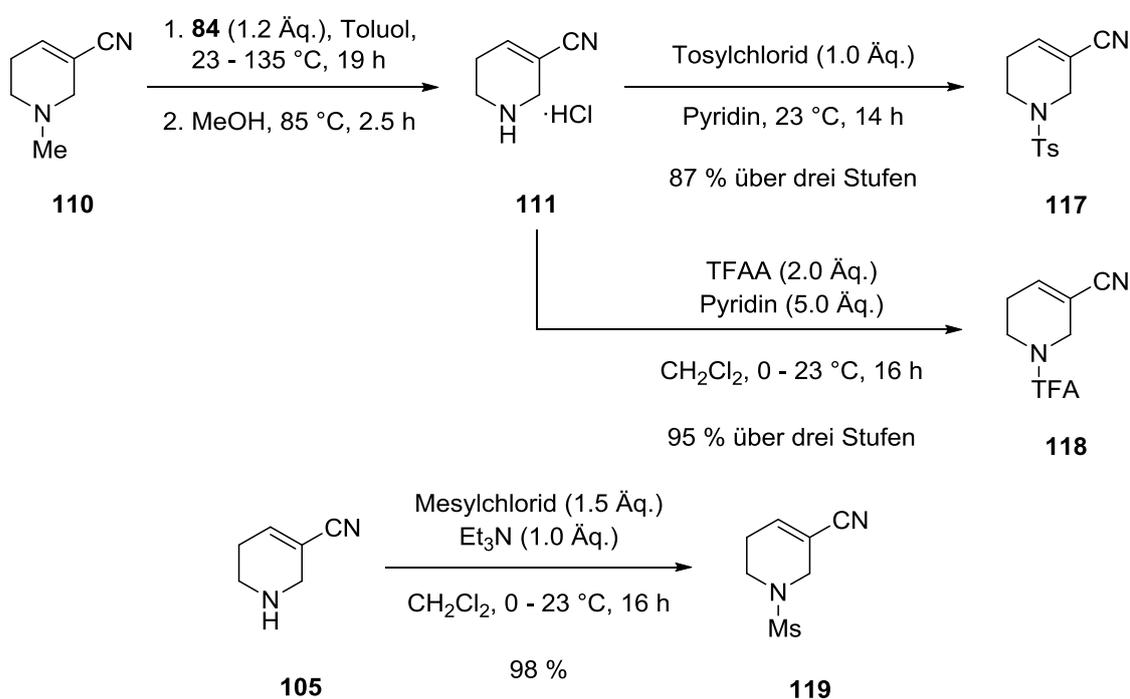
Reaktivität der Elektrophile in der Rh(I)-katalysierten 1,4-Addition ist bisher unklar. Möglicherweise trägt die Planarität des Stickstoffatoms durch die Einführung der Schutzgruppen oder der elektronenziehende Effekt der Schutzgruppen zur Reaktivität der Elektrophile bei. Die Schutzgruppen besitzen in jedem Fall einen wesentlichen Einfluss auf die Reaktivität der eingesetzten Elektrophile, was durch die folgenden Untersuchungen erneut belegt werden kann: Die nicht-stereoselektive 1,4-Addition an **105** und **110**, welche keine elektronenziehenden *N*-Substituenten tragen, führte nicht zur Bildung der entsprechenden 1,4-Addukte (Schema 48). Nach der Aufarbeitung wurden zunächst die Rohprodukte der beiden Umsetzungen NMR-spektroskopisch untersucht. Während das sekundäre Amin **105** unverändert vorlag, wurde bei dem tertiären Amin die Bildung eines Nebenproduktes ausgemacht. Nach säulenchromatographischer Trennung wurde diese Verbindung nach Vergleich mit Literaturdaten⁹⁹ als 1-Methyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonitril (**116**) identifiziert. Das Startmaterial **110** isomerisierte demnach unter den Bedingungen der 1,4-Addition. Darüber hinaus ist zu erwähnen, dass in beiden ¹H-NMR-Spektren der Rohprodukte keine Phenylboronsäure (**33a**) mehr vorlag.



Schema 48: Versuch der 1,4-Addition an **105** und **110**.

Im Folgenden wurden Arecolinnitril-Derivate mit Trifluoracetyl-, Mesyl- und Tosyl-Schutzgruppen hergestellt und in der Rh(I)-katalysierten 1,4-Addition getestet. *N*-Tosyl-Arecolinnitril **117** und *N*-Trifluoracetyl-Arecolinnitril **118** wurden nach der gleichen Methode wie *N*-Formyl-Arecolinnitril **112** hergestellt. Die Tosyl-Schützung wurde nach einer Vorschrift von SHUTO¹⁰⁰ durchgeführt, wobei eine andere Aufarbeitung¹⁰¹ gewählt

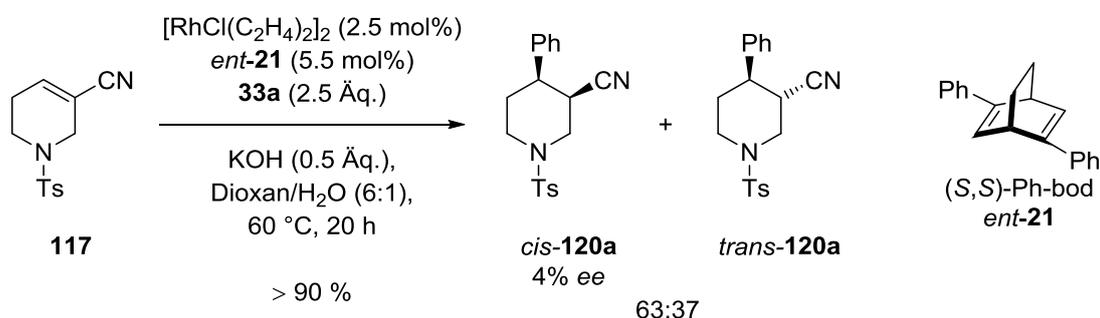
wurde. *N*-Tosyl-Arecolinnitril **118** wurde dabei in einer Ausbeute von 87 % über drei Stufen hergestellt. Die TFA-Schätzung wurde in Analogie zur Darstellung von **75** nach einer Vorschrift von BARLUENGA⁷³ durchgeführt, dabei wurde die eingesetzte Menge an Pyridin erhöht, da das Amin als Hydrochlorid **111** eingesetzt wurde. Diese Darstellung lieferte *N*-TFA-Arecolinnitril **118** in einer Ausbeute von 95 % über drei Stufen. Die Synthese von *N*-Mesyl-Arecolinnitril **119** erfolgte ausgehend von Amin **105** nach einer Vorschrift von ZHOU¹⁰², wobei eine Reaktionstemperatur von 0 °C anstelle von -20 °C gewählt wurde. Die Umsetzung lieferte **119** in einer Ausbeute von 98 % (Schema 49).



Schema 49: Darstellung von **117**, **118** und **119**.

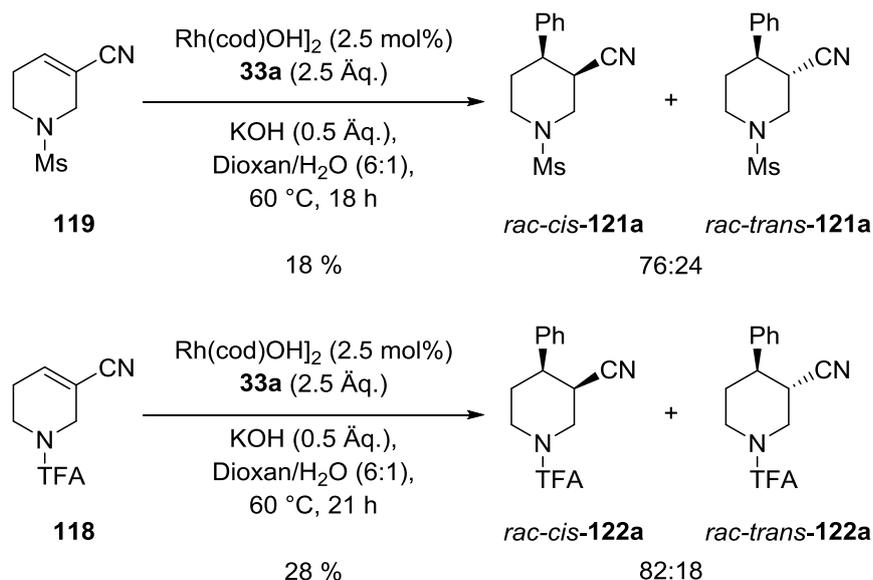
Zunächst werden die Resultate der nicht-stereoselektiven und asymmetrischen 1,4-Addition an *N*-Tosyl-Arecolinnitril **117** diskutiert. Die 1,4-Addition von Phenylboronsäure (**33a**) an **117** in Gegenwart von KOH lieferte lediglich Spuren des gewünschten Reaktionsproduktes. Die gleiche Umsetzung ohne den Zusatz von Base lieferte das *trans*-konfigurierte Additionsprodukt ebenfalls nur in Spuren, jedoch wurde das *cis*-konfigurierte Produkt in einer Ausbeute von 15 % erhalten. In der Produktfraktion stellte jedoch reisoliertes Startmaterial die Hauptkomponente dar, die Ausbeute wurde anhand des ¹H-NMR-Spektrum berechnet. Bei der asymmetrischen 1,4-Addition wurden dagegen

beide 1,4-Addukte in einer hohen Ausbeute von über 90 % und in einem Diastereomerenverhältnis von 63:37 zu Gunsten des *cis*-konfigurierten Additionsproduktes erhalten (Schema 50). In beiden Fällen wurden jedoch wiederum keine reinen Produktfraktionen isoliert. Die Ausbeutebestimmung erfolgte über die gemessenen $^1\text{H-NMR}$ -Spektren. Der Enantiomerenüberschuss des Hauptdiastereomers fiel mit einem Wert von 4% *ee* leider sehr gering aus. Die Bestimmung der relativen Konfiguration erfolgte in Analogie zu *N*-Mesyl-Arecolinnitril **119** und wird am Ende des Abschnittes diskutiert.



Schema 50: Asymmetrische 1,4-Addition von **33a** an *N*-Tosyl-Arecolinnitril **117**.

Wegen der geringen Enantioselektivität wurde das Elektrophil **117** nicht weiter untersucht und stattdessen Untersuchungen zur nicht-stereoselektiven 1,4-Additionen von Phenylboronsäure (**33a**) an *N*-Mesyl-Arecolinnitril **119** und *N*-TFA-Arecolinnitril **118** durchgeführt. Die Addition an **119** lieferte beide Additionsprodukte in einer Gesamtausbeute von nur 18 %. Die beiden Diastereomere konnten säulenchromatographisch getrennt werden. In beiden Fällen wurde dabei ebenfalls Startmaterial reisoliert, die Ausbeute wurde über die gemessenen $^1\text{H-NMR}$ -Spektren berechnet. Das *cis/trans*-Verhältnis belief sich auf 76:24. Die nicht-stereoselektive 1,4-Addition an *N*-TFA-Arecolinnitril **118** führte zu 28 % Ausbeute der Additionsprodukte und einem guten *cis/trans*-Diastereomerenverhältnis von 82:18, dabei wurde *trans*-**122a** als reine Fraktion isoliert. Das Hauptdiastereomer *cis*-**122a** wurde in einer Mischfraktion zusammen mit **33a** isoliert. Die Ausbeutebestimmung erfolgte über das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Schema 51).

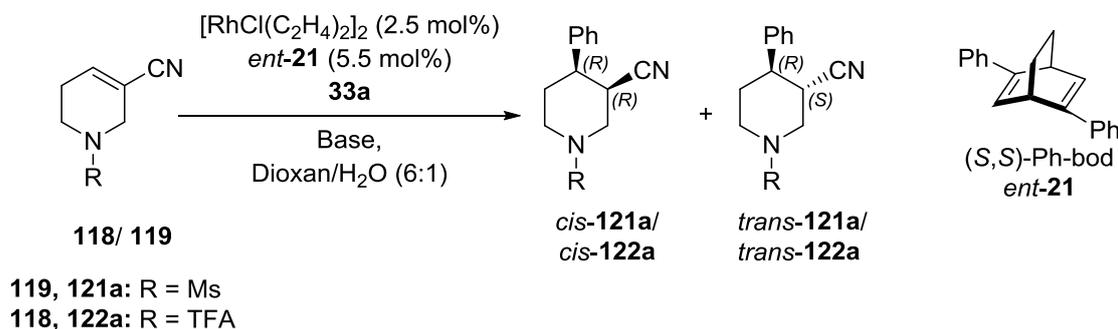


Schema 51: 1,4-Addition von Phenylboronsäure (**33a**) an **118** und **119**.

Nach der Darstellung der racemischen Produkte wurden die asymmetrischen 1,4-Additionen durchgeführt. Die Ergebnisse der asymmetrischen Addition an **118** und **119** sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Die Umsetzung von *N*-Mesyl-Arecolinnitril **119** lieferte die entsprechenden 1,4-Addukte in einer sehr guten Ausbeute von 94 % und einem moderaten Diastereomerenverhältnis von 63:37 zu Gunsten des *cis*-konfigurierten Produktes (Eintrag 1). Der Enantiomerenüberschuss belief sich für *cis*-**121a** auf 63% *ee* und für *trans*-**121a** auf 83% *ee*. Die beiden Diastereomere konnten säulenchromatographisch getrennt und rein isoliert werden. Darüber hinaus wurden 29 % der eingesetzten Phenylboronsäure (**33a**) reisoliert. Eine weitere Umsetzung bei 30 °C und 2.5 Äq. an **33a** lieferte die 1,4-Addukte ebenfalls in einer hohen Ausbeute von 88 % (Eintrag 2). Die veränderten Reaktionsbedingungen hatten keinen Einfluss auf das Diastereomerenverhältnis, jedoch konnte die Enantioselektivität der Reaktion geringfügig erhöht werden. Sie belief sich für das Überschussdiastereomer *cis*-**121a** auf 67% *ee* und für *trans*-**121a** auf 84% *ee*. Die asymmetrische 1,4-Addition an *N*-TFA-Arecolinnitril **118** bei 60 °C wies nur eine geringe Umsetzung des Startmaterials auf und führte in einer Ausbeute von 25 % zur Darstellung der entsprechenden 1,4-Addukte (Eintrag 3). Dabei wurde nur eine geringe Diastereoselektivität von 57:43 zu Gunsten von *cis*-**122a** erzielt. Während *trans*-**122a** als reine Fraktion isoliert werden konnte, wurde *cis*-**122a** als verunreinigte Fraktion isoliert. Über das ¹H-NMR-Spektrum wurde dabei Phenylboronsäure (**33a**) als Hauptbestandteil

der isolierten Fraktion identifiziert. Die Ausbeute von *cis*-**122a** wurde anhand des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums berechnet. Die Umsetzung von **118** wies sowohl für das *trans*- als auch für das *cis*-konfigurierte Additionsprodukt eine relativ hohe Enantioselektivität auf und belief sich für *cis*-**122a** auf 82% und für *trans*-**122a** auf 83% *ee*. Aufgrund der geringen Umsetzung des Startmaterials wurde die Reaktion bei einer erhöhten Temperatur von 90 °C durchgeführt. Diese Umsetzung brachte jedoch nur das *trans*-konfigurierte Additionsprodukt in einer Ausbeute 25 % und 85% *ee* hervor (Eintrag 4). Anschließend wurde die Reaktion bei 90 °C mit einer schwächeren Base wiederholt. Die Umsetzung mit der sterisch anspruchsvollen Aminbase PMP lieferte die Additionsprodukte in 72 % Ausbeute und einem moderaten *cis/trans*-Diastereomerenverhältnis von 62:38 (Eintrag 5). Die Enantioselektivität der Reaktion blieb für *trans*-**122a** nahezu unverändert und belief sich auf 83% *ee*. Jedoch wurde das Überschussdiastereomer mit einer verringerten Enantioselektivität von 69% *ee* gebildet.

Tabelle 8: Asymmetrische 1,4-Addition von Phenylboronsäure (**33a**) an **118** und **119**.



Eintrag	Base	33a	Temp. [°C]	Produkt	Ausb. [%] ^a	<i>cis/trans</i> ^b	<i>ee</i> ^c <i>cis</i>	<i>ee</i> ^c <i>trans</i>
1	KOH (0.5 Äq.)	5.0 Äq.	60	121a	94	63:37	63%	83%
2	KOH (0.5 Äq.)	2.5 Äq.	30	121a	88	62:38	67%	84%
3	KOH (0.5 Äq.)	2.5 Äq.	60	122a	25	57:43	82%	83%
4	KOH (0.5 Äq.)	2.5 Äq.	90	122a	25	0:100	-	85%
5	PMP (0.5 Äq.)	2.5 Äq.	90	122a	72	62:38	69%	83%

^aGesamtausbeute. ^bDiastereomerenverhältnis ($^1\text{H-NMR}$) oder Auswaage der isolierten Diastereomere. ^cBestimmt mit Hilfe von GC an chiraler stationärer Phase.

Darüber hinaus wurde bei dieser Umsetzung ein Nebenprodukt isoliert das nicht eindeutig identifiziert werden konnte. Jedoch deuten die NMR-spektroskopischen Untersuchungen durch das Fehlen von Koaleszenzphänomenen stark auf ein Additionsprodukt hin, welches keine Trifluoracetyl-Gruppe mehr trägt. Neben Signalen von acht Aliphaten konnten im aromatischen Bereich des ^1H -NMR-Spektrum jedoch Signale ausgemacht werden, die auf zehn Aromaten hindeuten. Das isolierte Nebenprodukt weist die gleiche Auswaage wie *trans*-**122a** auf. Dieser Befund deutet stark auf eine hohe Reaktivität des Elektrophils **118** bei dieser Umsetzung hin und lässt vermuten, dass **118** fast vollständig eine 1,4-Addition eingegangen ist. Jedoch weist die Trifluoracetyl-Schutzgruppe auch bei Verwendung der schwächeren Base PMP eine gewisse Labilität unter den Reaktionsbedingungen der asymmetrischen 1,4-Addition auf.

Für die eindeutige Bestimmung der relativen und absoluten Konfiguration der 1,4-Addukte der acceptorsubstituierten Dehydropiperidine wurden von dem Additionsprodukt *trans*-**121a** Einkristalle für die Kristallstrukturanalyse gezüchtet. Dabei erfolgte die Kristallzüchtung durch langsames Verdunsten des Lösemittels (CDCl_3) aus einer übersättigten Lösung von *trans*-**121a**. Die Kristallstrukturanalyse mit SHELXL-2014/7 (Sheldrick, 2014)⁶⁴ von *trans*-**121a** ist in Abb. 6 dargestellt und belegt zum einen die relative Konfiguration des *trans*-konfigurierten Additionsproduktes. Zum anderen bestimmt diese die absolute Konfiguration von *trans*-**121a** eindeutig als (1*S*,2*R*). Die Bestimmung der absoluten Konfiguration erfolgte dabei über den Flack-Parameter (Flack, 1983).⁶⁶

Die Kristallstrukturanalyse zeigt, dass auch die asymmetrische 1,4-Addition an acceptorsubstituierte Dehydropiperidine wie *N*-Mesyl-Arecolinnitril **119** mit dem Liganden (*S,S*)-Ph-bod (*ent*-**21**) zur Bildung des (*R*)-konfigurierten Stereozentrums an C-2 mit dem Phenylsubstituenten führt.

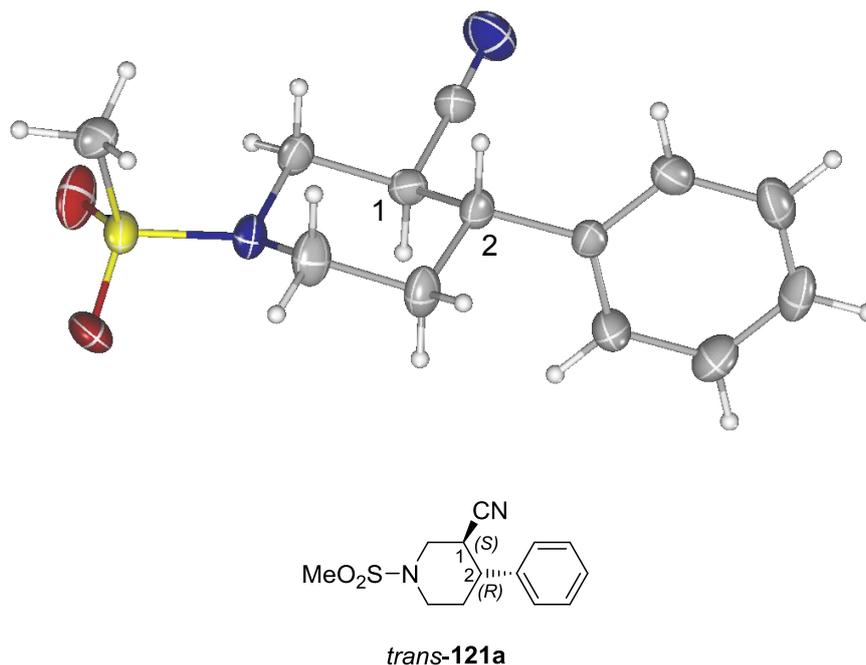


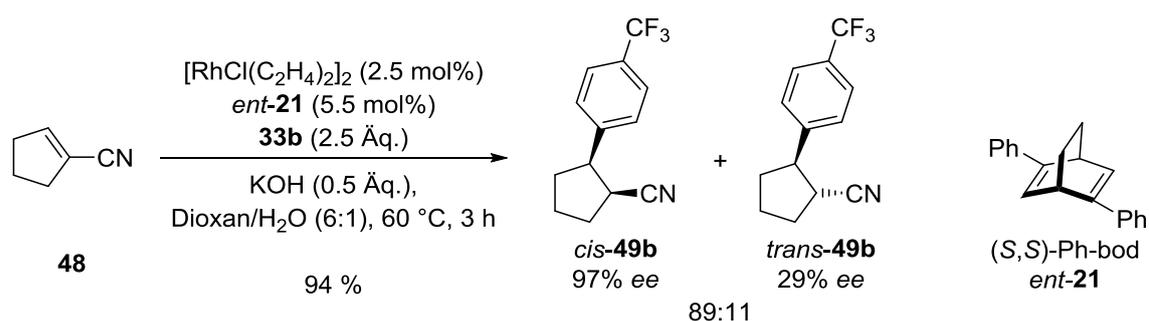
Abbildung 6: Kristallstruktur sowie absolute Konfiguration von *trans*-121a. Farbcode: Rot = O, gelb = S, blau = N.

Dieses Ergebnis steht in Einklang mit der Stereoselektivität der asymmetrischen 1,4-Addition an carbocyclische Cycloalkene mit exocyclischer Acceptorgruppe bei Einsatz von *ent*-21 als Liganden (vgl. Abschn. 3.1.2). Der Aufbau des Stereozentrums an C-2 erfolgt während des Katalysezyklus als erstes und die asymmetrische Induktion bei der Bildung dieses Stereozentrums wird durch die Konfiguration des chiralen Liganden *ent*-21 bestimmt. Durch die Übereinstimmung der Stereoselektivität bei der Bildung des Stereozentrums an C-2 mit denen der carbocyclischen Cycloalkene wird im Analogieschluss allen *trans*-konfigurierten 1,4-Addukten der acceptorsubstituierten Dehydropiperidine dieselbe absolute Konfiguration wie *trans*-121a zugewiesen. Wegen des Stickstoffatoms und der damit verbundenen unterschiedlichen Priorität der Substituenten besitzt das Stereozentrum an C-1, welches substratkontrolliert durch die diastereoselektive Protonierung gebildet wird, eine (*S*)-Konfiguration und nicht wie die *trans*-konfigurierten 1,4-Addukte der carbocyclischen Cycloalkene eine (*R*)-Konfiguration. Für die *cis*-konfigurierten 1,4-Addukte der Dehydropiperidine ist die absolute Konfiguration entsprechend (1*R*,2*R*).

4. Zusammenfassung und Ausblick

Acceptorsubstituierte Cycloalkene stellen sehr attraktive Elektrophile für die asymmetrische Rh(I)-katalysierte 1,4-Addition mit Arylboronsäuren dar, da sie den Aufbau von zwei benachbarten Stereozentren und einer neuen C-C-Bindung in einem Reaktionsschritt ermöglichen. Beispiele derartiger Elektrophile sind selten, was wahrscheinlich auf die verringerte Reaktivität der dreifachsubstituierten Doppelbindung und der Kontrolle der Diastereoselektivität bei der Umsetzung zurückzuführen ist. Aus diesem Grund stellen diese Substrate anspruchsvolle Elektrophile in der stereoselektiven 1,4-Addition dar.

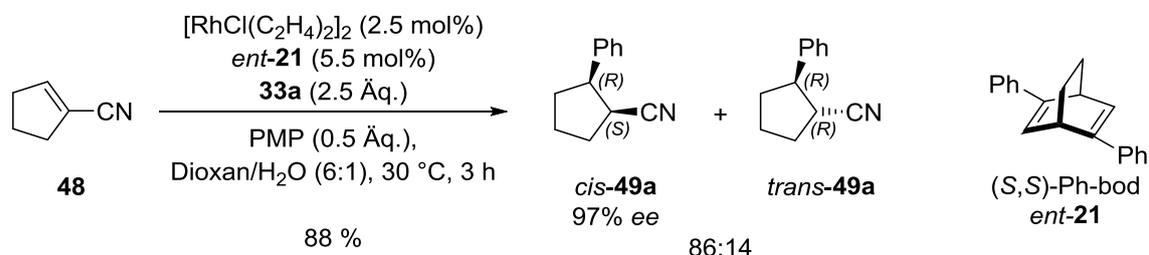
Im Rahmen dieser Dissertation wurde 1-Cyclopentencarbonitril (**48**) erfolgreich in der asymmetrischen Rh(I)-katalysierten 1,4-Addition mit Phenylboronsäuren umgesetzt, die sowohl elektronenziehende als auch -schiebende Substituenten besitzen. Die Umsetzungen wurden hauptsächlich mit (*S,S*)-Ph-bod (*ent*-**21**) als Quelle der Chiralität durchgeführt. Die entsprechenden 1,4-Addukte wurden in guten bis sehr guten Ausbeuten und Diastereoselektivitäten dargestellt. Das Hauptdiastereomer wurde in allen Fällen als das *cis*-konfigurierte Additionsprodukt identifiziert, welches in sehr guten bis exzellenten Enantiomerenüberschüssen von 92 – 97% *ee* isoliert wurde. Dabei konnten die Ergebnisse durch Variation der eingesetzten Basenmenge optimiert werden. Das beste Ergebnis wurde mit *para*-(Trifluormethyl)phenylboronsäure (**33b**) erzielt (Schema 52).



Schema 52: Asymmetrische 1,4-Addition von **33b** an 1-Cyclopentencarbonitril (**48**).

Die Enantiomerenüberschüsse der *trans*-konfigurierten Additionsprodukte waren in allen Fällen signifikant geringer als die der entsprechenden *cis*-Produkte. Die asymmetrische Addition von Phenylboronsäure (**33a**) an **48** konnte durch die Verwendung der sterisch anspruchsvollen tertiären Aminbase PMP optimiert werden. Durch weitere Variation der

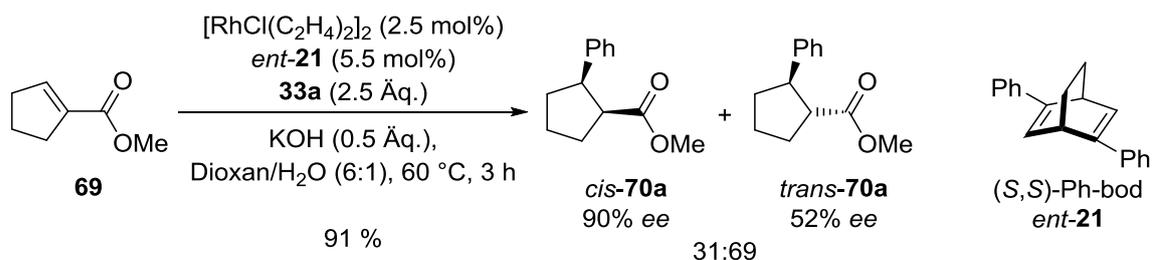
Reaktionsbedingungen wurde ein Protokoll entwickelt, welches die Darstellung von *cis*-**49a** in hoher Ausbeute und Diastereoselektivität sowie exzellentem Enantiomerenüberschuss unter sehr milden Reaktionsbedingungen erlaubt (Schema 53).



Schema 53: Asymmetrische 1,4-Addition an **48** bei 30 °C und mit PMP als Base.

Die asymmetrische Addition liefert auch bei geringerer Katalysatorbeladung hohe Ausbeuten und exzellente Enantiomerenüberschüsse für das *cis*-konfigurierte Additionsprodukt. Die absolute Konfiguration der *cis*-konfigurierten Additionsprodukte wurde durch eine Kristallstrukturanalyse zweifelsfrei als (1*S*,2*R*) bestimmt (vgl. Abb. 2). Bei den *trans*-Produkten ist die absolute Konfiguration entsprechend (1*R*,2*R*).

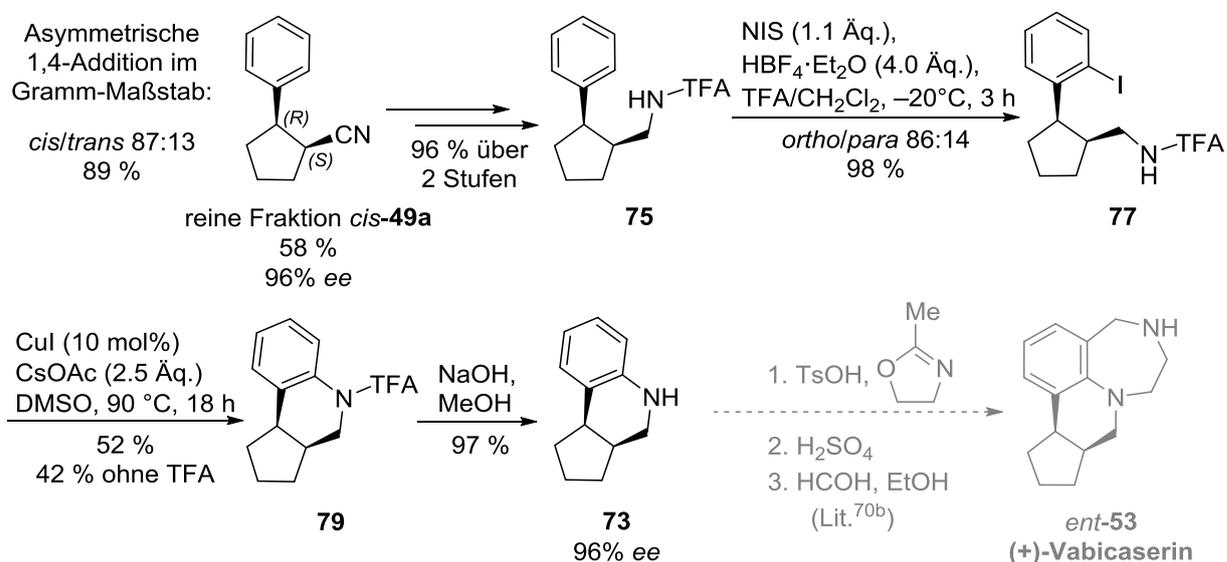
Des Weiteren wurden auch Untersuchungen zu Cycloalkencarbonsäureestern als Elektrophile durchgeführt. Die nicht-stereoselektive 1,4-Addition an 1-Cyclopentencarbonsäuremethylester (**69**) führte mit unterschiedlichen Boronsäuren zu 1,4-Addukten in moderaten bis sehr guten Ausbeuten. In zum Teil guter Diastereoselektivität wurde für dieses Substrat das *trans*-Produkt als Hauptdiastereomer erhalten. Die asymmetrische 1,4-Addition von Phenylboronsäure (**33a**) lieferte die 1,4-Addukte in sehr guter Ausbeute und moderater Diastereoselektivität, wobei das *cis*-konfigurierte Unterschussdiastereomer *cis*-**70a** mit einem hohen Enantiomerenüberschuss von 90% *ee* gebildet wurde (Schema 54).



Schema 54: Asymmetrische 1,4-Addition an Ester **69**.

Nitril **48** und Ester **69** lieferten in der asymmetrischen 1,4-Addition in Bezug auf die erzielte Diastereoselektivität unterschiedliche Ergebnisse. Während **48** in guter Diastereoselektivität das thermodynamisch weniger stabile *cis*-Addukt als Hauptprodukt bildet, liefert **69** in geringerer Diastereoselektivität das thermodynamisch stabilere *trans*-Addukt als Hauptdiastereomer. Demgegenüber lieferten beide Elektrophile die *cis*-Addukte in signifikant höherer Enantioselektivität als die entsprechenden *trans*-Produkte. Obwohl die *trans*-Addukte in niedrigerer Enantioselektivität dargestellt werden, konnte anhand von *cis*-**49a** demonstriert werden, dass diese Umsetzung dennoch einen Zugang zu 1,2-*trans*-konfigurierten Cyclopentanderivaten mit hohem Enantiomerenüberschuss liefert. Dabei wurde genutzt, dass das mit hohem *ee* gebildete *cis*-Addukt durch basische Epimerisierung in guter Ausbeute und ohne Verlust des hohen Enantiomerenüberschusses des *cis*-Produktes in das thermodynamisch stabilere *trans*-Addukt *trans*-**49a** überführt werden konnte.

Der präparative Nutzen der neu entwickelten 1,4-Additionen wurde in einer formalen Synthese von (+)-Vabicaserin (*ent*-**53**) unter Beweis gestellt, in der die asymmetrische 1,4-Addition von **33a** an 1-Cyclopentencarbonitril (**48**) als Schlüsselschritt zum Aufbau der beiden benachbarten Stereozentren genutzt wurde.

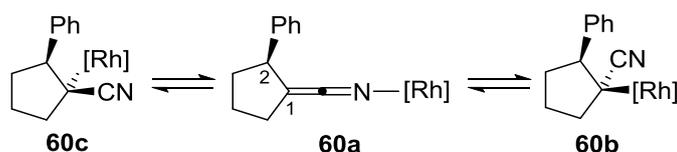


Schema 55: Darstellung des tricyclischen Vabicaserinvorläufers **73**.

Für die Darstellung des tricyclischen Vabicaserinvorläufers **73** wurde *cis*-**49a** durch asymmetrische 1,4-Addition an **48** im Gramm-Maßstab hergestellt. Die 1,4-Addukte wurden

dabei in einer exzellenten Ausbeute von 89 % und einem guten *cis/trans*-Diastereomerenverhältnis von 87:13 isoliert. Das *cis*-konfigurierte Hauptprodukt *cis*-**49a** wurde in 58 % Ausbeute und 96% *ee* als reine Fraktion isoliert. Des Weiteren wurde für die Synthese von **73** ein Protokoll zur selektiven *ortho*-Iodierung von cyclischen γ -Arylalkylamiden entwickelt, welche von Barluenga⁷³ und Chen⁷⁴ für acyclische Substrate formuliert wurde. Amin **73** wurde ohne Verlust des hohen Enantiomerenüberschusses von *cis*-**49a** in 96% *ee* hergestellt. Der tricyclische Vabicaserinvorläufer **73** kann in drei Stufen nach einem literaturbekannten Protokoll^{70b} zu (+)-Vabicaserin (*ent*-**53**) umgesetzt werden (Schema 55).

Die Resultate der Umsetzung der Elektrophile **48** und **69** in der asymmetrischen Rh(I)-katalysierten 1,4-Addition stehen in Widerspruch zu denen der asymmetrischen 1,4-Addition an 1-Nitrocycloalkene **43**.⁴² Neben der unterschiedlichen Diastereoselektivität bei der Addition an **48**, stehen vor allem die unterschiedlichen Enantiomerenüberschüsse der *cis*- und *trans*-Addukte nicht in Einklang. Die Additionen an **43** lieferten für beide 1,4-Addukte gleiche Enantiomerenüberschüsse, während Nitril **48** und Ester **69** das *cis*-Produkt in signifikant höherem *ee* bilden als das diastereomere *trans*-Produkt. Die Ursache hierfür ist bisher unklar. Möglicherweise liegt dem Aufbau des zweiten Stereozentrums an C-1 für **48** und **69** neben der diastereoselektiven Protonierung ein anderer Mechanismus der Hydrolyse zu Grunde. Wie im Fall der Rh(I)-katalysierten 1,4 Addition an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen^{35,58,103} kann auch für **48** das in Schema 56 wiedergegebene Gleichgewicht formuliert werden.

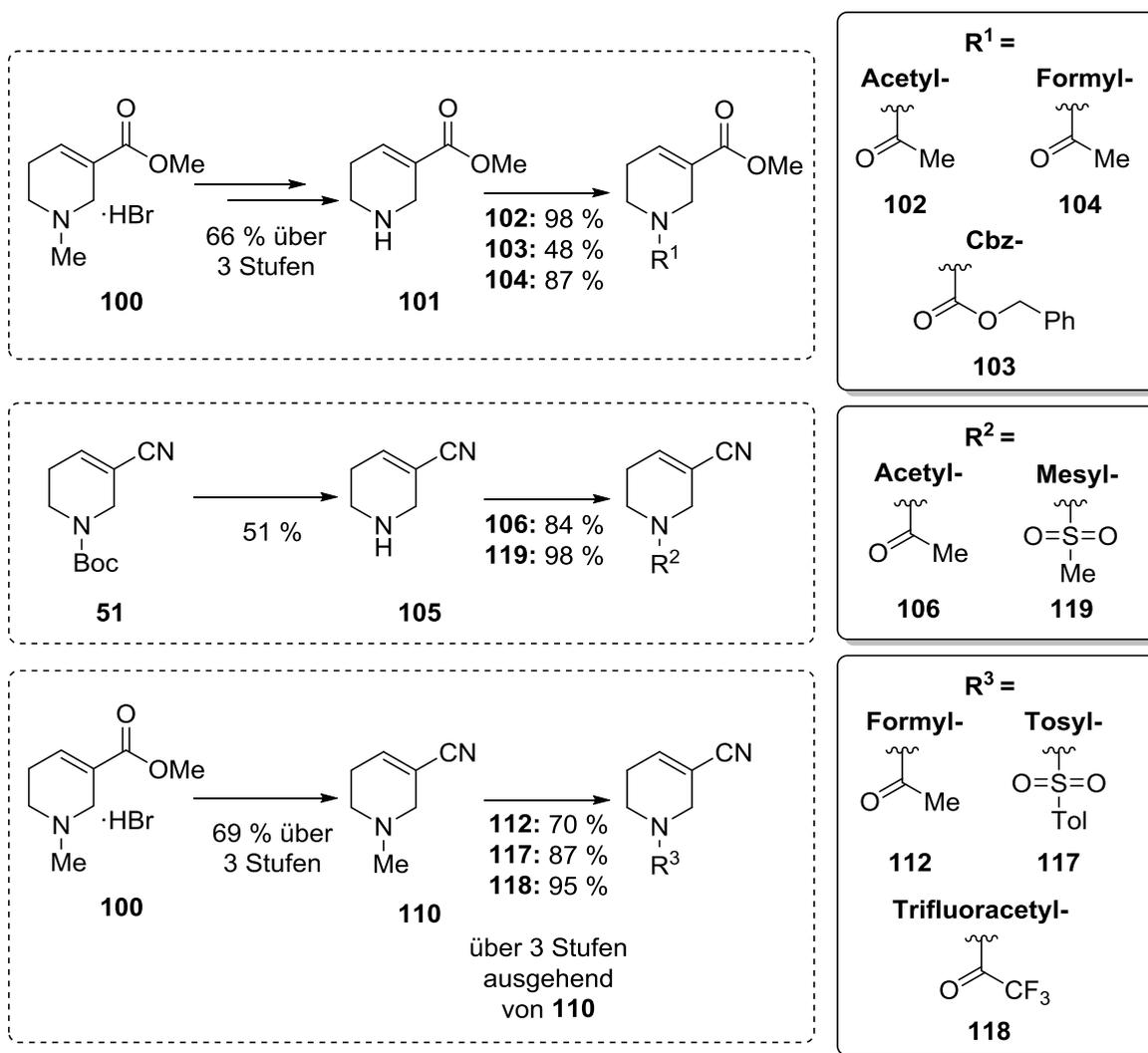


Schema 56: Gleichgewicht zwischen *N*-gebundener Rh-Spezies **60a** des Nitrilenolats und α -C-gebundener Rh-Spezies **60b** und **60c**.

Während **60a** durch eine diastereoselektive Protonierung hydrolysiert wird, erfolgt dies bei **60b** und **60c** über die oxidative Addition von H_2O .⁵⁸ Die nachfolgende reduktive Eliminierung setzt das Additionsprodukt frei. NMR-Experimente ohne die Anwesenheit einer Protonierungsquelle wie H_2O könnten Aufschluss über das Vorliegen unterschiedlich gebundener [Rh]-Spezies liefern. Das formulierte Gleichgewicht könnte ebenfalls einen

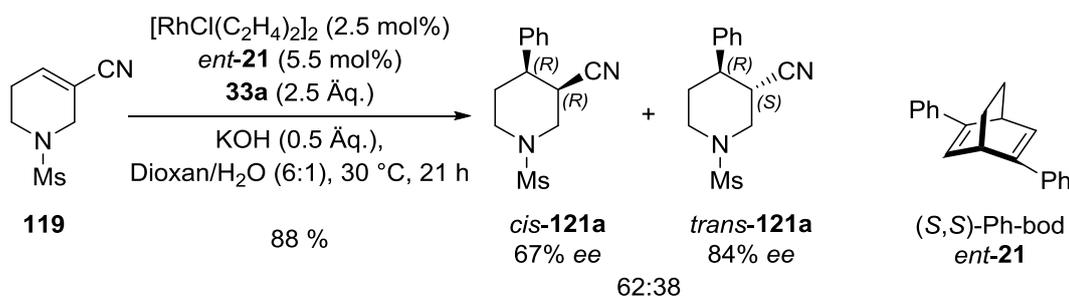
Erklärungsansatz für das Auftreten HECK-artiger Nebenprodukte darstellen. Darüber hinaus sollten die Elektrophile **48** und **69** unter dem katalytischen System der Umsetzung von **43** mit (*S*)-BINAP (**45**) als Ligand und ohne den Zusatz von Base getestet werden, um eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten.

Neben carbocyclischen Cycloalkenen mit exocyclischem Acceptorsubstituenten wurden im Rahmen dieser Arbeit auch heterocyclische Cycloalkene als Elektrophile in der asymmetrischen 1,4-Addition untersucht. Dabei wurden Umsetzungen von acceptorsubstituierten Dehydropiperidinen wie dem Alkaloid Arecolin (**50**) und seinen Derivaten durchgeführt. Ausgehend von kommerziell erhältlichem Arecolin-Hydrobromid (**100**) und *N*-Boc-Arecolinnitril (**51**), welches in früheren Untersuchungen hergestellt wurde,⁴⁷ wurden unterschiedliche acceptorsubstituierte Dehydropiperidine dargestellt (Schema 57).



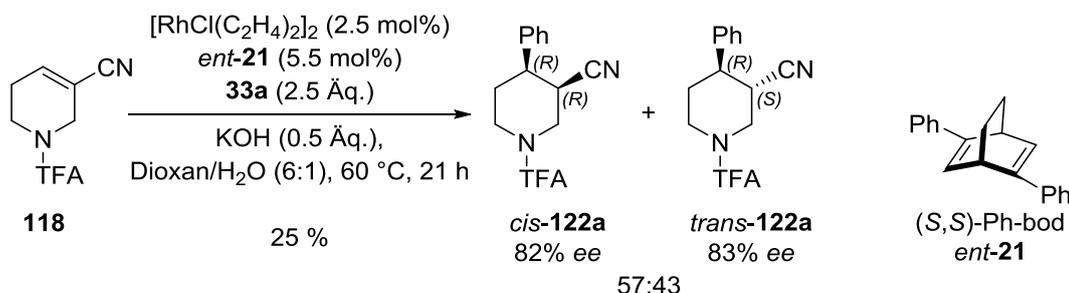
Schema 57: Darstellung acceptorsubstituierter Dehydropiperidine.

Dabei erwies sich die im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Synthese zur Darstellung der Nitrile **112**, **117** und **118** ausgehend von Arecolin-Hydrobromid (**100**) als sehr effizient. Bei den Umsetzungen der dargestellten Elektrophile in der asymmetrischen 1,4-Addition wurde festgestellt, dass neben der Base sowohl der Michael-Acceptor als auch der *N*-Substituent einen großen Einfluss auf das erzielte Ergebnis der Umsetzung ausüben. Dabei wurden mit Nitrilen als aktivierende Acceptorsubstituenten signifikant bessere Resultate erzielt als mit den entsprechenden Estern. Die besten Ergebnisse lieferten dabei *N*-Mesyl-Arecolinnitril **119** und *N*-Trifluoracetyl-Arecolinnitril **118**. Unter milden Reaktionsbedingungen lieferte **118** in 88 % Ausbeute und moderater Diastereoselektivität von 63:37 zu Gunsten des *cis*-Produktes das Unterschussdiastereomer *trans*-**121a** mit gutem Enantiomerenüberschuss von 84% *ee* (Schema 58).



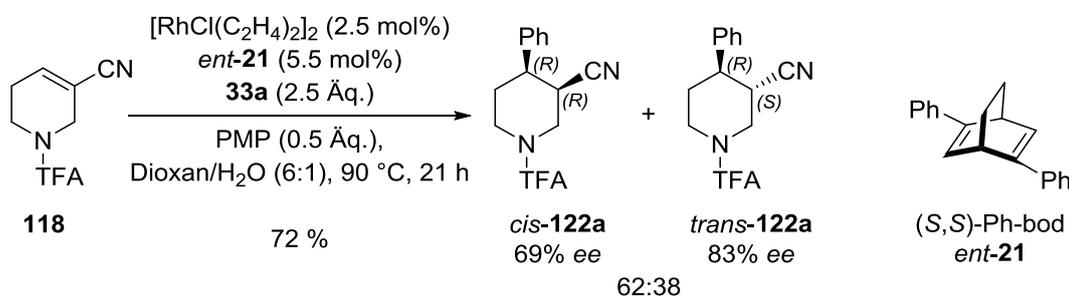
Schema 58: Asymmetrische 1,4-Addition von Phenylboronsäure (**33a**) an **119**.

Das beste Ergebnis bezüglich der erzielten Enantioselectivität wurde jedoch mit der Trifluoracetyl-Gruppe erzielt. In niedriger Ausbeute und Diastereoselektivität wurden dabei für beide 1,4-Addukte gute Enantioselectivitäten erhalten. Diese beliefen sich für *cis*-**122a** auf 82% und für *trans*-**122a** auf 83% *ee* (Schema 59).



Schema 59: Asymmetrische 1,4-Addition von Phenylboronsäure (**33a**) an **118**.

Die Ausbeute dieser Umsetzung konnte durch die Erhöhung der Reaktionstemperatur gesteigert werden. Während die Umsetzung bei 90 °C mit 0.5 Äq. KOH in 25 % Ausbeute nur *trans*-**122a** lieferte, wobei die Abspaltung der Schutzgruppe als Grund für die geringe Ausbeute ausgemacht wurde, konnte durch Verwendung von 0.5 Äq. PMP bei 90 °C die Ausbeute auf 72 % erhöht werden. Dabei wurde die Diastereoselektivität der Umsetzung geringfügig verbessert. Der Enantiomerenüberschuss des Hauptdiastereomers *cis*-**122a** wurde dabei jedoch auf 69% *ee* verringert. Der *ee* von *trans*-**122a** blieb unverändert (Schema 60). Auch bei Verwendung von PMP wies die Trifluoracetyl-Gruppe eine gewisse Labilität unter den Reaktionsbedingungen der 1,4-Addition auf.

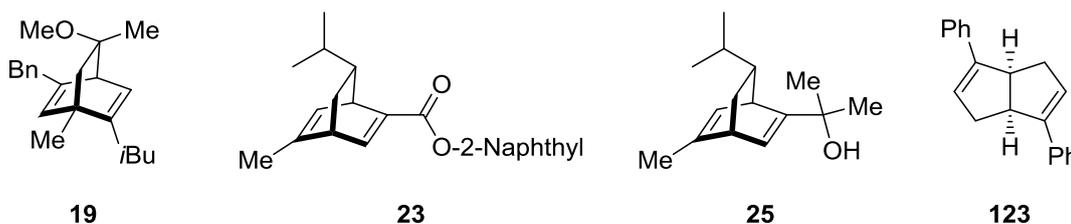


Schema 60: Asymmetrische 1,4-Addition an **118** mit PMP als Base und bei 90 °C.

Die relative und absolute Konfiguration der *trans*-konfigurierten Additionsprodukte wurde durch eine Kristallstrukturanalyse eindeutig bestimmt (vgl. Abb. 6). Die absolute Konfiguration der *trans*-Produkte ist (1*S*,2*R*) und die der *cis*-Produkte entsprechend (1*R*,2*R*).

In zukünftigen Arbeiten sollten die Umsetzungen von **118** und **119** in Hinblick auf die Diastereo- und Enantioselektivität optimiert werden. Dabei sollte zunächst versucht werden, durch Variation der eingesetzten Base und Basenladung das Ergebnis der Reaktion zu verbessern. Die Umsetzung des Elektrophils *N*-Mesyl-Arecolinnitril **119** wurde bisher nicht mit Aminbasen getestet. Deshalb sollten sowohl PMP als auch Et_3N bei dieser Umsetzung untersucht werden. Die Umsetzung von *N*-Trifluoracetyl-Arecolinnitril **118** wies Schwierigkeiten durch die Labilität der Trifluoracetyl-Gruppe unter den Reaktionsbedingungen der asymmetrischen 1,4-Addition auf. Bei Einsatz der schwächeren Aminbase PMP konnte gegenüber KOH eine höhere Ausbeute der Umsetzung bei 90 °C erzielt werden, jedoch konnten mit KOH höhere Enantioselektivitäten erhalten werden. Aus diesem Grund sollte die Umsetzung von **118**, die bei 60 °C eine geringe Reaktivität

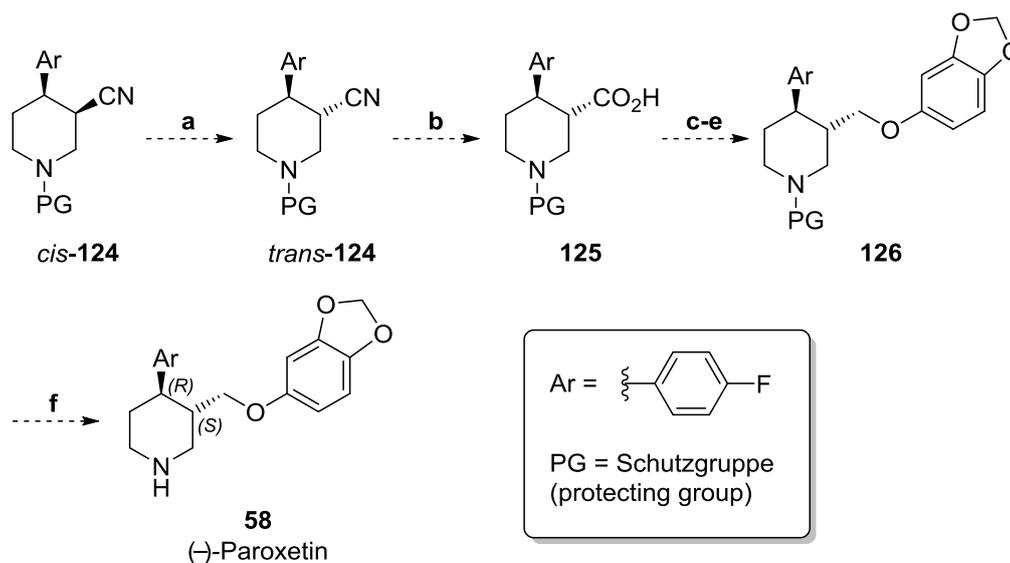
aufwies, mit KOH bei 70 oder 80 °C sowie mit einer geringeren Konzentration an KOH getestet werden. Außerdem sollten schwächere anorganische Basen wie Na₂CO₃, K₃PO₄ oder CsF bei dieser Umsetzung getestet werden. Des Weiteren sollten andere chirale Dienliganden bei diesen Umsetzungen untersucht werden. Neben den von HAYASHI und RAWAL vorgestellten Liganden **23** und **25**,²⁹ kommt dafür auch beispielsweise Ligand **19** (DOLEFIN)²⁸ von CARREIRA oder **123** von LASCHAT und LIN¹⁰⁴ in Frage.



Falls keine weitere Optimierung der bisher erzielten Resultate möglich ist, sollten weitere *N*-Substituenten wie vor allem die Triflyl-Gruppe, welche möglicherweise die hohe Reaktivität der Mesyl- und gute Enantioselektivität der Trifluoracetyl-Gruppe vereint, untersucht werden.

Nach der Optimierung der asymmetrischen 1,4-Addition an acceptorsubstituierte Dehydropiperidine sollte die Darstellung von Wirkstoffen wie (–)-Paroxetin (**58**) über den Schlüsselschritt der asymmetrischen 1,4-Addition zum Aufbau der beiden benachbarten Stereozentren genutzt werden. Eine mögliche Synthese von **58** aus dem Additionsprodukt von 4-Fluorphenylboronsäure und einem geeignetem Arecolinnitrilderivat ist in Schema 61 gezeigt. Die Synthese von (–)Paroxetin (**58**) beginnt mit der asymmetrischen 1,4-Addition an das gewählte Elektrophil, je nach erzielter Diastereo- und Enantioselektivität wird das *trans*-Produkt *trans*-**124** direkt eingesetzt oder durch basische Epimerisierung aus dem *cis*-Produkt dargestellt. Die nachfolgende Hydrolyse liefert Carbonsäure **125**, welche nach literaturbekannter Vorschrift¹⁰⁵ zum Alkohol reduziert wird. Veretherung mit Sesamol¹⁰⁶ und Entfernung der verwendeten Schutzgruppe liefert **58**.

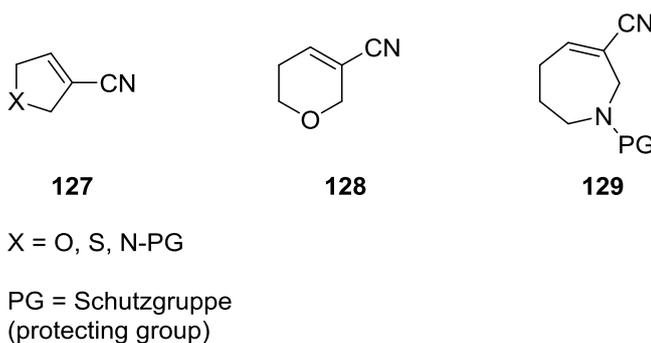
Bei den Untersuchungen acceptorsubstituierter Dehydropiperidine als Elektrophile in der Rh(I)-katalysierten 1,4-Addition konnte beobachtet werden, dass die asymmetrische Addition zu viel höheren Ausbeuten als die nicht-stereoselektive Umsetzung geführt hat.



Schema 61: Darstellung von **58**. (a) MeONa, MeOH; (b) LiOH, H₂O₂, DMSO; (c) BH₃·SMe₂, THF; (d) MsCl, Et₃N, Toluol; (e) Sesamol, NaH, DMF; (f) Entfernung der Schutzgruppe.

Eine Ursache hierfür ist bisher unklar. Um dieses Phänomen zu verstehen, könnte das Imitieren des katalytischen Systems der asymmetrischen Umsetzung Hinweise liefern. Zum einen könnte ein starrer bicyclischer Dienligand in der nicht-stereoselektiven Addition eingesetzt werden. Zum anderen könnte statt der Verwendung von [Rh(cod)OH]₂ die katalytisch aktive [Rh]-OH-Spezies **38** durch Verwendung des Komplexes [RhCl(cod)]₂ und Base *in situ* hergestellt werden.

Neben acceptorsubstituierter Dehydropiperidine sollten in zukünftigen Arbeiten weitere ungesättigte heterocyclische Carbonitrile als Substrate in 1,4-Additionen untersucht werden. Verbindungen wie **127**, **128** und **129** stellen potentielle Elektrophile für die weiteren Untersuchungen dar, welche aus den entsprechenden Carbonsäuren dargestellt werden können.¹⁰⁷



5. Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Hinweise

Reaktionen unter Schlenkbedingungen: Die Reaktionen wurden unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. Die verwendeten Glasgeräte wurden im Vakuum erhitzt und mit Stickstoff gespült. Die eingesetzten Spritzen und Kanülen wurden vor Gebrauch mit Stickstoff gespült.

Wasserfreie Lösungsmittel: Wasserfreie Lösungsmittel wurden entweder direkt von der Firma Acros Organics (1,4-Dioxan, Methanol, Aceton, Pyridin, Et₃N) bezogen und besitzen eine Reinheit von >99.7% oder direkt aus einer Lösungsmitteltrocknungsanlage (Diethylether) der Firma M. Braun des Institutes für organische Chemie abgefüllt. Toluol wurde über Natrium unter Zugabe von Benzophenon bis zur Blau- bzw. Violettfärbung unter Rückfluss erhitzt und unter Argon destilliert. Dichlormethan wurde über Calciumhydrid getrocknet und unter Argon destilliert.

Entgasung von 1,4-Dioxan und H₂O: Die Entgasung der Lösungsmittel erfolgte durch die *Freeze-pump-thaw*-Methode. Allgemeine Durchführung: In einen ausgeheizten Schlenkkolben wurde das entsprechende Lösungsmittel überführt. Dabei wurde der Schlenkkolben nicht über 50 % seines Volumens gefüllt. Der Schlenkkolben wurde verschlossen und das Lösungsmittel mit einem Kältebad mit flüssigem Stickstoff eingefroren. Anschließend wurde das Kältebad entfernt und der Schlenkkolben für 15 min evakuiert. Der Schlenkkolben wurde vom Hochvakuum getrennt und das gefrorene Lösungsmittel wurde mit einem lauwarmen Wasserbad vollständig aufgetaut. Beim Tautvorgang konnte das Entweichen von Gas aus dem Lösungsmittel beobachtet werden. Der Zyklus aus Einfrieren, Evakuieren und Auftauen wurde zwei weitere Male wiederholt. Anschließend wurde der Schlenkkolben mit Argon geflutet und das entgaste Lösungsmittel verwendet.

Deuterierte Lösungsmittel: Deuterierte Lösungsmittel für NMR-Messungen (Chloroform- d_1 , Dimethylsulfoxid- d_6 , Methanol- d_4 , *N,N*-Dimethylformamid- d_7) wurden von der Firma Deutero GmbH bezogen.

Dünnschichtchromatographie: Die Durchführung erfolgte mit kieselgelbeschichteten Aluminiumchromatographieplatten der Firma Macherey-Nagel: ALUGRAM[®] Xtra SIL G/UV₂₅₄. Zur Detektion wurde UV-Licht der Wellenlänge 254 nm und ein Färbereagenz (1 Gew% Kaliumpermanganat in Wasser mit 8 Gew% K₂CO₃ und 2 Vol% 5%ige NaOH) verwendet.

Säulenchromatographie: Die Durchführung erfolgte mit Kieselgel der Firma Macherey-Nagel als stationäre Phase. Die Partikelgröße des Kieselgels beträgt 40-63 μm (Silica M). Die säulenchromatographischen Trennungen wurden bei leichtem Überdruck durchgeführt. Die verwendeten Laufmittelgemische werden in den jeweiligen Experimenten genannt.

5.2 Instrumentelle Analytik

NMR-Spektroskopie: Die NMR-Spektren wurden mit folgenden Spektrometern der Firma Bruker aufgenommen: Ultrashield 400 MHz mit Avance-I Konsole und Dul HC-Probenkopf, Ascend 400 MHz mit Avance-III Konsole und Prodigy BBFO Probenkopf und Ascend 400 MHz mit Avance III HD Konsole und BBFO Probenkopf. Die ¹H-NMR-Spektren wurden bei einer Frequenz 400 MHz und die ¹³C-NMR-Spektren bei 100.6 MHz gemessen. Die Signalzuordnung erfolgt über zweidimensionale NMR-Spektroskopie (¹H-¹H-COSY, HMBC und HSQC). Die chemische Verschiebung δ wird in ppm angegeben und die Kopplungskonstanten J in Hz. Die Kalibrierung der Spektren wurde anhand des Restprotonengehalts der verwendeten deuterierten Lösungsmittel durchgeführt. Die chemische Verschiebung δ der Lösungsmittel wurde auf die folgenden Werte kalibriert:

Lösungsmittel	¹ H-NMR	¹³ C-NMR
Chloroform- <i>d</i> ₁	$\delta = 7.24$ ppm	$\delta = 77.00$ ppm
DMSO- <i>d</i> ₆	$\delta = 2.50$ ppm	$\delta = 39.70$ ppm
Methanol- <i>d</i> ₄	$\delta = 3.31$ ppm	$\delta = 49.00$ ppm
<i>N,N</i> -Dimethylformamid- <i>d</i> ₇	$\delta = 2.75, 2.92, 8.03$ ppm	$\delta = 29.76, 34.89, 163.15$ ppm

Für die Signalmultiplizitäten wurden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multipllett, bs = breites Singulett. Eine Kombination der Signalmultiplizitäten wurde entsprechend als dd, ddd, dt, dq usw. gekennzeichnet.

Soweit nicht anders vermerkt, wurden die NMR-Spektren bei einer Temperatur von 298 K aufgenommen.

Massenspektrometrie: Die Massenspektren wurden mit dem Elektronenspray-Verfahren (ESI) als Ionisierungsmethode an einem Micromass LCT der Firma Waters gemessen. Die Injektion der Probe erfolgte im Loop-Modus an einer HPLC-Anlage der Firma Waters (Alliance 2695). Die Charakterisierung erfolgte durch hochaufgelöste Massenspektrometrie (HRMS).

Chirale Gaschromatographie: Die Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen durch Gaschromatographie erfolgte mit einem HP 5890-II Gerät der Firma Hewlett-Packard unter Verwendung der chiralen Chromatographiesäule HYDRODEX BETA-6TBDM (0.25 mmID, 25 m, 723381.25, Macherey-Nagel). Als Trägergas wurde Wasserstoff eingesetzt und die Detektion erfolgte durch einen Flammenionisationsdetektor. Die Messungen erfolgten bei konstantem Wasserstoffstrom. Die verwendeten Messmethoden werden in den jeweiligen Experimenten genannt.

Chirale HPLC: Die Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen durch HPLC erfolgte mit einem Merck-Hitachi HPLC System (Interface D-7000, UV-Detektor L-7400, Autosampler L-7200, Pumpe L-7150, Knauer Degasser K-5004) und einem Beckman HPLC System (System Gold, 125 Solvent Modul, 166 Detektor). Die UV-Detektion erfolgte bei einer Wellenlänge von $\lambda = 210$ nm. Die verwendeten Messmethoden und chiralen Säulen werden in den jeweiligen Experimenten genannt.

IR-Spektroskopie: IR-Spektren wurden mit den FT-IR-Spektrometern 580 und 1170 der Firma Perkin-Elmer als Golden Gate ATR aufgenommen. Die Signalintensitäten wurden folgendermaßen beschrieben: Stark (s), mittel (m), schwach (w), breit (br).

Kristallstrukturanalyse: Kristallstrukturen wurden mit dem Röntgendiffraktometer Smart X2S der Firma Bruker vermessen.

Schmelzpunktbestimmung: Schmelzpunkte (Schmp.) wurden mit dem Schmelzpunktmeßgerät der Serie IA9000 der Firma Electrothermal bestimmt.

Spezifische Drehwerte $[\alpha]$: Die spezifischen Drehwerte wurden bei 20 °C durch ein Polarimeter des Typs Perkin-Elmer 341 bei einer Wellenlänge von $\lambda = 589.3$ nm (Na-D-Linie) bestimmt. Die Messungen erfolgten in Chloroform (99.9 %) der Firma Acros Organics und einer Quarzglasküvette (Länge = 10 cm, Volumen = 1 mL). Der Drehwert α wird in Grad und die Konzentration c in g/100ml angegeben.

5.3 Rh(I)-katalysierte 1,4-Addition an 1-Cyclopentencarbonitril

Allgemeine Arbeitsvorschrift der 1,4-Addition von Arylboronsäuren an 1-Cyclopentencarbonitril (AAV 1)

In einer Glovebox wurde $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$ (12.2 mg, 27 μmol , 2.5 mol%) in einen ausgeheizten Schlenkkolben eingewogen und unter Schlenkbedingungen in entgastem 1,4-Dioxan (3.0 mL) für 15 min bei 30 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend mit entgastem H_2O (0.5 mL) oder einer entgastem wässrigen KOH-Lösung ($c = 2.1 \text{ mol/L}$, 0.5 mL, 1.1 mmol entspricht 1.0 Äq. KOH oder $c = 1.1 \text{ mol/L}$, 0.5 mL, 0.5 mmol entspricht 0.5 Äq. KOH) versetzt und für weitere 15 min bei 30 °C gerührt. Danach wurden 1-Cyclopentencarbonitril (**48**, 100 mg, 1.1 mmol, 1.0 Äq.) und die jeweilige Arylboronsäure (**33a-33e**, 1.5 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung für 3 h auf 60 °C erhitzt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc 6:1) wurde eine gesättigte wässrige NaHCO_3 -Lsg. (5 mL) hinzugefügt und die wässrige Phase mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H_2O (1x20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und die Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch eine säulenchromatographische Reinigung wurden die entsprechenden 1,4-Additionsprodukte als *cis/trans*-Gemische isoliert (Tab. 9).

Allgemeine Arbeitsvorschrift der asymmetrischen 1,4-Addition von Arylboronsäuren an 1-Cyclopentencarbonitril (AAV 2)

In einer Glovebox wurden $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$ (10.4 mg, 27 μmol , 2.5 mol%) und der chirale Ligand [(*R,R*)-Ph-bod (**21**) oder (*S,S*)-Ph-bod (*ent*-**21**)] (15.2 mg, 59 μmol , 5.5 mol%) in einen ausgeheizten Schlenkkolben eingewogen und unter Schlenkbedingungen in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3.0 mL) für 15 min bei 30 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend mit einer frisch entgastem wässrigen KOH-Lösung ($c = 2.1 \text{ mol/L}$, 0.5 mL, 1.1 mmol entspricht 1.0 Äq. KOH oder $c = 1.1 \text{ mol/L}$, 0.5 mL, 0.5 mmol entspricht 0.5 Äq. KOH) oder mit frisch entgastem H_2O (0.5 mL) und PMP (97 μL , 0.5 mmol, 0.5 Äq.) versetzt und für weitere 15 min bei 30 °C gerührt. Danach wurden 1-Cyclopentencarbonitril (**48**, 100 mg, 1.1 mmol, 1.0 Äq.) und die jeweilige Arylboronsäure (**33a-33e**, 2.5 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung für 3 h auf 60 °C erhitzt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc 6:1) wurde eine

gesättigte wässrige NaHCO₃-Lsg. (5 mL) hinzugefügt und die wässrige Phase mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (1x20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch eine säulenchromatographische Reinigung wurden die entsprechenden 1,4-Additionsprodukte als *cis/trans*-Gemische isoliert (Tab. 10).

Allgemeine Arbeitsvorschrift der asymmetrischen 1,4-Addition von Arylboronsäure an 1-Cyclopentencarbonitril bei vergrößerter Ansatzmenge und 0.5 Äq. KOH (AAV 3)

In einer Glovebox wurden [RhCl(C₂H₄)₂]₂ (15.7 mg, 40 µmol, 2.5 mol%) und (*S,S*)-Ph-bod (*ent-21*, 22.9 mg, 89 µmol, 5.5 mol%) in einen ausgeheizten Schlenkkolben eingewogen und unter Schlenkbedingungen in frisch entgastem 1,4-Dioxan (4.5 mL) für 15 min bei 30 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend mit einer frisch entgasten wässrigen KOH-Lösung (*c* = 1.1 mol/L, 0.75 mL, 0.8 mmol entspricht 0.5 Äq. KOH) versetzt und für weitere 15 min bei 30 °C gerührt. Danach wurden 1-Cyclopentencarbonitril (**48**, 150 mg, 1.6 mmol, 1.0 Äq.) und die jeweilige Arylboronsäure (**33b**, **33c**, **33e**, 2.5 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung für 3 h auf 60 °C erhitzt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc 6:1) wurde eine gesättigte wässrige NaHCO₃-Lsg. (8 mL) hinzugefügt und die wässrige Phase mit Diethylether (3x15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (1x30 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch eine säulenchromatographische Reinigung wurden die entsprechenden 1,4-Additionsprodukte als *cis/trans*-Gemische isoliert (Tab. 11).

Allgemeine Arbeitsvorschrift der asymmetrischen 1,4-Addition von Phenylboronsäure an 1-Cyclopentencarbonitril bei Variation der Temperatur und Katalysatorbeladung (AAV 4)

In einer Glovebox wurden [RhCl(C₂H₄)₂]₂ (1.5 mol% oder 2.5 mol%) und (*S,S*)-Ph-bod (*ent-21*, 3.3 mol% oder 5.5 mol%) in einen ausgeheizten Schlenkkolben eingewogen und unter Schlenkbedingungen in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3.0 mL) für 15 min bei 30 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend mit frisch entgastem H₂O (0.5 mL)

und PMP (97 μL , 0.5 mmol, 0.5 Äq.) versetzt und für weitere 15 min bei 30 °C gerührt. Danach wurden 1-Cyclopentencarbonitril (**48**, 100 mg, 1.1 mmol, 1.0 Äq.) und Phenylboronsäure (**33a**, 327 mg, 2.7 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung für 3 h auf 30 °C oder 60 °C erhitzt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc 6:1) wurde eine gesättigte wässrige NaHCO_3 -Lsg. (5 mL) hinzugefügt und die wässrige Phase mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H_2O (1x20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und die Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch eine säulenchromatographische Reinigung wurde das 1,4-Additionsprodukt **49a** als *cis/trans*-Gemisch isoliert (Tab. 12).

Allgemeine Arbeitsvorschrift der asymmetrischen 1,4-Addition von Phenylboronsäure an 1-Cyclopentencarbonitril in Gegenwart der Liganden 23 und 25 (AAV 5)

In einer Glovebox wurden $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$ (10.4 mg, 27 μmol , 2.5 mol%) und der chirale Ligand [(*R,R,R*)-Carbinol-bod (**25**) oder (*R,R,R*)-Naphthyl-bod (**23**)] (5.5 mol%) in einen ausgeheizten Schlenkcolben eingewogen und unter Schlenkbedingungen in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3.0 mL) für 15 min bei 30 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend mit einer frisch entgasten wässrigen KOH-Lösung ($c = 2.1 \text{ mol/L}$, 0.5 mL, 1.1 mmol entspricht 1.0 Äq. KOH) versetzt und für weitere 15 min bei 30 °C gerührt. Danach wurden 1-Cyclopentencarbonitril (**48**, 100 mg, 1.1 mmol, 1.0 Äq.) und Phenylboronsäure (**33a**, 327 mg, 2.7 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung für 5 h auf 60 °C erhitzt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc 6:1) wurde eine gesättigte wässrige NaHCO_3 -Lsg. (5 mL) hinzugefügt und die wässrige Phase mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H_2O (1x20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und die Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch eine säulenchromatographische Reinigung wurde das 1,4-Additionsprodukt **49a** als *cis/trans*-Gemisch isoliert (Tab. 13).

Tabelle 9: 1,4-Addition von Arylboronsäuren an 1-Cyclopentencarbonitril (**48**) (AAV 1).

Eintrag	KOH	ArB(OH) ₂	Produkt	Ausb. [%] ^a	<i>cis/trans</i> ^b
1.1 ⁴⁷	-	33a	<i>rac-49a</i>	71	81:19
1.2	-	33b	<i>rac-49b</i>	7	77:13
1.3	1.0 Äq.	33b	<i>rac-49b</i>	74	67:33
1.4	-	33c	<i>rac-49c</i>	26	74:26
1.5	0.5 Äq.	33d	<i>rac-49d</i>	63	69:31
1.6	-	33e	<i>rac-49e</i>	46	83:17

^aAusbeute für Diastereomergemisch. ^bDiastereomerenverhältnis (¹H-NMR).

Tabelle 10: Asymmetrische 1,4-Addition von Arylboronsäuren an 1-Cyclopentencarbonitril (**48**) (AAV 2).

Eintrag	Base	Ligand	ArB(OH) ₂	Produkt	Ausb. [%] ^a	<i>cis/trans</i> ^b	<i>ee</i> ^c <i>cis</i>	<i>ee</i> ^c <i>trans</i>
2.1	KOH (1.0 Äq.)	<i>ent-21</i>	33a	49a	75	75:25	90%	72%
2.2	PMP	<i>ent-21</i>	33a	49a	86	86:14	95%	32%
2.3	KOH (1.0 Äq.)	21	33b	<i>ent-49b</i>	76	74:26	86%	-
2.4	KOH (1.0 Äq.)	<i>ent-21</i>	33b	49b	77	74:26	92%	71%
2.5	KOH (1.0 Äq.)	21	33c	<i>ent-49c</i>	82	71:29	95%	-
2.6	KOH (1.0 Äq.)	<i>ent-21</i>	33c	49c	81	70:30	96%	82%
2.7	KOH (0.5 Äq.)	<i>ent-21</i>	33d	49d	70	82:18	96%	66%
2.8	KOH (1.0 Äq.)	21	33e	<i>ent-49e</i>	91	74:26	52%	-

^aAusbeute für Diastereomergemisch. ^bDiastereomerenverhältnis (¹H-NMR). ^cBestimmt mit Hilfe von GC oder HPLC an chiraler stationärer Phase nach Trennung der Diastereomere.

Tabelle 11: Asymmetrische 1,4-Addition von Arylboronsäuren an 1-Cyclopentencarbonitril (**48**) (AAV 3).

Eintrag	ArB(OH) ₂	Produkt	Ausb. [%] ^a	<i>cis/trans</i> ^b	<i>ee</i> ^c <i>cis</i>	<i>ee</i> ^c <i>trans</i>
3.1	33b	49b	94	89:11	97%	29%
3.2	33c	49c	76	74:26	95%	59%
3.3	33e	49e	90	72:28	64%	24%

^aAusbeute für Diastereomergemisch. ^bDiastereomerenverhältnis (¹H-NMR). ^cBestimmt mit Hilfe von GC oder HPLC an chiraler stationärer Phase nach Trennung der Diastereomere.

Tabelle 12: Asymmetrische 1,4-Addition von Phenylboronsäure (**33a**) an 1-Cyclopentencarbonitril (**48**) (AAV 4).

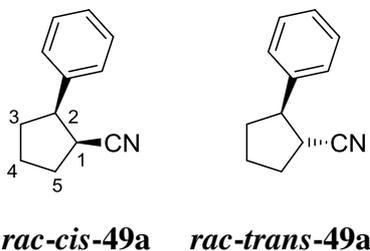
Eintrag	[RhCl(C ₂ H ₄) ₂] ₂	(<i>S,S</i>)-Ph-bod (<i>ent-21</i>)	Temp. [°C]	Ausb. [%] ^a	<i>cis/trans</i> ^b	<i>ee</i> ^c <i>cis</i>	<i>ee</i> <i>trans</i>
4.1	1.5 mol%	3.3 mol%	60	90	84:16	95%	-
4.2	2.5 mol%	5.5 mol%	30	88	86:14	97%	-

^aAusbeute für Diastereomergemisch. ^bDiastereomerenverhältnis (¹H-NMR). ^cBestimmt mit Hilfe von GC an chiraler stationärer Phase nach Trennung der Diastereomere.

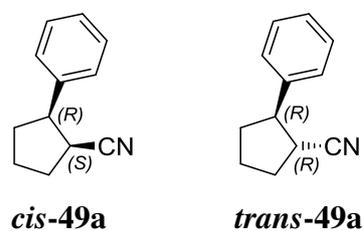
Tabelle 13: Asymmetrische 1,4-Addition von Phenylboronsäure (**33a**) an 1-Cyclopentencarbonitril (**48**) (AAV 5).

Eintrag	Ligand	Produkt	Ausb. [%] ^a	<i>cis/trans</i> ^b	<i>ee</i> ^c <i>cis</i>	<i>ee</i> <i>trans</i>
5.1	(<i>R,R,R</i>)-Carbinol-bod (25)	<i>ent-49a</i>	51	65:35	9%	-
5.2	(<i>R,R,R</i>)-Naphthyl-bod (23)	<i>ent-49a</i>	92	63:37	43%	-

^aAusbeute für Diastereomergemisch. ^bDiastereomerenverhältnis (¹H-NMR). ^cBestimmt mit Hilfe von GC an chiraler stationärer Phase nach Trennung der Diastereomere.

***cis*- und *trans*-2-Phenylcyclopentan-1-carbonitril**

Eintrag 1.1: Die Durchführung erfolgte mit Phenylboronsäure (**33a**, 196 mg, 1.6 mmol). Die säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 10 x 3.5 cm, PE/EtOAc 30:1) lieferte die Additionsprodukte *rac-cis*-**49a** und *rac-trans*-**49a** als Diastereomergemisch in Form eines blassgelben Öls (131 mg, 767 μ mol, 71 %, *cis/trans* 81:19). Für die Charakterisierung wurden reine Fraktionen von *rac-cis*-**49a** als blassgelbes Öl (74 mg, 0.4 mmol, 40 %) und *rac-trans*-**49a** als farbloses Öl (17 mg, 99 μ mol, 9 %), welches bei 5 °C erstarrt, isoliert (Kieselgel, 12 x 3.5 cm, PE/EtOAc 50:1 \rightarrow 30:1).

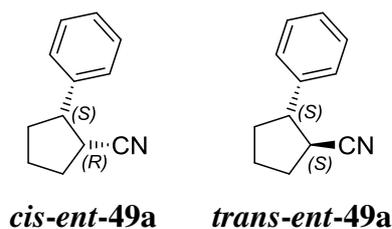


Eintrag 2.1: Die Durchführung erfolgte mit Phenylboronsäure (**33a**, 327 mg, 2.7 mmol), einer wässrigen KOH-Lösung ($c = 2.1$ mol/L, 1.0 Äq.) und (*S,S*)-Ph-bod (*ent*-**21**) als Liganden. Die säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 10 x 3.5 cm, PE/EtOAc 30:1) lieferte die Additionsprodukte *cis*-**49a** und *trans*-**49a** als Diastereomergemisch in Form eines blassgelben Öls (138 mg, 0.8 mmol, 75 %, *cis/trans* 75:25). Für die Charakterisierung wurden reine Fraktionen von *cis*-**49a** als blassgelbes Öl (32 mg, 0.2 mmol, 17 %) und *trans*-**49a** als farbloses Öl (12 mg, 70 μ mol, 7 %), welches bei 5 °C erstarrt, isoliert (Kieselgel, 12 x 3.5 cm, PE/EtOAc 50:1 \rightarrow 30:1).

Eintrag 2.2: Die Durchführung erfolgte mit Phenylboronsäure (**33a**, 327 mg, 2.7 mmol), PMP (0.5 Äq.) und (*S,S*)-Ph-bod (*ent-21*) als Liganden. Die säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 10 x 3.5 cm, PE/EtOAc 30:1) lieferte die Additionsprodukte *cis-49a* und *trans-49a* als Diastereomerenmisch in Form eines blassgelben Öls (158 mg, 0.9 mmol, 86 %, *cis/trans* 86:14). Für die Charakterisierung wurden reine Fraktionen von *cis-49a* als blassgelbes Öl (87 mg, 0.5 mmol, 47 %) und *trans-49a* als farbloses Öl (19 mg, 0.1 mmol, 10 %), welches bei 5 °C erstarrt, isoliert (Kieselgel, 12 x 3.5 cm, PE/EtOAc 50:1→30:1).

Eintrag 4.1: Die Durchführung erfolgte mit Phenylboronsäure (**33a**, 327 mg, 2.7 mmol), PMP (0.5 Äq.), (*S,S*)-Ph-bod (*ent-21*) (3.3 mol%) als Liganden und bei einer Reaktionstemperatur von 60 °C. Die säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 20 x 3.5 cm, PE/EtOAc 40:1→20:1) lieferte *cis-49a* in Form eines blassgelben Öls (123 mg, 0.7 mmol, 67 %) und *trans-49a* als farbloses Öl (22 mg, 0.1 mmol, 12 %), welches bei 5 °C erstarrt. Darüber hinaus wurde ein Diastereomerenmisch von *cis-49a* und *trans-49a* als blassgelbes Öl (21 mg, 0.1 mmol, 11 %, *cis/trans* 80:20) isoliert.

Eintrag 4.2: Die Durchführung erfolgte mit Phenylboronsäure (**33a**, 327 mg, 2.7 mmol), PMP (0.5 Äq.), (*S,S*)-Ph-bod (*ent-21*) (5.5 mol%) als Liganden und bei einer Reaktionstemperatur von 30 °C. Die säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 15 x 3.5 cm, PE/EtOAc 40:1→20:1) lieferte die Additionsprodukte *cis-49a* und *trans-49a* als Diastereomerenmisch in Form eines blassgelben Öls (161 mg, 0.9 mmol, 88 %, *cis/trans* 86:14).



Eintrag 5.1: Die Durchführung erfolgte mit dem chiralen Liganden (*R,R,R*)-Carbinol-bod (**25**, 13.0 mg, 59 μmol , 5.5 mol%). Die säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 20 x 3.5 cm, PE/EtOAc 40:1 \rightarrow 20:1) lieferte *cis-ent-49a* in Form eines blassgelben Öls (22 mg, 0.1 mmol, 12 %) und *trans-ent-49a* als farbloses Öl (17 mg, 99 μmol , 9 %), welches bei 5 °C erstarrt. Darüber hinaus wurde ein Diastereomergemisch von *cis-ent-49a* und *trans-ent-49a* als blassgelbes Öl (55 mg, 0.3 mmol, 30 %, *cis/trans* 72:28) isoliert.

Eintrag 5.2: Die Durchführung erfolgte mit dem chiralen Liganden (*R,R,R*)-Naphthyl-bod (**23**, 19.6 mg, 59 μmol , 5.5 mol%). Die säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 15 x 3.5 cm, PE/EtOAc, 40:1 \rightarrow 20:1) lieferte *trans-ent-49a* als farbloses Öl (48 mg, 0.3 mmol, 26 %), welches bei 5 °C erstarrt, und ein Diastereomergemisch von *cis-ent-49a* und *trans-ent-49a* als blassgelbes Öl (121 mg, 0.7 mmol, 66 %, *cis/trans* 88:12).

Das *cis/trans*-Verhältnis von **49a** wurde anhand der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Diastereomergemische durch Integration der 1-H-Signale von *cis-49a* (3.13 – 3.20 ppm) und *trans-49a* (2.71 ppm) bestimmt.

cis-49a:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.75 – 1.89 (m, 1 H, 3-H), 2.01 – 2.20 (m, 5 H, 3'-H, 4-H, 4'-H, 5-H, 5'-H), 3.13 – 3.20 (m, 1 H, 1-H), 3.23 – 3.32 (m, 1 H, 2-H), 7.24 – 7.38 (m, 5 H, Ar) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 23.3 (CH_2 , C-3), 29.9, 30.8 (2 CH_2 , C-4, C-5), 36.5 (CH, C-1), 48.4 (CH, C-2), 121.1 (C, CN), 127.3 (CH, Ar), 127.8 (2 CH, Ar), 128.5 (2 CH, Ar), 139.4 (C, Ar) ppm. **IR**: $\tilde{\nu}$ = 3030 (w), 2957 (m), 2876 (w), 2236 (CN, m), 1603 (w), 1497 (m), 1452 (m), 1032 (w), 762 (m), 698 (s), 509 (m) cm^{-1} . **HRMS (ESI+)**: Ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 172.1126; gef.: 172.1131.

trans-49a:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.73 – 1.85 (m, 1 H, 3-H), 1.86 – 1.95 (m, 2 H, 4-H, 4'-H), 2.00 – 2.12 (m, 1 H, 5-H), 2.15 – 2.32 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 2.71 (dt, $J_{1-2} \approx J_{1-5'} = 9.9$ Hz, $J_{1-5} = 8.7$ Hz, 1 H, 1-H), 3.27 (td, $J_{1-2} \approx J_{2-3'} = 9.9$ Hz, $J_{2-3} = 7.7$ Hz, 1 H, 2-H), 7.22 – 7.36 (m, 5 H, Ar) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 24.5 (CH₂, C-4), 31.0 (CH₂, C-5), 33.7 (CH₂, C-3), 36.7 (CH, C-1), 51.1 (CH, C-2), 122.4 (C, CN), 126.9 (2 CH, Ar), 127.2 (CH, Ar), 128.8 (2 CH, Ar), 141.1 (C, Ar) ppm. **IR**: $\tilde{\nu}$ = 3029 (w), 2958 (m), 2876 (w), 2237 (CN, m), 1602 (w), 1495 (m), 1453 (m), 1153 (w), 1030 (w), 904 (w), 754 (m), 699 (s) cm⁻¹. **HRMS (ESI+)**: Ber. für C₁₂H₁₄N [M + H]⁺ 172.1126; gef.: 172.1126.

Experimentelle Daten für Eintrag 2.1:

cis-49a: $[\alpha]_D^{20} = +95.9$ ($c = 1.0$, CHCl₃) für 90% *ee* (*S,R*).

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler Gaschromatographie bestimmt: Starttemperatur: 50 °C, Heizrate: 2.0 °C/min, ab 100 °C Heizrate: 0.5 °C/min.

Retentionszeiten: Racemisches Gemisch ***rac-cis-49a***: $t_R = 82.39$ min, $t_R = 83.67$ min.
 Produkt ***cis-49a***: $t_R = 82.54$ min (Hauptkomponente, *S,R*),
 $t_R = 83.96$ min (Nebenkomponekte, *R,S*).

trans-49a: 72% *ee* (*R,R*).

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler HPLC an einer Daicel Chiralcel OJ Säule bestimmt: Laufmittel: Hexan/Isopropanol – 9:1, Fließgeschwindigkeit: 1.0 mL/min.

Retentionszeiten: Racemisches Gemisch ***rac-trans-49a***: $t_R = 8.93$ min, $t_R = 12.03$ min.
 Produkt ***trans-49a***: $t_R = 8.27$ min (Hauptkomponente, *R,R*),
 $t_R = 11.43$ min (Nebenkomponekte, *S,S*).

Experimentelle Daten für Eintrag 2.2:

cis-**49a**: $[\alpha]_D^{20} = +103.3$ ($c = 1.0$, CHCl_3) für 95% *ee* (*S,R*).

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler Gaschromatographie bestimmt: Starttemperatur: 50 °C, Heizrate: 2.0 °C/min, ab 100 °C Heizrate: 0.5 °C/min.

Retentionszeiten: Racemisches Gemisch *rac-cis*-**49a**: $t_R = 82.39$ min, $t_R = 83.67$ min.

Produkt *cis*-**49a**: $t_R = 82.38$ min (Hauptkomponente, *S,R*),

$t_R = 83.83$ min (Nebenkomponekte, *R,S*).

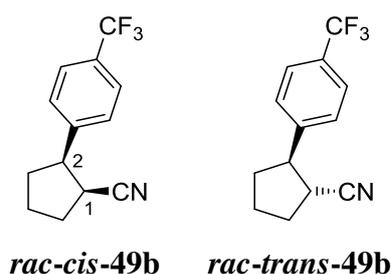
trans-**49a**: $[\alpha]_D^{20} = -50.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3) für 32% *ee* (*R,R*).

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler HPLC an einer Daicel Chiralcel OJ Säule bestimmt: Laufmittel: Hexan/Isopropanol – 9:1, Fließgeschwindigkeit: 0.5 mL/min.

Retentionszeiten: Racemisches Gemisch *rac-trans*-**49a**: $t_R = 17.63$ min, $t_R = 23.70$ min.

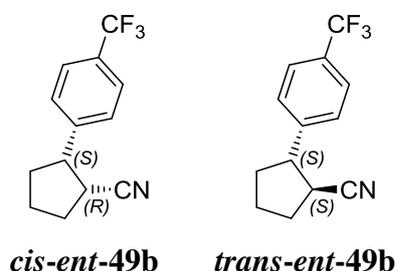
Produkt *trans*-**49a**: $t_R = 17.37$ min (Hauptkomponente, *R,R*),

$t_R = 23.59$ min (Nebenkomponekte, *S,S*).

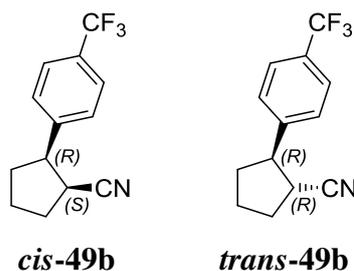
***cis*- und *trans*-2-[*para*-(Trifluormethyl)phenyl]cyclopentan-1-carbonitril**

Eintrag 1.2: Die Durchführung erfolgte mit *para*-(Trifluormethyl)phenylboronsäure (**33b**, 306 mg, 1.6 mmol) und ohne den Zusatz von Base. Die säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 10 x 3.5 cm, PE/EtOAc 30:1) lieferte die Additionsprodukte *rac-cis*-**49b** und *rac-trans*-**49b** als Diastereomergemisch in Form eines blassgelben Öls (19 mg, 79 μmol , 7 %, *cis/trans* 77:13).

Eintrag 1.3: Die Durchführung erfolgte mit *para*-(Trifluormethyl)phenylboronsäure (**33b**, 306 mg, 1.6 mmol) und einer wässrigen KOH-Lösung ($c = 2.1 \text{ mol/L}$, 1.0 Äq.). Die säulen-chromatographische Reinigung (Kieselgel, 10 x 3.5 cm, PE/EtOAc 30:1) lieferte die Additionsprodukte *rac-cis-49b* und *rac-trans-49b* als Diastereomergemisch in Form eines farblosen Öls (189 mg, 0.8 mmol, 74 %, *cis/trans* 67:33). Für die Charakterisierung wurden reine Fraktionen von *rac-cis-49b* (83 mg, 0.3 mmol, 32 %) und *rac-trans-49b* (57 mg, 0.2 mmol, 22 %) als farblose Öle isoliert (Kieselgel, 20 x 3.5 cm, PE/EtOAc 40:1→10:1), welche bei 5 °C erstarren.



Eintrag 2.3: Die Durchführung erfolgte mit *para*-(Trifluormethyl)phenylboronsäure (**33b**, 510 mg, 2.7 mmol), einer wässrigen KOH-Lösung ($c = 2.1 \text{ mol/L}$, 1.0 Äq.) und (*R,R*)-Phbod (**21**) als Liganden. Die säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 10 x 3.5 cm, PE/EtOAc 30:1) lieferte die Additionsprodukte *cis-ent-49b* und *trans-ent-49b* als Diastereomergemisch in Form eines blassgelben Öls (195 mg, 0.8 mmol, 76 %, *cis/trans* 74:26). Für die Charakterisierung wurde eine angereicherte Fraktion *cis-ent-49b* als blassgelbes Öl (111 mg, 0.5 mmol, 43 %, *cis/trans* 97:3) isoliert (Kieselgel, 12 x 3.5 cm, PE/EtOAc 40:1→10:1), welches bei 5 °C erstarrt.



Eintrag 2.4: Die Durchführung erfolgte mit *para*-(Trifluormethyl)phenylboronsäure (**33b**, 510 mg, 2.7 mmol), einer wässrigen KOH-Lösung ($c = 2.1$ mol/L, 1.0 Äq.) sowie (*S,S*)-Ph-bod (*ent*-**21**) als Liganden. Die säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 10 x 3.5 cm, PE/EtOAc 30:1) lieferte die Additionsprodukte *cis*-**49b** und *trans*-**49b** als Diastereomergemisch in Form eines blassgelben Öls (198 mg, 0.8 mmol, 77 %, *cis/trans* 74:26). Für die Charakterisierung wurden reine Fraktionen von *cis*-**49b** (89 mg, 0.4 mmol, 35 %) und *trans*-**49b** (33 mg, 0.1 mmol, 13 %) als blassgelbe Öle isoliert (Kieselgel, 20 x 3.5 cm, PE/EtOAc 40:1→10:1), welche bei 5 °C erstarren.

Eintrag 3.1: Die Durchführung erfolgte mit *para*-(Trifluormethyl)phenylboronsäure (**33b**, 765 mg, 4.0 mmol). Die säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 10 x 3.5 cm, PE/EtOAc 30:1) lieferte die Additionsprodukte *cis*-**49b** und *trans*-**49b** als Diastereomergemisch in Form eines farblosen Öls (361 mg, 1.5 mmol, 94 %, *cis/trans* 89:11). Für die Charakterisierung wurden reine Fraktionen von *cis*-**49b** (256 mg, 1.0 mmol, 67 %) und *trans*-**49b** (19 mg, 79 μmol, 5 %) als farblose Öle isoliert (Kieselgel, 20 x 3.5 cm, PE/EtOAc 50:1→10:1), welche bei 5 °C erstarren.

Das *cis/trans*-Verhältnis von **49b** wurde anhand des ^1H -NMR-Spektrums des Diastereomergemisches durch Integration der 1-H-Signale von *cis*-**49b** (3.16 – 3.24 ppm) und *trans*-**49b** (2.72 ppm) bestimmt.

cis-49b:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.77 – 1.92 (m, 1 H, 3-H), 2.03 – 2.23 (m, 5 H, 3'-H, 4-H, 4'-H, 5-H, 5'-H), 3.16 – 3.24 (m, 1 H, 1-H), 3.28 – 3.36 (m, 1 H, 2-H), 7.39 – 7.45 (m, 2 H, Ar), 7.56 – 7.63 (m, 2 H, Ar) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 23.3 (CH₂, C-3), 30.0, 30.8 (2 CH₂, C-4, C-5), 36.3 (CH, C-1), 48.1 (CH, C-2), 120.7 (C, CN), 124.1 (q, C, CF₃), 125.5 (q, 2 CH, Ar), 128.3 (2 CH, Ar), 129.6 (q, C, Ar), 143.5 (q, C, Ar) ppm. **IR**: $\tilde{\nu}$ = 2962 (w), 2238 (CN, w), 1620 (w), 1421 (w), 1323 (s), 1162 (m), 1112 (s), 1068 (s), 1017 (m), 839 (m), 661 (w) cm⁻¹. **HRMS (ESI+)**: Ber. für C₁₃H₁₂F₃NNa [M + Na]⁺ 262.0820; gef.: 262.0821.

trans-49b:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.74 – 1.85 (m, 1 H, 3-H), 1.89 – 1.98 (m, 2 H, 4-H, 4'-H), 2.02 – 2.14 (m, 1 H, 5-H), 2.19 – 2.35 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 2.72 (dt, $J_{1,2} \approx J_{1,5'} = 10.1$ Hz, $J_{1,5} = 8.7$ Hz, 1 H, 1-H), 3.31 (td, $J_{1,2} \approx J_{2,3'} = 10.1$ Hz, $J_{2,3} = 7.7$ Hz, 1 H, 2-H), 7.35 – 7.41 (m, 2 H, Ar), 7.56 – 7.61 (m, 2 H, Ar) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 24.4 (CH₂, C-4), 30.9 (CH₂, C-5), 33.5 (CH₂, C-3), 36.6 (CH, C-1), 50.8 (CH, C-2), 121.8 (C, CN), 124.0 (q, C, CF₃), 125.8 (q, 2 CH, Ar), 127.3 (2 CH, Ar), 129.6 (q, C, Ar), 145.1 (q, C, Ar) ppm. **IR**: $\tilde{\nu}$ = 2958 (m), 2239 (CN, w), 1618 (m), 1454 (w), 1423 (m), 1326 (s), 1159 (s), 1104 (s), 1068 (s), 1012 (m), 859 (m), 835 (s), 757 (w), 661 (m), 606 (m) cm⁻¹. **HRMS (ESI+)**: n.d..

Experimentelle Daten für Eintrag 2.3:

cis-ent-49b: 86% ee (*R,S*).

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler Gaschromatographie bestimmt: Starttemperatur: 50 °C, Heizrate: 2.0 °C/min, ab 100 °C Heizrate: 0.5 °C/min.

Retentionszeiten: Racemisches Gemisch *rac-cis-49b*: $t_R = 98.66$ min, $t_R = 101.61$ min.
 Produkt *cis-ent-49b*: $t_R = 98.59$ min (Hauptkomponente, *R,S*),
 $t_R = 101.82$ min (Nebenkomponente, *S,R*).

Experimentelle Daten für Eintrag 2.4:

cis-**49b**: 92% *ee* (*S,R*).

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler Gaschromatographie bestimmt: Starttemperatur: 50 °C, Heizrate: 2.0 °C/min, ab 100 °C Heizrate: 0.5 °C/min.

Retentionszeiten: Racemisches Gemisch *rac-cis*-**49b**: $t_R = 98.66$ min, $t_R = 101.61$ min.

Produkt *cis*-**49b**: $t_R = 98.80$ min (Nebenkomponente, *R,S*),

$t_R = 101.60$ min (Hauptkomponente, *S,R*).

trans-**49b**: 71% *ee* (*R,R*).

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler HPLC an einer Phenomenex Lux 5u Amylose-2 Säule bestimmt: Laufmittel: Hexan/Isopropanol – 100:1, Fließgeschwindigkeit: 0.5 mL/min.

Retentionszeiten: Racemisches Gemisch *rac-trans*-**49b**: $t_R = 20.39$ min, $t_R = 24.81$ min.

Produkt *trans*-**49b**: $t_R = 20.35$ min (Nebenkomponente, *S,S*),

$t_R = 25.10$ min (Hauptkomponente, *R,R*).

Experimentelle Daten für Eintrag 3.1:

cis-**49b**: $[\alpha]_D^{20} = +77.3$ ($c = 1.0$, CHCl₃) für 97% *ee* (*S,R*).

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler Gaschromatographie bestimmt: Starttemperatur: 50 °C, Heizrate: 2.0 °C/min, ab 100 °C Heizrate: 0.5 °C/min.

Retentionszeiten: Racemisches Gemisch *rac-cis*-**49b**: $t_R = 98.66$ min, $t_R = 101.61$ min.

Produkt *cis*-**49b**: $t_R = 98.73$ min (Nebenkomponente, *R,S*),

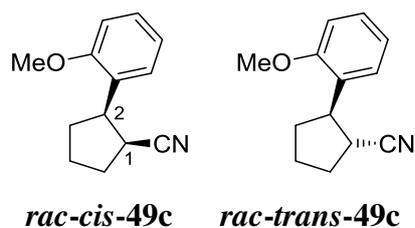
$t_R = 101.34$ min (Hauptkomponente, *S,R*).

trans-**49b**: $[\alpha]_D^{20} = -28.1$ ($c = 1.0$, CHCl_3) für 29% *ee* (*R,R*).

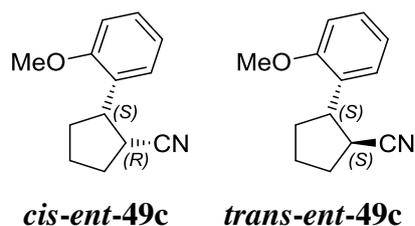
Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler HPLC an einer Phenomenex Lux 5u Amylose-2 Säule bestimmt: Laufmittel: Hexan/Isopropanol – 100:1, Fließgeschwindigkeit: 0.5 mL/min.

Retentionszeiten: Racemisches Gemisch *rac-trans*-**49b**: $t_R = 20.39$ min, $t_R = 24.81$ min.
 Produkt *trans*-**49b**: $t_R = 20.56$ min (Nebenkomponente, *S,S*),
 $t_R = 25.07$ min (Hauptkomponente, *R,R*).

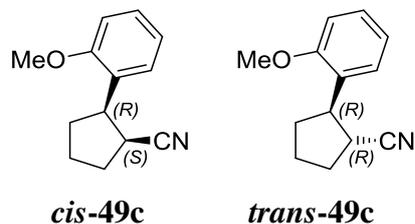
cis- und *trans*-2-(*ortho*-Methoxyphenyl)cyclopentan-1-carbonitril



Eintrag 1.4: Die Durchführung erfolgte mit *ortho*-Methoxyphenylboronsäure (**33c**, 245 mg, 1.6 mmol) und ohne den Zusatz von Base. Die säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 10 x 3.5 cm, PE/EtOAc 30:1→10:1) lieferte die Additionsprodukte *rac-cis*-**49c** und *rac-trans*-**49c** als Diastereomengemisch in Form eines farblosen Öls (56 mg, 0.3 mmol, 26 %, *cis/trans* 74:26). Für die Charakterisierung wurde eine angereicherte Fraktion *rac-cis*-**49c** (32 mg, 0.2 mmol, 15 %, *cis/trans* 91:9) als farbloses Öl isoliert (Kieselgel, 12 x 3.5 cm, PE/EtOAc 30:1→10:1), welches bei 5 °C erstarrt.



Eintrag 2.5: Die Durchführung erfolgte mit *ortho*-Methoxyphenylboronsäure (**33c**, 408 mg, 2.7 mmol), einer wässrigen KOH-Lösung ($c = 2.1$ mol/L, 1.0 Äq.) und (*R,R*)-Phbod (**21**) als Liganden. Die säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 10 x 3.5 cm, PE/EtOAc 30:1→10:1) lieferte die Additionsprodukte *cis-ent-49c* und *trans-ent-49c* als Diastereomergemisch in Form eines blassgelben Öls (178 mg, 0.9 mmol, 82 %, *cis/trans* 71:29). Für die Charakterisierung wurde eine angereicherte Fraktion *cis-ent-49c* als blassgelbes Öl (28 mg, 0.1 mmol, 13 %, *cis/trans* 92:8) isoliert (Kieselgel, 12 x 3.5 cm, PE/EtOAc 40:1→10:1), welches bei 5 °C erstarrt.



Eintrag 2.6: Die Durchführung erfolgte mit *ortho*-Methoxyphenylboronsäure (**33c**, 408 mg, 2.7 mmol), einer wässrigen KOH-Lösung ($c = 2.1$ mol/L, 1.0 Äq.) und (*S,S*)-Phbod (*ent-21*) als Liganden. Die säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 10 x 3.5 cm, PE/EtOAc 30:1→10:1) lieferte die Additionsprodukte *cis-49c* und *trans-49c* als Diastereomergemisch in Form eines blassgelben Öls (176 mg, 0.9 mmol, 81 %, *cis/trans* 70:30). Für die Charakterisierung wurde eine angereicherte Fraktionen *cis-49c* (16 mg, 79 μ mol, 7 %, *cis/trans* 96:4) und eine reine Fraktion *trans-49c* (18 mg, 89 μ mol, 8 %) als farblose Öle isoliert (Kieselgel, 15 x 3.5 cm, PE/EtOAc 40:1→10:1), welche bei 5 °C erstarren.

Eintrag 3.2: Die Durchführung erfolgte mit *ortho*-Methoxyphenylboronsäure (**33c**, 612 mg, 4.0 mmol). Die säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 15 x 3.5 cm, PE/EtOAc 30:1→10:1) lieferte die Additionsprodukte *cis*-**49c** und *trans*-**49c** als Diastereomergemisch in Form eines farblosen Öls (246 mg, 1.2 mmol, 76 %, *cis/trans* 74:26). Für die Charakterisierung wurden reine Fraktionen von *cis*-**49c** (61 mg, 0.3 mmol, 19 %) und *trans*-**49c** (18 mg, 89 μ mol, 6 %) als farblose Öle isoliert (Kieselgel, 20 x 3.5 cm, PE/EtOAc 40:1→10:1), welche bei 5 °C erstarren.

Das *cis/trans*-Verhältnis von **49c** wurde anhand der ¹H-NMR-Spektren der Diastereomergemische durch Integration der 1-H-Signale von *cis*-**49c** (3.37 – 3.45 ppm) und *trans*-**49c** (2.90 – 2.99 ppm) bestimmt.

***cis*-49c:**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.67 – 1.80 (m, 1 H, 4-H), 1.95 – 2.23 (m, 5 H, 3-H, 3'-H, 4'-H, 5-H, 5'-H), 3.37 – 3.45 (m, 1 H, 1-H), 3.47 – 3.55 (m, 1 H, 2-H), 3.83 (s, 3 H, MeO), 6.84 – 6.90 (m, 1 H, Ar), 6.93 – 7.00 (m, 1 H, Ar), 7.21 – 7.28 (m, 1 H, Ar), 7.29 – 7.34 (m, 1 H, Ar) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 23.4 (CH₂, C-4), 28.7, 30.5 (2 CH₂, C-3, C-5), 34.2 (CH, C-1), 42.2 (CH, C-2), 55.2 (CH₃, MeO), 110.1 (CH, Ar), 120.5 (CH, Ar), 121.7 (C, CN), 127.4 (CH, Ar), 127.6 (C, Ar), 128.3 (CH, Ar), 157.3 (C, Ar) ppm. HRMS (ESI⁺): Ber. für C₁₃H₁₅NNaO [M + Na]⁺ 224.1051; gef.: 224.1051.

***trans*-49c:**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.77 – 1.92 (m, 3 H, 3-H, 4-H, 4'-H), 1.96 – 2.26 (m, 3 H, 3'-H, 5-H, 5'-H), 2.90 – 2.99 (m, 1 H, 1-H), 3.51 – 3.61 (m, 1 H, 2-H), 3.83 (s, 3 H, MeO), 6.84 – 6.93 (m, 2 H, Ar), 7.11 – 7.18 (m, 1 H, Ar), 7.19 – 7.25 (m, 1 H, Ar) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 24.9 (CH₂, C-4), 31.4 (CH₂, C-5), 31.9 (CH₂, C-3), 34.2 (CH, C-1), 46.1 (CH, C-2), 55.2 (CH₃, MeO), 110.8 (CH, Ar), 120.6 (CH, Ar), 123.1 (C, CN), 127.7 (CH, Ar), 128.2 (CH, Ar), 129.3 (C, Ar), 157.4 (C, Ar) ppm. HRMS (ESI⁺): Ber. für C₁₃H₁₅NNaO [M + Na]⁺ 224.1051; gef.: 224.1053.

Experimentelle Daten für Eintrag 2.5:

cis-ent-49c: 95% ee (*R,S*).

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler Gaschromatographie bestimmt: Starttemperatur: 50 °C, Heizrate: 2.0 °C/min, ab 100 °C Heizrate: 0.5 °C/min.

Retentionszeiten: Racemisches Gemisch *rac-cis-49c*: $t_R = 104.73$ min, $t_R = 107.50$ min.
Produkt *cis-ent-49c*: $t_R = 104.73$ min (Hauptkomponente, *R,S*),
 $t_R = 107.52$ min (Nebenkomponekte, *S,R*).

Experimentelle Daten für Eintrag 2.6:

cis-49c: 96% ee (*S,R*).

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler Gaschromatographie bestimmt: Starttemperatur: 50 °C, Heizrate: 2.0 °C/min, ab 100 °C Heizrate: 0.5 °C/min.

Retentionszeiten: Racemisches Gemisch *rac-cis-49c*: $t_R = 104.73$ min, $t_R = 107.50$ min.
Produkt *cis-49c*: $t_R = 104.77$ min (Nebenkomponekte, *R,S*),
 $t_R = 107.56$ min (Hauptkomponente, *S,R*).

trans-49c: 82% ee (*R,R*).

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler HPLC an einer Daicel Chiralcel OJ Säule bestimmt: Laufmittel: Hexan/Isopropanol – 9:1, Fließgeschwindigkeit: 1.0 mL/min.

Retentionszeiten: Racemisches Gemisch *rac-trans-49c*: $t_R = 7.5$ min, $t_R = 8.5$ min.
Produkt *trans-49c*: $t_R = 7.32$ min (Hauptkomponente, *R,R*),
 $t_R = 8.32$ min (Nebenkomponekte, *S,S*).

Experimentelle Daten für Eintrag 3.2:

cis-**49c**: $[\alpha]_D^{20} = +197.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3) für 95% *ee* (*S,R*).

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler Gaschromatographie bestimmt: Starttemperatur: 50 °C, Heizrate: 2.0 °C/min, ab 100 °C Heizrate: 0.5 °C/min.

Retentionszeiten: Racemisches Gemisch *rac-cis*-**49c**: $t_R = 104.73$ min, $t_R = 107.50$ min.

Produkt *cis*-**49c**: $t_R = 104.62$ min (Nebenkomponente, *R,S*),

$t_R = 107.42$ min (Hauptkomponente, *S,R*).

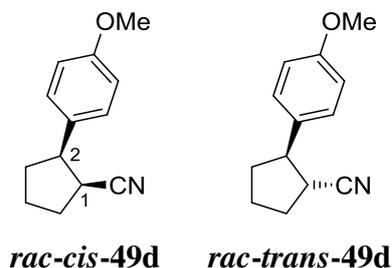
trans-**49c**: $[\alpha]_D^{20} = -70.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3) für 59% *ee* (*R,R*).

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler HPLC an einer Phenomenex Lux 5u Amylose-2 Säule bestimmt: Laufmittel: Hexan/Isopropanol – 100:1, Fließgeschwindigkeit: 0.5 mL/min.

Retentionszeiten: Racemisches Gemisch *rac-trans*-**49c**: $t_R = 27.18$ min, $t_R = 31.00$ min.

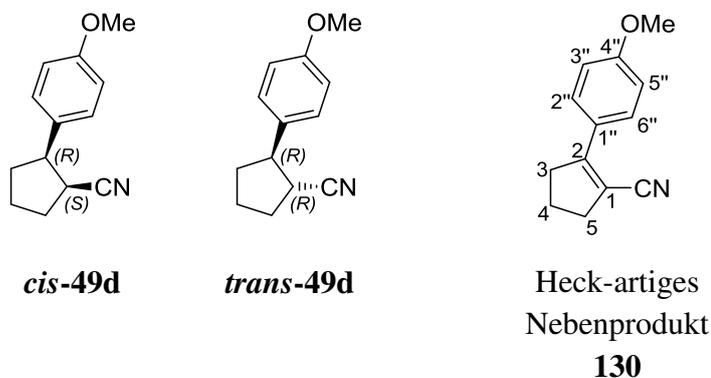
Produkt *trans*-**49c**: $t_R = 29.53$ min (Nebenkomponente, *S,S*),

$t_R = 32.85$ min (Hauptkomponente, *R,R*).

***cis*- und *trans*-2-(*para*-Methoxyphenyl)cyclopentan-1-carbonitril**

Eintrag 1.5: Die Durchführung erfolgte mit *para*-Methoxyphenylboronsäure (**33d**, 245 mg, 1.6 mmol) und einer wässrigen KOH-Lösung ($c = 1.1$ mol/L, 0.5 Äq.). Die säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 10 x 3.5 cm, PE/EtOAc 30:1→10:1) lieferte die Additionsprodukte *rac-cis*-**49d** und *rac-trans*-**49d** als Diastereomergemisch in Form eines gelblichen Öls (135 mg, 0.6 mmol, 63 %, *cis/trans* 69:31). Für die

Charakterisierung wurde eine angereicherte Fraktion von *rac-cis-49d* (51 mg, 0.3 mmol, 24 %, *cis/trans* 92:8) als gelbes Öl isoliert (Kieselgel, 20 x 3.5 cm, PE/EtOAc 40:1→10:1).



Eintrag 2.7: Die Durchführung erfolgte mit *para*-Methoxyphenylboronsäure (**33d**, 408 mg, 2.7 mmol), einer wässrigen KOH-Lösung ($c = 1.1$ mol/L, 0.5 Äq.) und (*S,S*)-Phbod (*ent-21*) als Liganden. Die säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 10 x 3.5 cm, PE/EtOAc 30:1→10:1) lieferte die Additionsprodukte *cis-49d* und *trans-49d* als Diastereomergemisch in Form eines blassgelben Öls (151 mg, 0.8 mmol, 70 %, *cis/trans* 82:18). Für die Charakterisierung wurde eine reine Fraktion von *cis-49d* als blassgelbes Öl (92 mg, 0.5 mmol, 43 %) und eine reine Fraktion von *trans-49d* als blassgelber Feststoff (21 mg, 0.1 mmol, 10 %) isoliert (Kieselgel, 20 x 3.5 cm, PE/EtOAc 40:1→10:1). Neben der Produktfraktion wurde bei der ersten säulenchromatographischen Reinigung 2-(*para*-Methoxy)cyclopent-1-en-1-carbonitril (**130**) als Heck-artiges Nebenprodukt in Form eines blassgelben Feststoffs (33 mg, 0.2 mmol, 15 %) isoliert.

Das *cis/trans*-Verhältnis von **49d** wurde anhand des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums des Diastereomergemisches durch Integration der 1-H-Signale von *cis-49d* (3.08 – 3.16 ppm) und *trans-49d* (2.60 – 2.69 ppm) bestimmt.

***cis*-49d:**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.74 – 1.86 (m, 1 H, 3-H), 2.00 – 2.17 (m, 5 H, 3'-H, 4-H, 4'-H, 5-H, 5'-H), 3.08 – 3.16 (m, 1 H, 1-H), 3.18 – 3.27 (m, 1 H, 2-H), 3.78 (s, 3 H, MeO), 6.84 – 6.90 (m, 2 H, Ar), 7.20 – 7.25 (m, 2 H, Ar) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 23.2 (CH₂, C-3), 30.2 (CH₂, C-5), 30.6 (CH₂, C-4), 36.7 (CH, C-1), 47.7 (CH, C-2), 55.2 (CH₃, MeO), 113.9 (2 CH, Ar), 121.3 (C, CN), 128.8 (2 CH, Ar), 131.5 (C, Ar), 158.7 (C, Ar) ppm. **HRMS (ESI+)**: Ber. für C₁₃H₁₅NNaO [M + Na]⁺ 224.1051; gef.: 224.1052.

***trans*-49d:**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.69 – 1.81 (m, 1 H, 3-H), 1.84 – 1.93 (m, 2 H, 4-H, 4'-H), 1.98 – 2.09 (m, 1 H, 5-H), 2.12 – 2.30 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 2.60 – 2.69 (m, 1 H, 1-H), 3.16 – 3.26 (m, 1 H, 2-H), 3.78 (s, 3 H, MeO), 6.83 – 6.88 (m, 2 H, Ar), 7.16 – 7.21 (m, 2 H, Ar) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 24.4 (CH₂, C-4), 30.9 (CH₂, C-5), 33.6 (CH₂, C-3), 36.9 (CH, C-1), 50.4 (CH, C-2), 55.3 (CH₃, MeO), 114.2 (2 CH, Ar), 122.5 (C, CN), 127.9 (2 CH, Ar), 133.0 (C, Ar), 158.7 (C, Ar) ppm. **HRMS (ESI+)**: Ber. für C₁₃H₁₅NNaO [M + Na]⁺ 224.1051; gef.: 224.1053.

Experimentelle Daten für Eintrag 2.7:

***cis*-49d**: $[\alpha]_D^{20} = +97.8$ ($c = 1.0$, CHCl₃) für 96% *ee* (*S,R*).

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler HPLC an einer Phenomenex Lux 5u Amylose-2 Säule bestimmt: Laufmittel: Hexan/Isopropanol – 9:1, Fließgeschwindigkeit: 0.5 mL/min.

Retentionszeiten: Racemisches Gemisch *rac-cis*-49d: $t_R = 29.78$ min, $t_R = 35.85$ min.
 Produkt *cis*-49d: $t_R = 29.30$ min (Hauptkomponente, *S,R*),
 $t_R = 35.92$ min (Nebenkomponekte, *R,S*).

trans-**49d**: $[\alpha]_D^{20} = -104.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3) für 66% *ee* (*R,R*).

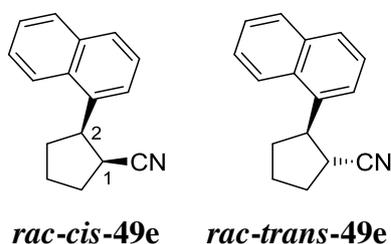
Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler HPLC an einer Phenomenex Lux 5u Amylose-2 Säule bestimmt: Laufmittel: Hexan/Isopropanol – 9:1, Fließgeschwindigkeit: 0.5 mL/min.

Retentionszeiten: Racemisches Gemisch *rac-trans*-**49d**: $t_R = 25.98$ min, $t_R = 33.82$ min.
 Produkt *trans*-**49d**: $t_R = 25.98$ min (Nebenkomponente, *S,S*),
 $t_R = 32.88$ min (Hauptkomponente, *R,R*).

Heck-artiges Nebenprodukt **130**:

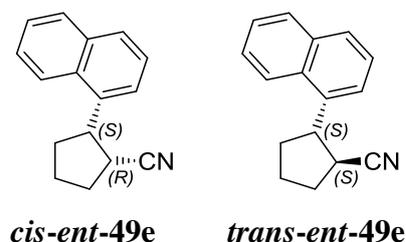
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.99 - 2.09$ (m, 2 H, 4-H, 4'-H), 2.75 – 2.82 (m, 2 H, 3-H, 3'-H)*, 2.85 – 2.93 (m, 2 H, 5-H, 5'-H)*, 3.82 (s, 3 H, MeO), 6.87 – 6.94 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 7.66 – 7.75 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.4$ (CH_2 , C-4), 36.1, 36.3 (2 CH_2 , C-3, C-5), 55.3 (CH_3 , MeO), 103.9 (C, C-1), 113.9 (2 CH, C-3'', C-5''), 118.6 (C, CN), 126.3 (C, C-1''), 128.7 (2 CH, C-2'', C-6''), 157.3 (C, C-2), 160.6 (C, C-4'') ppm. * Zuordnung austauschbar. **HRMS (ESI+)**: Ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NNaO}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 222.0895; gef.: 222.0895.

cis- und *trans*-2-(1-Naphthyl)cyclopentan-1-carbonitril

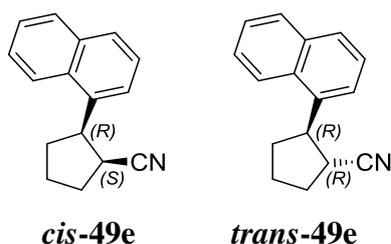


Eintrag 1.6: Die Durchführung erfolgte mit 1-Naphthylboronsäure (**33e**, 277 mg, 1.6 mmol) und ohne den Zusatz von Base. Die säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 10 x 3.5 cm, PE/EtOAc 30:1→10:1) lieferte die Additionsprodukte *rac-cis*-**49e** und *rac-trans*-**49e** als Diastereomergemisch in Form eines gelben Sirups (110 mg,

0.5 mmol, 46 %, *cis/trans* 83:17). Für die Charakterisierung wurde eine angereicherte Fraktion von *rac-cis-49c* (74 mg, 0.3 mmol, 31 %, *cis/trans* 98:2) als gelber Sirup isoliert (Kieselgel, 12 x 3.5 cm, PE/EtOAc 30:1→10:1), welcher bei 5 °C erstarrt.



Eintrag 2.8: Die Durchführung erfolgte mit 1-Naphthylboronsäure (**33e**, 461 mg, 2.7 mmol), einer wässrigen KOH-Lösung ($c = 2.1$ mol/L, 1.0 Äq.) und (*R,R*)-Ph-bod (**21**) als Liganden. Die säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 10 x 3.5 cm, PE/EtOAc 30:1→10:1) lieferte die Additionsprodukte *cis-ent-49e* und *trans-ent-49e* als Diastereomergemisch in Form eines blassgelben Sirups (217 mg, 1.0 mmol, 91 %, *cis/trans* 74:26). Für die Charakterisierung wurde eine angereicherte Fraktion von *cis-ent-49c* als gelber Sirup (119 mg, 0.5 mmol, 50 %, *cis/trans* 96:4) isoliert (Kieselgel, 12 x 3.5 cm, PE/EtOAc 40:1→10:1), welcher bei 5 °C erstarrt.



Eintrag 3.2: Die Durchführung erfolgte mit 1-Naphthylboronsäure (**33e**, 693 mg, 4.0 mmol). Die säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 15 x 3.5 cm, PE/EtOAc 30:1→10:1) lieferte die Additionsprodukte *cis-49e* und *trans-49e* als Diastereomergemisch in Form eines gelben Sirups (322 mg, 1.5 mmol, 90 %, *cis/trans* 72:28). Für die Charakterisierung wurden reine Fraktionen von *cis-49e* als gelblicher Feststoff (35 mg, 0.2 mmol, 10 %) und *trans-49e* als blassgelber Sirup (56 mg, 0.3 mmol, 16 %) isoliert (Kieselgel, 20 x 3.5 cm, PE/EtOAc 40:1→10:1).

Das *cis/trans*-Verhältnis von **49e** wurde anhand des ^1H -NMR-Spektrums des Diastereomergemisches durch Integration der 1-H-Signale von *cis*-**49e** (3.41 – 3.49 ppm) und *trans*-**49e** (3.03 – 3.11 ppm) bestimmt.

cis-**49e**:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.82 – 1.95 (m, 1 H, 4-H), 2.09 – 2.20 (m, 2 H, 3-H, 4'-H), 2.21 – 2.46 (m, 3 H, 3'-H, 5-H, 5'-H), 3.41 – 3.49 (m, 1 H, 1-H), 3.95 – 4.05 (m, 1 H, 2-H), 7.45 – 7.57 (m, 3 H, Ar), 7.58 – 7.64 (m, 1 H, Ar), 7.76 – 7.82 (m, 1 H, Ar), 7.85 – 7.91 (m, 1 H, Ar), 7.93 – 7.98 (m, 1 H, Ar) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 23.1 (CH_2 , C-4), 29.5 (CH_2 , C-3), 30.8 (CH_2 , C-5), 35.9 (CH, C-1), 44.0 (CH, C-2), 121.0 (C, CN), 122.4 (CH, Ar), 124.1 (CH, Ar), 125.48 (CH, Ar), 125.51 (CH, Ar), 126.2 (CH, Ar), 128.0 (CH, Ar), 129.2 (CH, Ar), 131.9 (C, Ar), 133.9 (C, Ar), 134.4 (C, Ar) ppm. **HRMS (ESI+)**: Ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 244.1102; gef.: 244.1101.

trans-**49e**:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.80 – 1.91 (m, 1 H, 3-H), 1.92 – 2.10 (m, 2 H, 4-H, 4'-H), 2.10 – 2.21 (m, 1 H, 5-H), 2.28 – 2.38 (m, 1 H, 5'-H), 2.38 – 2.48 (m, 1 H, 3'-H), 3.03 – 3.11 (m, 1 H, 1-H), 4.12 – 4.21 (m, 1 H, 2-H), 7.33 – 7.37 (m, 1 H, Ar), 7.41 – 7.47 (m, 1 H, Ar), 7.47 – 7.58 (m, 2 H, Ar), 7.73 – 7.79 (m, 1 H, Ar), 7.83 – 7.90 (m, 1 H, Ar), 8.09 – 8.15 (m, 1 H, Ar) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 24.5 (CH_2 , C-4), 31.0 (CH_2 , C-5), 33.7 (CH_2 , C-3), 35.0 (CH, C-1), 46.1 (CH, C-2), 122.3 (CH, Ar), 122.5 (C, CN), 123.2 (CH, Ar), 125.4 (CH, Ar), 125.8 (CH, Ar), 126.3 (CH, Ar), 127.7 (CH, Ar), 129.0 (CH, Ar), 131.7 (C, Ar), 134.0 (C, Ar), 137.4 (C, Ar) ppm. **HRMS (ESI+)**: Ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 244.1102; gef.: 244.1101.

Experimentelle Daten für Eintrag 2.8:

cis-ent-49e: 52% *ee* (*R,S*).

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler HPLC an einer Daicel Chiralcel OJ Säule bestimmt: Laufmittel: Hexan/Isopropanol – 9:1, Fließgeschwindigkeit: 1.0 mL/min.

Retentionszeiten: Racemisches Gemisch *rac-cis-49e*: $t_R = 14.21$ min, $t_R = 17.51$ min.
Produkt *cis-ent-49e*: $t_R = 13.63$ min (Hauptkomponente, *R,S*),
 $t_R = 16.95$ min (Nebenkomponekte, *S,R*).

Experimentelle Daten für Eintrag 3.3:

cis-49e: $[\alpha]_D^{20} = +143.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3) für 64% *ee* (*S,R*).

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler HPLC an einer Phenomenex Lux 5u Amylose-2 Säule bestimmt: Laufmittel: Hexan/Isopropanol – 100:1, Fließgeschwindigkeit: 1.0 mL/min.

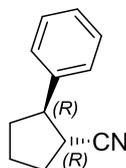
Retentionszeiten: Racemisches Gemisch *rac-cis-49e*: $t_R = 35.30$ min, $t_R = 42.72$ min.
Produkt *cis-49e*: $t_R = 34.37$ min (Hauptkomponente, *S,R*),
 $t_R = 42.62$ min (Nebenkomponekte, *R,S*).

trans-49e: $[\alpha]_D^{20} = +21.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3) für 24% *ee* (*R,R*).

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler HPLC an einer Phenomenex Lux 5u Amylose-2 Säule bestimmt: Laufmittel: Hexan/Isopropanol – 100:1, Fließgeschwindigkeit: 1.0 mL/min.

Retentionszeiten: Racemisches Gemisch *rac-trans-49e*: $t_R = 31.02$ min, $t_R = 35.30$ min.
Produkt *trans-49e*: $t_R = 32.32$ min (Hauptkomponente, *R,R*),
 $t_R = 36.10$ min (Hauptkomponente, *S,S*).

5.4 Basische Epimerisierung von *cis*-49a zu *trans*-49a



***trans*-49a**

Unter Schlenkbedingungen wurde Natrium (40 mg, 1.8 mmol, 6.0 Äq.) in wasserfreiem Methanol (2.0 mL) gelöst. Anschließend wurde *cis*-49a (50 mg, 0.3 mmol, 1.0 Äq., 90% *ee*) zugegeben und die Reaktionsmischung für 20 h bei 80 °C gerührt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc 6:1) wurde eine gesättigte wässrige NH₄Cl-Lsg. (3 mL) und EtOAc (3 mL) hinzugegeben und wässrige Phase mit EtOAc (3x5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, 6 x 3.5 cm, PE/EtOAc 30:1) wurden *trans*-49a als Hauptprodukt und *cis*-49a als Nebenprodukt in Form eines farblosen Öls (36 mg, 0.2 mmol, 72 %, *cis/trans* 19:81) isoliert. Für die Charakterisierung wurde eine reine Fraktion von *trans*-49a als farbloses Öl (23 mg, 0.1 mmol, 46 %) isoliert (Kieselgel, 20 x 3.5 cm, PE/EtOAc 40:1→10:1), welches bei 5 °C erstarrt.

Experimentelle Daten für *trans*-49a:

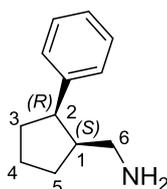
$[\alpha]_D^{20} = -105.2$ ($c = 1.0$, CHCl₃) für 90% *ee* (*R,R*).

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler HPLC an einer Daicel Chiralcel OJ Säule bestimmt: Laufmittel: Hexan/Isopropanol – 9:1, Fließgeschwindigkeit: 1.0 mL/min.

Retentionszeiten: Racemisches Gemisch *rac-trans*-49: $t_R = 8.93$ min, $t_R = 12.03$ min.
 Produkt *trans*-49: $t_R = 8.40$ min (Hauptkomponente, *R,R*),
 $t_R = 12.13$ min (Nebenkomponente, *S,S*).

5.5 Bestimmung der absoluten Konfiguration von *cis*-49a

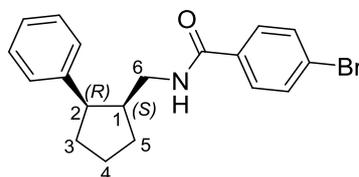
(1*S*,2*R*)-2-Phenylcyclopentan-1-methanamin



65

Unter Schlenkbedingungen wurde LiAlH_4 (598 mg, 15.8 mmol, 2.7 Äq.) in wasserfreiem Diethylether (50 mL) vorgelegt. 1,4-Addukt *cis*-49a (1.0 g, 5.8 mmol, 1.0 Äq., 96% *ee*) in wasserfreiem Diethylether (300 mL) wurde langsam zugegeben. Nach der Zugabe wurde die Reaktionsmischung für 2 h bei 23 °C gerührt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc 6:1) wurde eine gesättigte wässrige Na_2SO_4 -Lsg. (50 mL) hinzugegeben und die Suspension filtriert. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3x50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit H_2O (1x200 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und die Zielverbindung **65** ohne weitere Aufreinigung als gelbes Öl (1.0 g, 5.8 mmol, 99 %) erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +46.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.76 - 1.00$ (bs, 2 H, NH_2), 1.44 – 1.56 (m, 1 H, 5-H), 1.63 – 1.76 (m, 1 H, 4-H), 1.81 – 1.95 (m, 3 H, 3-H, 4'-H, 5'-H), 1.99 – 2.08 (m, 1 H, 3'-H), 2.12 – 2.26 (m, 2 H, 1-H, 6-H), 2.30 – 2.39 (m, 1 H, 6'-H), 3.17 – 3.29 (m, 1 H, 2-H), 7.13 – 7.19 (m, 3 H, Ar), 7.23 – 7.29 (m, 2 H, Ar) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.9$ (CH_2 , C-4), 29.6 (CH_2 , C-5), 31.0 (CH_2 , C-3), 43.6 (CH_2 , C-6), 47.7, 47.8 (2 CH, C-1, C-2), 125.9 (CH, Ar), 128.1 (2 CH, Ar), 128.3 (2 CH, Ar), 143.1 (C, Ar) ppm. **HRMS (ESI+)**: Ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 176.1439; gef.: 176.1438.

***para*-Brom- $\{N$ - $[(1S,2R)$ -2-phenylcyclopentyl]methyl}benzamid****67**

Unter Schlenkbedingungen wurde Amin **65** (60 mg, 0.3 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem THF (4.0 mL) gelöst und mit Et₃N (119 μ L, 0.9 mmol, 2.5 Äq.) versetzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf 0 °C gekühlt. Danach wurde 4-Brombenzoylchlorid (**66**, 79 mg, 0.4 mmol, 1.05 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur gebracht. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc 1:1) wurden CH₂Cl₂ (8 mL) und H₂O (8 mL) hinzugegeben und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (2x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Zielverbindung **67** wurde durch eine säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 15 x 3.5 cm, PE/EtOAc 6:1) als farbloser Feststoff (123 mg, 0.3 mmol, quant.) isoliert. Von dieser Verbindung (**67**) wurden Einkristalle für die Kristallstrukturanalyse gezüchtet. Die Kristallzüchtung erfolgte nach der Flüssigkeits-Diffusions-Methode (CH₂Cl₂/Hexan 1:5).

$[\alpha]_D^{20} = -27.5$ ($c = 1.0$, CHCl₃). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.45 - 1.57$ (m, 1 H, 5-H), 1.62 – 1.77 (m, 1 H, 4-H), 1.85 – 2.09 (m, 4 H, 3-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 2.41 – 2.53 (m, 1 H, 1-H), 2.99 (ddd, $J_{6,6'} = -13.5$ Hz, $J = 8.6$ Hz, 4.4 Hz, 1 H, 6-H), 3.23 – 3.32 (m, 1 H, 2-H), 3.39 (ddd, $J_{6,6'} = -13.5$ Hz, $J = 7.4$ Hz, 5.9 Hz, 1 H, 6'-H), 5.37 (bs, 1 H, NH), 7.18 – 7.36 (m, 7 H, Ar), 7.41 – 7.47 (m, 2 H, Ar) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 23.9$ (CH₂, C-4), 30.1, 30.2 (2 CH₂, C-3, C-5), 41.6 (CH₂, C-6), 44.0 (CH, C-1), 48.0 (CH, C-2), 125.8 (C, Ar), 126.5 (CH, Ar), 128.3 (4 CH, Ar), 128.8 (2 CH, Ar), 131.5 (2 CH, Ar), 133.3 (C, Ar), 142.7 (C, Ar), 165.7 (C, CO) ppm. **HRMS (ESI+)**: Ber. für C₁₉H₂₁BrNO [M + H]⁺ 358.0807; gef.: 358.0800.

Kristallstrukturanalyse von 67:⁶⁵

C₁₉H₂₀BrNO; Kristallform: farbloses Plättchen; Molekulargewicht = 358.27 g/mol; Kristallsystem: monoklin; Raumgruppe: *P* 1 2₁ 1; *a* = 5.2250(4) Å, *b* = 13.4400(11) Å, *c* = 11.8487(10) Å, $\alpha = 90.000^\circ$, $\beta = 90.133(2)^\circ$, $\gamma = 90.000^\circ$; *V* = 832.06(12) Å³; *Z* = 2; $\rho_{\text{ber}} = 1.430 \text{ g/cm}^3$; $\mu = 2.472 \text{ mm}^{-1}$; Kristallgröße 0.60 x 0.55 x 0.20 mm; *F*(000) = 368; Bruker Smart X2S Diffraktometer; *T* = 200 K; Mo-K α Strahlung $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$; $2.29 \leq \theta \leq 25.06^\circ$; gemessene Reflexe 15539 ($-6 \leq h \leq 6$, $-16 \leq k \leq 16$, $-14 \leq l \leq 14$); Reflexe/Parameter/Restraints 2948/199/1; Strukturlösung und Verfeinerung mit SHELXL-2014/7 (Sheldrick, 2014),⁶⁴ Verfeinerungsmethode Full-matrix-least-square, multi-scan Absorptionskorrektur (SADABS), Goodness-of-Fit (*F*²) = 1.087, *R* = 0.0464 [*I* > 2 σ (*I*)], *wR* = 0.1215 (all data), größtes Differenzdichtemaximum und -minimum 0.572 und -0.342 eÅ⁻³; Parameter der absoluten Struktur 0.001(15).

5.6 Rh(I)-katalysierte 1,4-Addition an 1-Cyclopentencarbonsäuremethylester**Allgemeine Arbeitsvorschrift der 1,4-Addition von Arylboronsäuren an 1-Cyclopentencarbonsäuremethylester (AAV 6)**

In einer Glovebox wurde [Rh(cod)OH]₂ (9.0 mg, 20 μ mol, 2.5 mol%) in einen ausgeheizten Schlenkkolben eingewogen und unter Schlenkbedingungen in entgastem 1,4-Dioxan (3.0 mL) für 15 min bei 30 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend mit entgastem H₂O (0.5 mL) oder einer entgasten wässrigen KOH-Lösung (*c* = 0.8 mol/L, 0.5 mL, 0.54 mmol entspricht 0.5 Äq. KOH) versetzt und für weitere 15 min bei 30 °C gerührt. Danach wurden 1-Cyclopentencarbonsäuremethylester (**69**, 100 mg, 0.8 mmol, 1.0 Äq.) und die jeweilige Arylboronsäure (**33a**, **33b**, **33c**, **33e**, 1.5 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung für 5 h auf 60 °C erhitzt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc 8:1) wurde eine gesättigte wässrige NaHCO₃-Lsg. (5 mL) hinzugefügt und die wässrige Phase mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (1x20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch eine

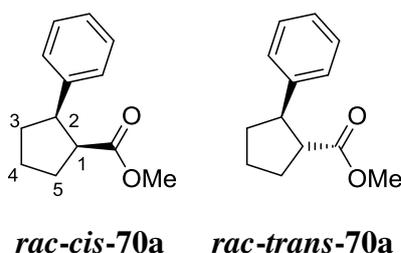
säulenchromatographische Reinigung wurden die entsprechenden 1,4-Additionsprodukte als *cis/trans*-Gemische isoliert (Tab. 14).

Tabelle 14: 1,4-Addition von Arylboronsäuren an 1-Cyclopentencarbonsäuremethylester (AAV 6).

Eintrag	Base	ArB(OH) ₂	Produkt	Ausb. [%] ^a	<i>cis/trans</i> ^b
6.1	KOH	33a	<i>rac-70a</i>	85	15:85
6.2	-	33a	<i>rac-70a</i>	94	15:85
6.3	KOH	33b	<i>rac-70b</i>	56	12:88
6.4	KOH	33c	<i>rac-70c</i>	40	32:68
6.5	KOH	33e	<i>rac-70e</i>	65	41:59

^aAusbeute für Diastereomergemisch. ^bDiastereomerenverhältnis (¹H-NMR).

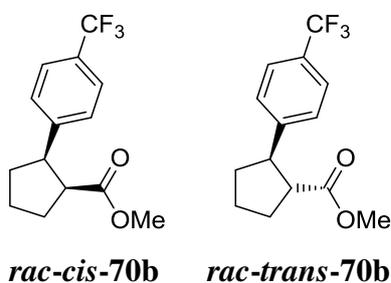
cis- und *trans*-2-Phenylcyclopentan-1-carbonsäuremethylester⁶⁹



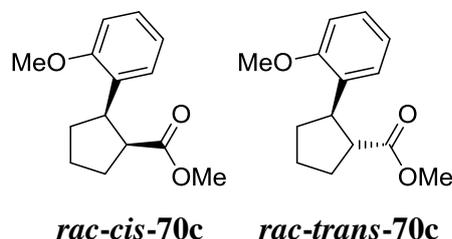
Eintrag 6.1: Die Durchführung erfolgte mit Phenylboronsäure (**33a**, 145 mg, 1.2 mmol) und einer wässrigen KOH-Lösung ($c = 0.8 \text{ mol/L}$, 0.5 Äq.). Die säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 15 x 3.5 cm, PE/EtOAc 30:1) lieferte die Additionsprodukte *rac-cis-70a* und *rac-trans-70a* als Diastereomergemisch in Form eines blassgelben Öls (137 mg, 0.7 mmol, 85 %, *cis/trans* 15:85).

Eintrag 6.2: Die Durchführung erfolgte mit Phenylboronsäure (**33a**, 145 mg, 1.2 mmol) und ohne den Zusatz von Base. Die säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 10 x 3.5 cm, PE/EtOAc 30:1) lieferte die Additionsprodukte *rac-cis-70a* und *rac-trans-70a* als Diastereomergemisch in Form eines gelben Öls (152 mg, 0.7 mmol, 94 %, *cis/trans* 15:85).

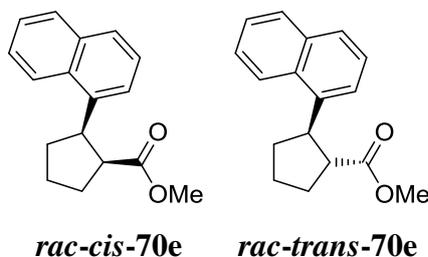
cis- und *trans*-2-[*para*-(Trifluormethyl)phenyl]cyclopentan-1-carbonsäuremethylester⁶⁸



Eintrag 6.3: Die Durchführung erfolgte mit *para*-(Trifluormethyl)phenylboronsäure (**33b**, 226 mg, 1.2 mmol) und einer wässrigen KOH-Lösung ($c = 0.8$ mol/L, 0.5 Äq.). Die säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 15 x 3.5 cm, PE/EtOAc 30:1→10:1) lieferte die Additionsprodukte *rac-cis-70b* und *rac-trans-70b* als Diastereomergemisch in Form eines gelben Öls (121 mg, 0.4 mmol, 56 %, *cis/trans* 12:88).

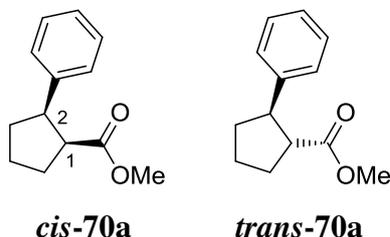
***cis*- und *trans*-2-(*ortho*-Methoxyphenyl)cyclopentan-1-carbonsäuremethylester⁶⁸**

Eintrag 6.4: Die Durchführung erfolgte mit *ortho*-Methoxyphenylboronsäure (**33c**, 181 mg, 1.2 mmol) und einer wässrigen KOH-Lösung ($c = 0.8$ mol/L, 0.5 Äq.). Die säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 15 x 3.5 cm, PE/EtOAc 30:1→10:1) lieferte die Additionsprodukte *rac-cis-70c* und *rac-trans-70c* als Diastereomergemisch in Form eines blassgelben Öls (74 mg, 0.3 mmol, 40 %, *cis/trans* 32:68).

***cis*- und *trans*-2-(1-Naphthyl)cyclopentan-1-carbonsäuremethylester⁶⁸**

Eintrag 6.5: Die Durchführung erfolgte mit 1-Naphthylboronsäure (**33e**, 204 mg, 1.2 mmol) und einer wässrigen KOH-Lösung ($c = 0.8$ mol/L, 0.5 Äq.). Die säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 15 x 3.5 cm, PE/EtOAc 30:1→10:1) lieferte die Additionsprodukte *rac-cis-70e* und *rac-trans-70e* als Diastereomergemisch in Form eines farblosen Öls (131 mg, 0.5 mmol, 65 %, *cis/trans* 41:59).

Asymmetrische 1,4-Addition von Phenylboronsäure an 1-Cyclopentencarbonsäure methylester



In einer Glovebox wurden $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$ (7.7 mg, 20 μmol , 2.5 mol%) und der chirale Ligand (*S,S*)-Ph-bod (*ent-21*, 11.3 mg, 44 μmol , 5.5 mol%) in einen ausgeheizten Schlenkkolben eingewogen und unter Schlenkbedingungen in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3.0 mL) für 15 min bei 30 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend mit einer frisch entgasteten wässrigen KOH-Lösung ($c = 0.8 \text{ mol/L}$, 0.5 mL, 0.5 mmol entspricht 0.5 Äq. KOH) versetzt und für weitere 15 min bei 30 °C gerührt. Danach wurden 1-Cyclopentencarbonsäuremethylester (**69**, 100 mg, 793 μmol , 1.0 Äq.) und Phenylboronsäure (**33a**, 241 mg, 2.0 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung für 3 h auf 60 °C erhitzt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc 8:1) wurde eine gesättigte wässrige NaHCO_3 -Lsg. (5 mL) hinzugefügt und die wässrige Phase mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H_2O (1x20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und die Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch eine säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 12 x 3.5 cm, PE/EtOAc 30:1) wurden die 1,4-Additionsprodukte *cis-70a* und *trans-70a* als Diastereomergemisch in Form eines gelben Öls (148 mg, 0.7 mmol, 91 %, *cis/trans* 31:69) isoliert. Es wurde eine weitere säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 20 x 3.5 cm, PE/EtOAc 40:1→30:1) durchgeführt, um die Diastereomere zu trennen. Dabei wurden zwei Fraktionen isoliert, die jedoch *cis-70a* und *trans-70a* wieder als Diastereomergemische in Form eines blassgelben (100 mg, 0.5 mmol, 62 %, *cis/trans* 35:65) und gelben Öls (48 mg, 0.2 mmol, 30 %, *cis/trans* 29:71) lieferten. Die gemessenen NMR-Spektren entsprechen bis auf die Zuordnung der 1-H- und 2-H-Signale der Literatur.⁶⁹

Das *cis/trans*-Verhältnis von **70a** wurde anhand des ^1H -NMR-Spektrums des Diastereomergemisches durch Integration der 1-H-Signale von *cis-70a* (3.10 – 3.18 ppm) und *trans-70a* (2.77 – 2.88 ppm) bestimmt. Die *cis/trans*-Verhältnisse von *rac-70b*, *rac-70c* und *rac-70e* wurden analog durch Integration der 1-H- bzw. 2-H-Signale bestimmt.⁶⁸

cis-70a und *trans-70a*:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.65 – 2.22 (m, 6 H *cis*, 6 H *trans*, 3-H, 3'-H, 4-H, 4'-H, 5-H, 5'-H *cis*, 3-H, 3'-H, 4-H, 4'-H, 5-H, 5'-H *trans*), 2.77 – 2.88 (m, 1 H *trans*, 1-H *trans*), 3.10 – 3.18 (m, 1 H *cis*, 1-H *cis*), 3.21 (s, 3 H *cis*, CO_2CH_3 *cis*), 3.28 – 3.44 (m, 1 H *cis*, 1 H *trans*, 2-H *cis*, 2-H *trans*), 3.59 (s, 3 H *trans*, CO_2CH_3 *trans*), 7.13 – 7.31 (m, 5 H *cis*, 5 H *trans*, Ar *cis*, Ar *trans*) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 24.8 (CH_2 , *cis*), 25.1 (CH_2 , C-4 *trans*), 28.5 (CH_2 , *cis*), 30.9 (CH_2 , C-5 *trans*), 31.2 (CH_2 , *cis*), 35.1 (CH_2 , C-3 *trans*), 49.2 (CH, C-2 *cis*), 49.7 (CH, C-2 *trans*), 49.8 (CH, C-1 *cis*), 50.9 (CH_3 , CO_2CH_3 *cis*), 51.6 (CH_3 , CO_2CH_3 *trans*), 51.9 (CH, C-1 *trans*), 126.3 (CH, Ar *trans*), 126.4 (CH, Ar *cis*), 127.1 (2 CH, Ar *trans*), 127.8 (2 CH, Ar *cis*), 128.0 (2 CH, Ar *cis*), 128.4 (2 CH, Ar *trans*), 141.6 (C, Ar *cis*), 143.9 (C, Ar *trans*), 175.1 (C, CO_2CH_3 *cis*), 176.3 (C, CO_2CH_3 *trans*) ppm. HRMS (ESI+): Ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 227.1048; gef.: 227.1048. Die absolute Konfiguration wurde in Analogie zu **49a** zugeordnet.

Experimentelle Daten für das Gemisch aus *cis-70a* und *trans-70a*:

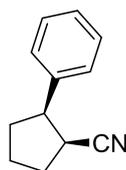
cis-70a: 90% *ee* (*S,R*), *trans-70a*: 52% *ee* (*R,R*).

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler Gaschromatographie bestimmt: Starttemperatur: 50 °C, Heizrate: 2.0 °C/min, ab 100 °C Heizrate: 0.5 °C/min.

Retentionszeiten:	Racemisches Gemisch <i>rac-cis-70a</i> : $t_{\text{R}} = 63.64$ min, $t_{\text{R}} = 64.96$ min, <i>rac-trans-70a</i> : $t_{\text{R}} = 60.41$ min, $t_{\text{R}} = 62.06$ min.
	Produkt <i>cis-70a</i> : $t_{\text{R}} = 63.58$ min (Hauptkomponente, <i>S,R</i>), $t_{\text{R}} = 64.98$ min (Nebenkomponekte, <i>R,S</i>) und
	<i>trans-70a</i> : $t_{\text{R}} = 60.43$ min (Nebenkomponekte, <i>S,S</i>), $t_{\text{R}} = 62.05$ min (Hauptkomponente, <i>R,R</i>).

5.7 Synthese des tricyclischen Amins **73** – Formale Synthese von Vabicaserin

1,4-Addition von Phenylboronsäure an 1-Cyclopentencarbonitril bei vergrößerter Ansatzmenge



rac-cis-49a

In einer Glovebox wurde $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$ (73.0 mg, 160 μmol , 2.5 mol%) in einen ausgeheizten Schlenkcolben eingewogen und unter Schlenkbedingungen in entgastem 1,4-Dioxan (18.0 mL) für 15 min bei 30 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend mit entgastem H_2O (3.0 mL) oder mit entgastem H_2O (3.0 mL) und PMP (579 μL , 3.2 mmol, 0.5 Äq.) versetzt und für weitere 15 min bei 30 °C gerührt. Danach wurden 1-Cyclopentencarbonitril (**48**, 600 mg, 6.4 mmol, 1.0 Äq.) und Phenylboronsäure (**33a**, 1.2 g, 9.6 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung für 3 h auf 60 °C erhitzt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc 6:1) wurde eine gesättigte wässrige NaHCO_3 -Lsg. (20 mL) hinzugefügt und die wässrige Phase mit Diethylether (3x20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H_2O (1x40 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und die Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch eine säulenchromatographische Reinigung wurde das 1,4-Additionsprodukt *rac-49a* als *cis/trans*-Gemisch isoliert (Tab. 15).

Tabelle 15: 1,4-Addition von Phenylboronsäure an 1-Cyclopentencarbonitril (**48**).

Eintrag	PMP	Produkt	Ausb. [%] ^b	<i>cis/trans</i> ^c
7.1 ^a	-	<i>rac-49a</i>	72	77:23
7.2	0.5 Äq.	<i>rac-49a</i>	71	74:26

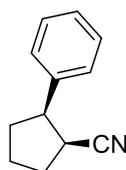
^aNach 2 h erneut $\text{PhB}(\text{OH})_2$ (0.5 Äq.) zugegeben. ^bAusbeute für Diastereomergemisch.

^cDiastereomerenverhältnis (¹H-NMR).

Eintrag 7.1: Die säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 20 x 3.5 cm, PE/EtOAc 30:1) lieferte die Additionsprodukte *rac-cis-49a* und *rac-trans-49a* als Diastereomerenmisch in Form eines blassgelben Öls (793 mg, 4.6 mmol, 72 %, *cis/trans* 77:23). Für die formale Synthese von Vabicaserin (*rac-53*) wurde eine stark angereicherte Fraktion der Zielverbindung *rac-cis-49a* als blassgelbes Öl (547 mg, 3.2 mmol, 50 %, *cis/trans* 98:2) isoliert (Kieselgel, 20 x 3.5 cm, PE/EtOAc 50:1→30:1).

Eintrag 7.2: Die Durchführung erfolgte mit PMP (0.5 Äq.). Die säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 20 x 3.5 cm, PE/EtOAc 30:1) lieferte die Additionsprodukte *rac-cis-49a* und *rac-trans-49a* als Diastereomerenmisch in Form eines blassgelben Öls (786 mg, 4.6 mmol, 71 %, *cis/trans* 74:26). Für die formale Synthese von Vabicaserin (*rac-53*) wurde eine angereicherte Fraktion der Zielverbindung *rac-cis-49a* als blassgelbes Öl (590 mg, 3.4 mmol, 53 %, *cis/trans* 96:4) isoliert (Kieselgel, 22 x 3.5 cm, PE/EtOAc 40:1→30:1).

Asymmetrischen 1,4-Addition von Phenylboronsäure an 1-Cyclopentencarbonitril im Gramm-Maßstab



cis-49a

In einer Glovebox wurden $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$ (104 mg, 268 μmol , 2.5 mol%) und der chirale Ligand (*S,S*)-Ph-bod (*ent-21*, 152 mg, 589 μmol , 5.5 mol%) in einen ausgeheizten Schlenkkolben eingewogen und unter Schlenkbedingungen in frisch entgastem 1,4-Dioxan (30.0 mL) für 15 min bei 30 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend mit frisch entgastem H_2O (5.0 mL) und PMP (968 μL , 5.4 mmol, 0.5 Äq.) versetzt und für weitere 15 min bei 30 °C gerührt. Danach wurden 1-Cyclopentencarbonitril (**48**, 1.0 g, 10.7 mmol, 1.0 Äq.) und Phenylboronsäure (**33a**, 3.3 g, 26.8 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben

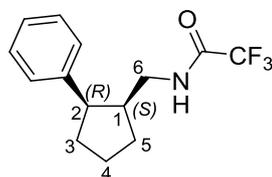
und die Reaktionsmischung für 3 h auf 60 °C erhitzt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc 6:1) wurde eine gesättigte wässrige NaHCO₃-Lsg. (30 mL) hinzugefügt und die wässrige Phase mit Diethylether (3x30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (1x50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch eine säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 20 x 3.5 cm, PE/EtOAc 30:1) wurden die 1,4-Additionsprodukte *cis*-**49a** und *trans*-**49a** als Diastereomerenmischung in Form eines blassgelben Öls (1.6 g, 9.5 mmol, 89 %, *cis/trans* 87:13) isoliert. Für die formale Synthese von Vabicaserin (*ent*-**53**) wurde eine reine Fraktion der Zielverbindung *cis*-**49a** als blassgelbes Öl (1.1 g, 6.2 mmol, 58 %) isoliert (Kieselgel, 25 x 3.5 cm, PE/EtOAc 40:1→30:1). Die analytischen Daten stimmen mit *cis*-**49a** aus Abschnitt 5.3 überein.

Experimentelle Daten für *cis*-**49a**:

cis-**49a**: 96% *ee* (*S,R*).

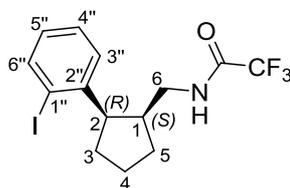
Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler Gaschromatographie bestimmt: Starttemperatur: 50 °C, Heizrate: 2.0 °C/min, ab 100 °C Heizrate: 0.5 °C/min.

Retentionszeiten: Racemisches Gemisch *rac-cis*-**49a**: $t_R = 82.39$ min, $t_R = 83.67$ min.
Produkt *cis*-**49a**: $t_R = 82.52$ min (Hauptkomponente, *S,R*),
 $t_R = 83.94$ min (Nebenkomponente, *R,S*).

2,2,2-Trifluor-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-phenylcyclopentyl]methyl}acetamid**75**

Unter Schlenkbedingungen wurden Amin **65** (900 mg, 5.1 mmol, 1.0 Äq.) und Pyridin (1.2 mL, 15.3 mmol, 3.0 Äq.) in wasserfreiem CH₂Cl₂ (18 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Danach wurde Trifluoressigsäureanhydrid (1.4 mL, 10.2 mmol, 2.0 Äq.) tropfenweise zugegeben, die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur gebracht und über Nacht gerührt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc 6:1) wurde H₂O (10 mL) hinzugegeben und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (2x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (1x10 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Zielverbindung **75** wurde durch eine säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 15 x 3.5 cm, PE/EtOAc 30:1→10:1) als blassgelbes Öl (1.4 g, 5.0 mmol, 97 %) isoliert.

$[\alpha]_D^{20} = +9.9$ ($c = 1.0$, CHCl₃). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.40 - 1.51$ (m, 1 H, 5-H), 1.63 – 1.78 (m, 1 H, 4-H), 1.86 – 2.12 (m, 4 H, 3-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 2.34 – 2.49 (m, 1 H, 1-H), 2.89 (ddd, $J_{6,6'} = 13.6$ Hz, $J = 8.1$ Hz, 4.7 Hz, 1 H, 6-H), 3.20 (dt, $J_{6,6'} = 13.6$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 1 H, 6'-H), 3.24 – 3.32 (m, 1 H, 2-H), 5.57 (bs, 1 H, NH), 7.18 – 7.26 (m, 3 H, Ar), 7.27 – 7.36 (m, 2 H, Ar) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 23.9$ (CH₂, C-4), 29.9, 30.2 (2 CH₂, C-3, C-5), 41.5 (CH₂, C-6), 43.3 (CH, C-1), 47.6 (CH, C-2), 115.6 (q, C, CF₃), 126.8 (CH, Ar), 128.0 (2 CH, Ar), 128.8 (2 CH, Ar), 141.8 (C, Ar), 156.7 (q, C, CO) ppm. **HRMS (ESI+)**: Ber. für C₁₄H₁₆F₃NNaO [M + Na]⁺ 294.1082; gef.: 294.1086.

2,2,2-Trifluor- $\{N-[(1S,2R)-2-(ortho\text{-iodphenyl})cyclopentyl]methyl\}$ acetamid
*ortho-77*

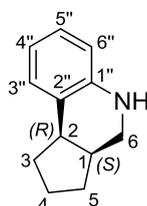
Unter Schlenkbedingungen wurde Amid **75** (1.2 g, 4.4 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (500 mL) gelöst. Anschließend wurde NIS (1.1 g, 4.8 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Danach wurde eine Lösung aus Trifluoressigsäure (66 mL) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (50 mL) langsam hinzugefügt. Es folgte die Zugabe von $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2.4 mL, 17.6 mmol, 4.0 Äq.) und danach wurde die resultierende Reaktionsmischung für 3 h bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc 6:1) wurde kaltes H_2O (240 mL) zugegeben und die organische Phase nacheinander mit H_2O (2x300 mL), wässriger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (5 %ig, 300 mL) und wieder mit H_2O (300 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Iodid **77** wurde durch eine säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 10 x 4.5 cm, PE/EtOAc 30:1 \rightarrow 10:1) als *ortho/para*-Gemisch in Form eines blassgelben Öls (1.7 g, 4.3 mmol, 98 %, *ortho/para* 86:14) isoliert, welches bei $5\text{ }^\circ\text{C}$ erstarrt. Für die formale Synthese des Vabicaserins (*ent-53*) wurde eine reine Fraktion der Zielverbindung *ortho-77* als farbloser Feststoff (1.2 g, 3.1 mmol, 69 %) isoliert (Kieselgel, 15 x 4.5 cm, PE/EtOAc 30:1 \rightarrow 10:1).

Das *ortho/para*-Verhältnis von Iodid **77** wurde anhand des ^1H -NMR-Spektrums des *ortho/para*-Gemisches durch Integration des 2-H-Signals von *ortho-77* (3.38 – 3.49 ppm) und eines Signals (2.35 – 2.48 ppm) der *para*-Verbindung bestimmt.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +85.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.37 - 1.48$ (m, 1 H, 5-H), 1.59 – 1.73 (m, 1 H, 4-H), 1.86 – 2.12 (m, 4 H, 3-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 2.67 – 2.83 (m, 2 H, 1-H, 6-H), 3.13 – 3.22 (m, 1 H, 6'-H), 3.38 – 3.49 (m, 1 H, 2-H), 5.53 (bs, 1 H, NH), 6.90 – 6.97 (m, 1 H, 5''-H), 7.21 – 7.25 (m, 1 H, 3''-H), 7.29 – 7.35 (m, 1 H, 4''-H),

7.84 – 7.89 (m, 1 H, 6''-H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 24.1 (CH_2 , C-4), 30.0 (CH_2 , C-5), 30.5 (CH_2 , C-3), 39.6 (CH, C-1), 41.9 (CH_2 , C-6), 51.7 (CH, C-2), 102.8 (C, C-1''), 115.6 (q, C, CF_3), 127.8 (CH, C-3''), 128.58, 128.62 (2 CH, C-4'', C-5''), 140.0 (CH, C-6''), 143.7 (C, C-2''), 156.7 (q, C, CO) ppm. HRMS (ESI+): Ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{INNaO}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 420.0048; gef.: 420.0047.

(3a*S*,9b*R*)-2,3,3a,4,5,9b-Hexahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]chinolin^{70b}



73

In einer Glovebox wurde CsOAc (1.3 g, 7.0 mmol, 2.5 Äq.) in einen ausgeheizten Schlenkkolben eingewogen und unter Schlenkbedingungen in wasserfreiem DMSO (28 mL) gelöst. Anschließend wurden *ortho*-**77** (1.1 g, 2.8 mmol, 1.0 Äq.) und CuI (53 mg, 0.3 mmol, 0.1 Äq.) zugegeben und die resultierende grüne Reaktionsmischung für 18 h auf 90 °C erhitzt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc 6:1) wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur gekühlt, mit EtOAc (30 mL) verdünnt und mit H_2O (30 mL) und einer gesättigten wässrigen NaCl -Lsg. (30 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3x30 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und die Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch eine säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 15 x 4.5 cm, PE/EtOAc 20:1→10:1) wurde das tricyclische TFA-Amid **79** als beigefarbener Feststoff (386 mg, 1.4 mmol, 52 %) und eine verunreinigte Fraktion des tricyclischen Amins **73** als gelbes Öl (202 mg, 1.2 mmol, 42 %) isoliert. Die reine Fraktion des TFA-Amids **79** wurde durch Hochtemperatur-NMR-Messungen charakterisiert und anschließend unter den unten angeführten Bedingungen entschützt.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 390 K): δ = 1.33 – 1.48 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 1.49 – 1.63 (m, 1 H, 4-H), 1.63 – 1.73 (m, 1 H, 4'-H), 1.95 – 2.08 (m, 1 H, 5'-H), 2.25 – 2.34 (m, 1 H, 3'-H), 2.56 – 2.71 (m, 1 H, 1-H), 3.21 – 3.33 (m, 1 H, 2-H), 3.56 (dd, $J_{6,6'}$ = -13.3 Hz, J = 7.4 Hz, 1 H, 6-H), 3.77 (dd, $J_{6,6'}$ = -13.3 Hz, J = 5.1 Hz, 1 H, 6'-H), 7.17 – 7.30 (m, 2 H, 4''-H, 5''-H), 7.31 – 7.37 (m, 1 H, 3''-H), 7.40 – 7.48 (m, 1 H, 6''-H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, DMSO-*d*₆, 390 K): δ = 24.4 (CH₂, C-4), 29.7 (CH₂, C-5), 34.8 (CH₂, C-3), 37.9 (CH, C-1), 39.5 (CH, C-2), 48.3 (CH₂, C-6), 116.2 (q, C, CF₃), 123.2 (CH, C-6''), 125.1, 126.4 (2 CH, C-4'', C-5''), 128.8 (CH, C-3''), 135.6 (C, C-2''), 136.1 (C, C-1''), 154.5 (q, C, CO) ppm.

TFA-Amid **79** (380 mg, 1.4 mmol, 1.0 Äq.) wurde zusammen mit Methanol (13 mL) in einen ausgeheizten Schlenkkolben vorgelegt und mit einer wässrigen NaOH-Lsg. (c = 4.4 mol/L, 13 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 4 h auf 60 °C erhitzt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc 6:1) wurde Methanol unter vermindertem Druck entfernt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3x20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch eine säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 15 x 4.5 cm, PE/EtOAc 20:1→10:1) wurde das tricyclische Amin **73** als gelbes Öl (236 mg, 1.4 mmol, 97 %) isoliert.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.40 – 1.75 (m, 4 H, 3-H, 4-H, 4'-H, 5-H), 1.90 – 2.04 (m, 1 H, 5'-H), 2.10 – 2.25 (m, 1 H, 3'-H), 2.29 – 2.40 (m, 1 H, 1-H), 2.80 (dd, $J_{6,6'}$ = 11.0 Hz, J = 10.0 Hz, 1 H, 6-H), 2.93 – 3.03 (m, 1 H, 2-H), 3.11 (dd, $J_{6,6'}$ = -11.0 Hz, J = 4.9 Hz, 1 H, 6'-H), 3.84 (bs, 1 H, NH), 6.51 – 6.58 (m, 1 H, 6''-H), 6.64 – 6.71 (m, 1 H, 4''-H), 6.92 – 7.00 (m, 1 H, 5''-H), 7.04 – 7.11 (m, 1 H, 3''-H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 23.6 (CH₂, C-4), 29.4 (CH₂, C-5), 35.3 (CH₂, C-3), 36.3 (CH, C-1), 40.7 (CH, C-2), 44.5 (CH₂, C-6), 114.6 (CH, C-6''), 117.7 (CH, C-4''), 126.2 (CH, C-5''), 126.4 (C, C-2''), 129.9 (CH, C-3''), 144.8 (C, C-1'') ppm. **HRMS (ESI+)**: Ber. für C₁₂H₁₆N [M + H]⁺ 174.1283; gef.: 174.1287.

Experimentelle Daten für 73:

73: $[\alpha]_D^{20} = -3.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3) für 96% *ee* (*S,R*).

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler Gaschromatographie bestimmt: Starttemperatur: 50 °C, Heizrate: 2.0 °C/min, ab 100 °C Heizrate: 0.5 °C/min.

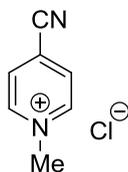
Retentionszeiten: Racemisches Gemisch *rac*-**73**: $t_R = 96.31$ min, $t_R = 106.13$ min.

Produkt **73**: $t_R = 96.07$ min (Hauptkomponente, *S,R*),

$t_R = 106.22$ min (Nebenkomponente, *R,S*).

5.8 Darstellung heterocyclischer Elektrophile für die Rh(I)-katalysierte 1,4-Addition

4-Cyano-*N*-methylpyridiniumchlorid⁸¹

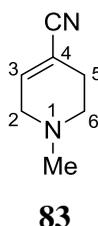


82

In einen ausgeheizten Schlenkkolben wurde 4-Cyanopyridin (10.0 g, 96.1 mmol, 1.0 Äq.) und Chloressigsäure (9.1 g, 96.1 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem Aceton (20 mL) vorgelegt und für 24 h auf 80 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch, welches nach 24 h nur als Feststoff vorlag, wurde zermahlen, mit EtOAc (3x15 mL) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Die Zielverbindung **82** wurde als farbloser bis brauner Feststoff (13.9 g, 89.7 mmol, 93 %) isoliert. Die gemessenen NMR-Spektren entsprechen der Literatur.¹⁰⁸ Ausbeute laut Literatur: 58 %.⁸¹

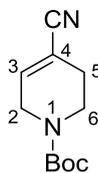
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD): $\delta = 4.53$ (s, 3 H, Me), 8.47 – 8.56 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 9.19 – 9.24 (m, 2 H, 2-H, 6-H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, MeOD): $\delta = 50.0$ (t, CH_3 , Me), 115.3 (C, CN), 127.1, 129.5 (t, C, C-4), 131.9 (2 CH, C-3, C-5), 148.4 (2 CH, C-2, C-6) ppm.

1-Methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-carbonitril⁸³



Unter Schlenkbedingungen wurde Pyridiniumsalz **82** (10.0 g, 64.7 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem Methanol (200 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde NaBH_4 (4.0 g, 106.7 mmol, 1.65 Äq.) portionsweise zugegeben und die Reaktionsmischung für 15 h bei 23 °C gerührt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 4:1) wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit H_2O (200 mL) aufgenommen. Die wässrige basische Lösung wurde mit CH_2Cl_2 (3x300 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch eine säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 10 x 6.5 cm, PE/EtOAc 4:1→0:1) wurde die Zielverbindung **83** als gelblich braunes Öl (4.9 g, 40.3 mmol, 62 %) isoliert. Die dargestellte Nummerierung von **83** entspricht nicht der IUPAC-Nomenklatur. Das gemessene $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum entspricht bis auf die Zuordnung der 2-H- und 6-H-Signale der Literatur.⁸³

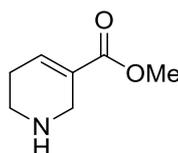
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.31 - 2.38$ (m, 5 H, Me, 5-H, 5'-H), 2.50 – 2.55 (m, 2 H, 6-H, 6'-H), 3.01 – 3.07 (m, 2 H, 2-H, 2'-H), 6.50 – 6.56 (m, 1 H, 3-H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 27.5$ (CH_2 , C-5), 45.4 (CH_3 , Me), 50.5 (CH_2 , C-6), 54.1 (CH_2 , C-2), 110.5 (C, C-4), 118.7 (C, CN), 142.1 (CH, C-3) ppm.

***tert*-Butyl-4-cyano-3,6-dihydropyridin-1(2*H*)-carboxylat¹⁰⁹****86**

Unter Schlenkbedingungen wurde tertiäres Amin **83** (2.0 g, 16.4 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem Toluol (80 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde 1-Chlorethylchlorformiat (**84**, 2.1 mL, 19.7 mmol, 1.2 Äq.) tropfenweise zugegeben und die resultierende Reaktionsmischung für 4 h auf 135 °C erhitzt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc 1:1) wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der schwarze Rückstand mit Methanol (40 mL) aufgenommen. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei 23 °C gerührt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc 1:1) wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt, der braune Rückstand mit einer wässrigen K₂CO₃-Lsg. (*c* = 0.7 mol/L, 60 mL, 6.0 g K₂CO₃) versetzt und für 10 min bei 23 °C gerührt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3x150 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Der ölige Rückstand wurde in Methanol (30 mL) gelöst und mit Et₃N (2.7 mL, 19.7 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Danach wurde Boc₂O (7.1 g, 32.7 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung für 1 h auf 60 °C erhitzt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc 1:1) wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand mit einer Mischung aus EtOAc/H₂O (1:1, 40 mL) aufgenommen und die wässrige Phase mit EtOAc (2x20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch eine säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 10 x 3.5 cm, PE/EtOAc 20:1→10:1) wurde die Zielverbindung **86** als farbloser Feststoff (1.2 g, 6.0 mmol, 37 %) isoliert. Die gemessenen NMR-Spektren entsprechen der Literatur.¹⁰⁹

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.44$ (s, 9 H, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.25 – 2.40 (m, 2 H, 5-H, 5'-H), 3.47 – 3.56 (m, 2 H, 6-H, 6'-H), 3.99 – 4.09 (m, 2 H, 2-H, 2'-H), 6.47 – 6.62 (m, 1 H, 3-H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 26.7$ (CH_2 , C-5), 28.3 (CH_3 , $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 38.6, 39.8 (CH_2 , C-6), 43.5 (CH_2 , C-2), 80.6 (C, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 111.1 (C, C-4), 118.2 (C, CN), 141.1 (CH, C-3), 154.3 (C, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm. Das Auftreten von doppelten Signalsätzen im ^{13}C -Spektrum und die beobachteten Signalverbreiterungen der gemessenen NMR-Spektren sind auf Koaleszenzphänomene zurückzuführen, die durch die gehinderte Rotation der Boc-Gruppe hervorgerufen werden.

Methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carboxylat (Guvacolin)^{107b}



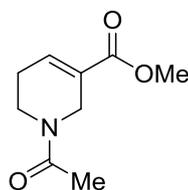
101

Arecolin-Hydrobromid (**100**, 15.2 g, 64.5 mmol, 1.0 Äq.) wurde in H_2O (40 mL) gelöst, mit K_2CO_3 (11.2 g, 80.7 mmol, 1.25 Äq.) versetzt und für 30 min bei 23 °C gerührt. Anschließend wurde die wässrige Phase mit Et_2O (4x60 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Unter Schlenkbedingungen wurde der ölige Rückstand in wasserfreiem Toluol (75 mL) gelöst. Danach wurde 1-Chlorethylchlorformiat (**84**, 8.5 mL, 78.0 mmol, 1.21 Äq.) langsam zugegeben und die resultierende Reaktionsmischung für 18 h auf 135 °C erhitzt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc 1:1) wurde die Reaktionsmischung mit HCl ($c = 0.1$ mol/L, 60 mL) versetzt und die organische Phase mit Et_2O (3x80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und die Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Der ölige Rückstand wurde in Methanol (60 mL) gelöst und für 2 h auf 90 °C erhitzt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc 1:1) wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Der orangefarbene Rückstand wurde in H_2O (60 mL) gelöst und die resultierende saure Lösung mit Et_2O (80 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Natronlauge auf pH 9

eingestellt und mit Et₂O (3x80 mL) extrahiert. Nach DC-Kontrolle (PE/EtOAc 1:1) der wässrigen Phase, wurde diese mit NaCl gesättigt, pH 10 eingestellt und erneut mit Et₂O (4x100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Zielverbindung Guvacolin (**101**) wurde als gelbliches Öl (6.0 g, 42.5 mmol, 66%) isoliert. Das gemessene ¹H-NMR-Spektrum entspricht der Literatur.^{107b}

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.11 (s, 1 H, NH), 2.17 – 2.27 (m, 2 H, 5-H, 5'-H), 2.87 – 2.93 (m, 2 H, 6-H, 6'-H), 3.49 – 3.56 (m, 2 H, 2-H, 2'-H), 3.70 (s, 3 H, Me), 6.97 – 7.05 (m, 1 H, 4-H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 26.1 (CH₂, C-5), 41.8 (CH₂, C-6), 43.9 (CH₂, C-2), 51.5 (CH₃, Me), 130.1 (C, C-3), 138.3 (CH, C-4), 166.4 (C, CO₂Me) ppm.

Methyl-1-acetyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carboxylat



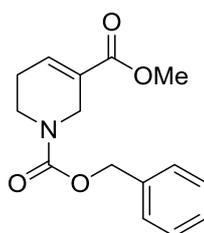
102

Unter Schlenkbedingungen wurde Guvacolin (**101**, 5.7 g, 40.7 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem CH₂Cl₂ (60 mL) gelöst und mit Et₃N (11.3 mL, 81.4 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Anschließend wurde Ac₂O (5.8 mL, 61.1 mmol, 1.5 Äq.) tropfenweise zugegeben und die resultierende Reaktionsmischung für 1 h bei 23 °C gerührt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc 1:1) wurde H₂O (20 mL) hinzugegeben und die organische Phase nacheinander mit einer gesättigten wässrigen NaHCO₃-Lsg. (80 mL) und einer gesättigten wässrigen NaCl-Lsg. (80 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit CH₂Cl₂ (3x100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch eine

säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 10 x 6.5 cm, PE/EtOAc 1:1) wurde die Zielverbindung **102** als farbloser bis gelber Feststoff (7.3 g, 39.9 mmol, 98 %) isoliert (Schmp. 40 °C).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.11 (s, 3 H, NCOMe), 2.20 – 2.42 (m, 2 H, 5-H, 5'-H), 3.39 – 3.68 (m, 2 H, 6-H, 6'-H), 3.74 (s, 3 H, CO_2Me), 4.01 – 4.40 (m, 2 H, 2-H, 2'-H), 6.95 – 7.18 (m, 1 H, 4-H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 21.4, 21.9 (CH_3 , NCOMe), 25.2, 26.0 (CH_2 , C-5), 37.1, 42.2 (CH_2 , C-6), 40.8, 44.7 (CH_2 , C-2), 51.8 (CH_3 , CO_2Me), 127.3, 128.7 (C, C-3), 136.6, 139.0 (CH, C-4), 165.5 (C, CO_2Me), 169.3, 169.5 (C, NCOMe) ppm. Das Auftreten von doppelten Signalsätzen und Signalverbreiterungen in den gemessenen NMR-Spektren ist auf Koaleszenzphänomene zurückzuführen, die durch die gehinderte Rotation der Acetyl-Gruppe hervorgerufen werden. **HRMS (ESI+)**: Ber. für $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NNaO}_3$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 206.0793; gef.: 206.0792.

1-Benzyl-3-methyl-5,6-dihydropyridin-1,3(2H)-dicarboxylat¹¹⁰



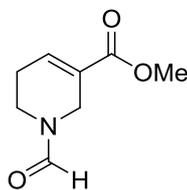
103

In einen ausgeheizten Schlenkcolben wurde Guvacolin (**101**, 6.2 g, 44.2 mmol, 1.0 Äq.) mit einer wässrigen Na_2CO_3 -Lsg. (10 %ig, $c = 0.9$ mol/L, 2.7 mL) versetzt und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde Chlorameisensäurebenzylester (6.2 mL, 44.2 mmol, 1.0 Äq.) langsam zu getropft und die resultierende Reaktionsmischung für 2 h bei 0 °C gerührt. Nach einer DC-Kontrolle (PE/EtOAc 2:1) wurde die Reaktionsmischung für weitere 14 h bei 23 °C gerührt, mit einer gesättigten wässrigen NaCl -Lsg. (100 mL) verdünnt und die wässrige Phase mit Et_2O (4x100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen

wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch eine säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 10 x 6.5 cm, PE/EtOAc 10:1→1:1) wurde die Zielverbindung **103** als blassgrünes Öl (5.9 g, 21.4 mmol, 48 %) isoliert. Das gemessene $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum entspricht der Literatur.¹¹⁰

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.23 – 2.38 (m, 2 H, 5-H, 5'-H), 3.50 – 3.57 (m, 2 H, 6-H, 6'-H), 3.73 (s, 3 H, Me), 4.14 – 4.22 (m, 2 H, 2-H, 2'-H), 5.14 (s, 2 H, CO_2CH_2), 7.00 – 7.11 (m, 1 H, 4-H), 7.29 – 7.38 (m, 5 H, Ar) ppm. Das Auftreten von Signalverbreiterungen in dem gemessenen $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist auf Koaleszenzphänomene zurückzuführen, die durch die gehinderte Rotation der Cbz-Gruppe hervorgerufen werden. **HRMS (ESI+)**: Ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NNaO}_4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 298.1055; gef.: 298.1053.

Methyl-1-formyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carboxylat

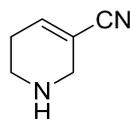


104

In einen ausgeheizten Schlenkkolben wurde Guvacolin (**101**, 500 mg, 3.5 mmol, 1.0 Äq.) und Formamid (240 μL , 6.0 mmol, 1.7 Äq.) in Toluol (3.5 mL) vorgelegt. Danach wurde $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$ (72 mg, 0.2 mmol, 5 mol%) zugegeben und die Reaktionsmischung für 20 h auf 130 °C erhitzt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1) wurde die heiße Reaktionsmischung über Celite filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch eine säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 10 x 3.5 cm, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 9:1→3:1) wurde die Zielverbindung **104** als gelbes Öl (522 mg, 3.1 mmol, 87 %) isoliert.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.25 – 2.42 (m, 2 H, 5-H, 5'-H), 3.40 – 3.63 (m, 2 H, 6-H, 6'-H), 3.70 – 3.76 (m, 3 H, Me), 4.03 – 4.22 (m, 2 H, 2-H, 2'-H), 6.98 – 7.09 (m, 1 H, 4-H), 8.04 – 8.20 (m, 1 H, COH) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 24.8, 26.0 (CH₂, C-5), 35.8, 41.5 (CH₂, C-6), 39.0, 44.0 (CH₂, C-2), 51.78, 51.84 (CH₃, Me), 127.35, 127.38 (C, C-3), 136.8, 138.6 (CH, C-4), 161.1, 161.4 (CH, COH), 165.17, 165.24 (C, CO₂Me) ppm. Das Auftreten von doppelten Signalsätzen in den gemessenen NMR-Spektren ist auf Koaleszenzphänomene zurückzuführen, die durch die gehinderte Rotation der Formyl-Gruppe hervorgerufen werden. **HRMS (ESI+)**: Ber. für C₈H₁₂NO₃ [M + H]⁺ 170.0817; gef.: 170.0816.

1,2,5,6-Tetrahydropyridin-3-carbonitril



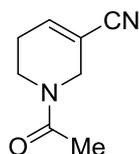
105

In einen ausgeheizten Schlenkkolben wurde Nitril **51** (2.8 g, 13.4 mmol, 1.0 Äq.) mit HCl (c = 4.0 mol/L, 30 mL) vorgelegt und für 24 h bei 23 °C gerührt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc 1:1 bzw. CH₂Cl₂/MeOH 10:1) wurde die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (30 mL) gewaschen. Anschließend wurde die wässrige Phase mit KOH (aq) auf pH 10 eingestellt und mit CH₂Cl₂ (4x50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Zielverbindung **105** wurde ohne weitere Reinigung als orangefarbenes Öl (735 mg, 6.8 mmol, 51 %) isoliert.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.83 (brs, 1 H, NH), 2.15 – 2.22 (m, 2 H, 5-H, 5'-H), 2.89 – 2.97 (m, 2 H, 6-H, 6'-H), 3.40 – 3.45 (m, 2 H, 2-H, 2'-H), 6.67 – 6.73 (m, 1 H, 4-H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 25.8 (CH₂, C-5), 41.2 (CH₂, C-6), 45.5 (CH₂, C-2), 113.2 (C, C-3), 118.0 (C, CN), 143.7 (CH, C-4) ppm. **IR**: $\tilde{\nu}$ = 3312 (NH, br), 2928 (m),

2212 (CN, m), 2181 (m), 1622 (s), 1449 (m), 1422 (m), 1354 (m), 1300 (m), 1180 (m), 1155 (m), 1124 (m), 1042 (m), 968 (m), 949 (m), 910 (m), 864 (s), 532 (s), 486 (m), 419 (m) cm^{-1} . **HRMS (ESI+)**: Ber. für $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 109.0766; gef.: 109.0763.

1-Acetyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonitril



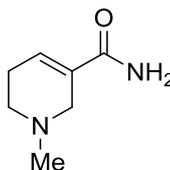
106

Unter Schlenkbedingungen wurde Amin **105** (170 mg, 1.6 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (3 mL) gelöst und mit Et_3N (436 μL , 3.1 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Anschließend wurde Ac_2O (223 μL , 2.4 mmol, 1.5 Äq.) tropfenweise zugegeben und die resultierende Reaktionsmischung für 2 h bei 23 °C gerührt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1) wurde H_2O (3 mL) hinzugegeben und die organische Phase nacheinander mit einer gesättigten wässrigen NaHCO_3 -Lsg. (3 mL) und einer gesättigten wässrigen NaCl -Lsg. (3 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit CH_2Cl_2 (2x10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch eine säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 10 x 3.5 cm, PE/EtOAc 1:1 \rightarrow 0:1) wurde die Zielverbindung **106** als gelbliches Öl (198 mg, 1.3 mmol, 84 %) isoliert.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.06 – 2.14 (m, 3 H, Me), 2.27 – 2.40 (m, 2 H, 5-H, 5'-H), 3.48 – 3.69 (m, 2 H, 6-H, 6'-H), 4.01 – 4.24 (m, 2 H, 2-H, 2'-H), 6.65 – 6.85 (m, 1 H, 4-H) ppm. **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3): δ = 21.2, 21.8 (CH_3 , Me), 25.3, 26.1 (CH_2 , C-5), 36.7, 41.7 (CH_2 , C-6), 41.6, 45.7 (CH_2 , C-2), 109.9, 111.5 (C, C-3), 116.8 (C, CN), 142.1, 144.6 (CH, C-4), 169.0, 169.1 (C, CO) ppm. Das Auftreten von doppelten Signalsätzen in den gemessenen NMR-Spektren ist auf Koaleszenzphänomene zurückzuführen, die durch

die gehinderte Rotation der Acetyl-Gruppe hervorgerufen werden. **HRMS (ESI+)**: Ber. für $C_8H_{10}N_2NaO$ $[M + Na]^+$ 173.0691; gef.: 173.0692.

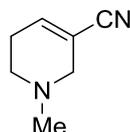
1-Methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carboxamid



108

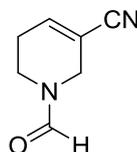
Eine wässrige Ammoniak-Lsg. (25 %ig, 26.2 mL, 169.4 mmol, entspricht 2.0 Äq. NH_4OH) wurde auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde Arecolin-Hydrobromid (**100**, 20.0 g, 84.7 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und die resultierende Reaktionsmischung für 45 min bei 0 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf eine gesättigte wässrige NH_4Cl -Lsg. (20 mL) gegeben und mit CH_2Cl_2 (3x50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit einer wässrigen Ammoniak-Lsg. (25 %ig, 280 mL, entspricht $c = 0.3$ mol/L an Arecolin) aufgenommen und 48 h bei 23 °C gerührt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: $CH_2Cl_2/MeOH$ 10:1) wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und die Zielverbindung **108** durch eine säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 7 x 6.5 cm, $CH_2Cl_2/MeOH$ 5:1→1:1) als weißer bis blassgelber kristalliner Feststoff (8.5 g, 60.7 mmol, 72 %) isoliert (Schmp. 155 °C). Die Synthese wurde schrittweise durchgeführt, da andernfalls bei der Aufarbeitung zu viele Salze entstehen und die Isolierung erschweren.

1H NMR (400 MHz, MeOD): $\delta = 2.34 - 2.43$ (m, 5 H, 5-H, 5'-H, Me), 2.52 – 2.59 (m, 2 H, 6-H, 6'-H), 3.11 – 3.19 (m, 2 H, 2-H, 2'-H), 6.67 – 6.73 (m, 1 H, 4-H) ppm. **^{13}C NMR** (101 MHz, MeOD): $\delta = 26.7$ (CH_2 , C-5), 45.7 (CH_3 , Me), 51.7 (CH_2 , C-6), 54.0 (CH_2 , C-2), 132.4 (C, C-3), 133.1 (CH, C-4), 171.3 (C, $CONH_2$) ppm. **HRMS (ESI+)**: Ber. für $C_7H_{13}N_2O$ $[M + H]^+$ 141.1028; gef.: 141.1027.

1-Methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonitril⁸³**110**

Unter Schlenkbedingungen wurde fein gemahlenes Amid **108** (5.0 g, 35.7 mmol, 1.0 Äq.) und wasserfreies Et₃N (9.9 mL, 71.3 mmol, 2.0 Äq.) in wasserfreiem CH₂Cl₂ (58 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde eine Lösung aus Trichloracetylchlorid (**109**, 4.2 mL, 37.5 mmol, 1.05 Äq.) in wasserfreiem CH₂Cl₂ (33 mL) tropfenweise zugegeben, die resultierende Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt und für 1 h gerührt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: CH₂Cl₂/MeOH 8:1) wurde eine gesättigte wässrige NaHCO₃-Lsg. (50 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3x50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch eine säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 12 x 6.5 cm, CH₂Cl₂/MeOH 20:1) wurde die Zielverbindung **110** als gelbliches Öl (4.2 g, 34.4 mmol, 96 %) isoliert. Das gemessene ¹H-NMR-Spektrum entspricht bis auf die Zuordnung der 2-H- und 6-H-Signale der Literatur.⁸³

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.27 – 2.39 (m, 5 H, 5-H, 5'-H, Me), 2.46 – 2.55 (m, 2 H, 6-H, 6'-H), 2.99 – 3.06 (m, 2 H, 2-H, 2'-H), 6.61 – 6.68 (m, 1 H, 4-H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 26.4 (CH₂, C-5), 45.2 (CH₃, Me), 50.0 (CH₂, C-6), 54.1 (CH₂, C-2), 111.2 (C, C-3), 117.8 (C, CN), 142.9 (CH, C-4) ppm. HRMS (ESI⁺): Ber. für C₇H₁₁N₂ [M + H]⁺ 123.0922; gef.: 123.0921.

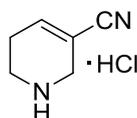
1-Formyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonitril**112**

Unter Schlenkbedingungen wurde Nitril **110** (485 mg, 4.0 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem Toluol (5 mL) gelöst. Anschließend wurde 1-Chlorethylchlorformiat (**84**, 524 μ L, 4.8 mmol, 1.21 Äq.) langsam zugegeben und die resultierende Reaktionsmischung für 18 h auf 135 °C erhitzt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: CH₂Cl₂/MeOH 10:1) wurde die Reaktionsmischung mit HCl (*c* = 0.1 mol/L, 4 mL) versetzt und die organische Phase mit CH₂Cl₂ (3x15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und die Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit Methanol (6 mL) aufgenommen und für 3 h auf 85 °C erhitzt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: CH₂Cl₂/MeOH 10:1) wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand und Formamid (269 μ L, 6.7 mmol, 1.7 Äq.) wurden in einem ausgeheizten Schlenkkolben in Toluol (3.5 mL) vorgelegt. Danach wurde Fe(NO₃)₃·9 H₂O (80 mg, 0.2 mmol, 5 mol%) zugegeben und die Reaktionsmischung für 18 h auf 130 °C erhitzt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: CH₂Cl₂/MeOH 10:1) wurde die heiße Reaktionsmischung über Celite filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch eine säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 10 x 3.5 cm, CH₂Cl₂/EtOAc 9:1→5:1) wurde die Zielverbindung **112** als gelbes Öl (381 mg, 2.8 mmol, 70 %) isoliert.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.26 – 2.47 (m, 2 H, 5-H, 5'-H), 3.41 – 3.70 (m, 2 H, 6-H, 6'-H), 3.94 – 4.20 (m, 2 H, 2-H, 2'-H), 6.64 – 6.82 (m, 1 H, 4-H), 8.01 – 8.17 (m, 1 H, CHO) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 24.8, 26.1 (CH₂, C-5), 35.5, 40.9 (CH₂, C-6), 39.9, 45.0 (CH₂, C-2), 110.0, 110.2 (C, C-3), 116.5, 116.6 (C, CN), 142.4, 144.3 (CH, C-4), 160.8, 161.3 (C, CO) ppm. Das Auftreten von doppelten Signalsätzen in den gemessenen NMR-Spektren ist auf Koaleszenzphänomene zurückzuführen, die durch die

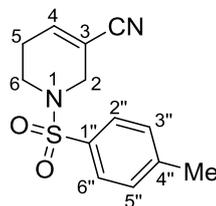
gehinderte Rotation der Formyl-Gruppe hervorgerufen werden. Vor der Messung des ^{13}C -Spektrums hat sich **112** teilweise zersetzt. **IR:** $\tilde{\nu} = 2880$ (w), 2218 (CN, m), 1661 (C=O, s), 1638 (C=C, m), 1431 (m), 1400 (m), 1227 (m), 1184 (m), 1130 (m), 1042 (m), 866 (m), 789 (m), 529 (m) cm^{-1} . **HRMS (ESI+):** Ber. für $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{NaO}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 159.0534; gef.: 159.0534.

1,2,5,6-Tetrahydropyridin-3-carbonitril-Hydrochlorid



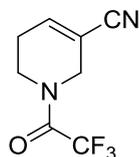
111

Unter Schlenkbedingungen wurde Nitril **110** (4.0 g, 32.7 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem Toluol (38 mL) gelöst. Anschließend wurde 1-Chlorethylchlorformiat (**84**, 4.3 mL, 39.6 mmol, 1.21 Äq.) langsam zugegeben und die resultierende Reaktionsmischung für 19 h auf 135 °C erhitzt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1) wurde die Reaktionsmischung mit HCl ($c = 0.1$ mol/L, 31 mL) versetzt und die organische Phase mit CH_2Cl_2 (3x50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und die Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit Methanol (31 mL) aufgenommen und für 2.5 h auf 85 °C erhitzt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1) wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Hydrochlorid **111** wurde ohne weitere Aufreinigung als Rohprodukt in Form eines hellbraunen Feststoffs (4.8 g, quant.) erhalten und als Substrat für die Darstellung von weiteren Elektrophilen eingesetzt.

1-(Tosyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonitril**117**

Unter Schlenkbedingungen wurde gemahlenes Hydrochlorid **111** (Rohprodukt, 500 mg, 3.5 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem Pyridin (20 mL) vorgelegt. Anschließend wurde Tosylchlorid (660 mg, 3.5 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und die resultierende Reaktionsmischung 14 h bei 23 °C gerührt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc 1:1) wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit Toluol (2x2 mL) versetzt und verbliebene Pyridinrückstände durch Kodestillation unter vermindertem Druck entfernt. Der resultierende Rückstand wurde mit CH₂Cl₂ (15 mL) aufgenommen, filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingengt. Durch eine säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 17 x 3.5 cm, PE/EtOAc 5:1→1:1) wurde die Zielverbindung **117** als farbloser Feststoff (791 mg, 3.0 mmol, 87 %) isoliert (Schmp. 86 °C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.34 – 2.40 (m, 2 H, 5-H, 5'-H), 2.43 (s, 3 H, Me), 3.17 – 3.23 (m, 2 H, 6-H, 6'-H), 3.68 – 3.73 (m, 2 H, 2-H, 2'-H), 6.62 – 6.67 (m, 1 H, 4-H), 7.30 – 7.36 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 7.63 – 7.68 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 21.6 (CH₃, Me), 25.8 (CH₂, C-5), 41.3 (CH₂, C-6), 44.9 (CH₂, C-2), 109.6 (C, C-3), 116.6 (C, CN), 127.6 (2 CH, C-2'', C-6''), 130.0 (2 CH, C-3'', C-5''), 133.0 (C, C-1''), 142.7 (CH, C-4), 144.3 (C, C-4'') ppm. HRMS (ESI⁺): Ber. für C₁₃H₁₄N₂NaO₂S [M + Na]⁺ 285.0674; gef.: 285.0675.

1-(2,2,2-Trifluoracetyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonitril**118**

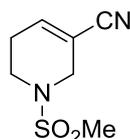
Unter Schlenkbedingungen wurde gemahlene Hydrochlorid **111** (Rohprodukt, 300 mg, 2.1 mmol, 1.0 Äq.) und wasserfreies Pyridin (839 μL , 10.4 mmol, 5.0 Äq.) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (7 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde Trifluoressigsäureanhydrid (577 μL , 4.2 mmol, 2.0 Äq.) tropfenweise zugegeben und die resultierende Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 16 h gerührt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc 2:1) wurde H_2O (4 mL) hinzugegeben und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit Toluol (2x2 mL) versetzt und verbliebene Pyridinrückstände durch Kodestillation unter vermindertem Druck entfernt. Durch eine säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 11 x 3.5 cm, PE/EtOAc 5:1 \rightarrow 2:1) wurde die Zielverbindung **118** als gelbes Öl (403 mg, 2.0 mmol, 95 %) isoliert, welches bei 5 °C erstarrt.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.38 – 2.50 (m, 2 H, 5-H, 5'-H), 3.66 – 3.80 (m, 2 H, 6-H, 6'-H), 4.19 – 4.29 (m, 2 H, 2-H, 2'-H), 6.74 – 6.86 (m, 1 H, 4-H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 24.8, 26.1 (CH_2 , C-5), 39.0, 41.4 (39.0 s, 41.4 q, CH_2 , C-6), 42.9, 44.6 (42.9 s, 44.6 q, CH_2 , C-2), 109.4, 110.1 (C, C-3), 116.07 (q, C, CF_3), 116.08, 116.13 (C, CN), 142.4, 143.9 (CH, C-4), 155.7 (q, C, CO) ppm. Das Auftreten von doppelten Signalsätzen in den gemessenen NMR-Spektren ist auf Koaleszenzphänomene zurückzuführen, die durch die gehinderte Rotation der TFA-Gruppe hervorgerufen werden.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 400 K): δ = 2.41 – 2.48 (m, 2 H, 5-H, 5'-H), 3.69 – 3.75 (m, 2 H, 6-H, 6'-H), 4.22 – 4.29 (m, 2 H, 2-H, 2'-H), 6.90 – 6.99 (m, 1 H, 4-H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 380 K): δ = 25.1 (CH_2 , C-5), 40.8 (CH_2 , C-6), 42.8 (CH_2 , C-2), 108.2 (C, C-3), 115.8 (q, C, CF_3), 116.2 (C, CN), 144.0 (CH, C-4), 154.5 (q, C, CO)

ppm. Das Auftreten von Signalverbreiterungen in den gemessenen Hochtemperatur-NMR-Spektren ist auf Koaleszenzphänomene zurückzuführen, die durch die gehinderte Rotation der TFA-Gruppe hervorgerufen werden. **HRMS (ESI+)**: n.d..

1-(Methylsulfonyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonitril



119

Unter Schlenkbedingungen wurde Amin **105** (290 mg, 2.7 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (6 mL) vorgelegt, auf 0 °C gekühlt und mit Et_3N (374 μL , 2.7 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Anschließend wurde Mesylchlorid (311 μL , 4.0 mmol, 1.5 Äq.) tropfenweise zugegeben und die resultierende Reaktionsmischung 4 h bei 0 °C und 12 h bei 23 °C gerührt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1 bzw. PE/EtOAc 1:1) wurde H_2O (5 mL) hinzugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase mit einer gesättigten wässrigen NaCl -Lsg. (5 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch eine säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 10 x 3.5 cm, PE/EtOAc 1:1) wurde die Zielverbindung **119** als farbloser bis blaugelber kristalliner Feststoff (490 mg, 2.6 mmol, 98 %) isoliert (Schmp. 90 °C).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.41 – 2.49 (m, 2 H, 5-H, 5'-H), 2.85 (s, 3 H, Me), 3.36 – 3.43 (m, 2 H, 6-H, 6'-H), 3.89 – 3.94 (m, 2 H, 2-H, 2'-H), 6.74 – 6.80 (m, 1 H, 4-H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 25.8 (CH_2 , C-5), 36.8 (CH_3 , Me), 41.0 (CH_2 , C-6), 44.5 (CH_2 , C-2), 110.0 (C, C-3), 116.5 (C, CN), 143.0 (CH, C-4) ppm. **HRMS (ESI+)**: Ber. für $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 187.0541; gef.: 187.0545.

5.9 Rh(I)-katalysierte 1,4-Additionen an 1,2,5,6-Tetrahydropyridin-3-carbonitrile

Allgemeine Arbeitsvorschrift der 1,4-Addition von Phenylboronsäure an **106**, **112** und **117** (AAV 7)

In einer Glovebox wurde $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$ (2.5 mol%) in einen ausgeheizten Schlenkcolben eingewogen und unter Schlenkbedingungen in entgastem 1,4-Dioxan (3.0 mL) für 15 min bei 30 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend mit entgastem H_2O (0.5 mL) oder einer entgasten wässrigen KOH-Lösung (0.5 mL, 0.5 Äq. KOH) versetzt und für weitere 15 min bei 30 °C gerührt. Danach wurden das jeweilige Elektrophil **106**, **112** oder **117** (100 mg, 1.0 Äq.) und Phenylboronsäure (**33a**, 2.5 oder 5.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung für 21 h auf 60 °C erhitzt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc (**106**, **117**), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (**112**)) wurde eine gesättigte wässrige NaHCO_3 -Lsg. (5 mL) hinzugefügt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und die Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigungen (Kieselgel, PE/EtOAc (**106**, **117**), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (**112**)) konnten die entsprechenden 1,4-Additionsprodukte nicht rein isoliert werden (Tab. 16).

Tabelle 16: 1,4-Addition von Phenylboronsäure an **106**, **112** und **117** (AAV 7).

Eintrag	Elektrophil	$\text{PhB}(\text{OH})_2$ [Äq.]	c (KOH) [mol/L]	Produkt	Ausb. [%] ^a	<i>cis/trans</i> ^b
7.1	106	5.0	0.7	<i>rac</i> - 107a	15	55:45
7.2	112	2.5	-	<i>rac</i> - 113a	50	-
7.3	117	2.5	-	<i>rac</i> - 120a	15	100:0 (<i>trans</i> in Spuren)

^aAusbeute für Diastereomergemisch. ^bDiastereomerenverhältnis ($^1\text{H-NMR}$).

Allgemeine Arbeitsvorschrift der asymmetrischen 1,4-Addition von Phenylboronsäuren an **106**, **112** und **117** (AAV 8)

In einer Glovebox wurden $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$ (2.5 mol%) und der chirale Ligand (*S,S*)-Ph-bod (*ent*-**21**, 5.5 mol%) in einen ausgeheizten Schlenkkolben eingewogen und unter Schlenkbedingungen in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3.0 mL) für 15 min bei 30 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend mit einer frisch entgasteten wässrigen KOH-Lösung (0.5 mL, 0.5 Äq. KOH) versetzt und für weitere 15 min bei 30 °C gerührt. Danach wurden das jeweilige Elektrophil **106**, **112** oder **117** (100 mg, 1.0 Äq.) und Phenylboronsäure (**33a**, 2.5 oder 5.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung für 20 h auf 60 °C erhitzt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc 6:1) wurde eine gesättigte wässrige NaHCO_3 -Lsg. (5 mL) hinzugefügt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und die Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigungen (Kieselgel, PE/EtOAc (**106**, **117**), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (**112**)) konnten die entsprechenden 1,4-Additionsprodukte nicht rein isoliert werden (Tab. 17).

Tabelle 17: Asymmetrische 1,4-Addition von Phenylboronsäure (**33a**) an **106**, **112** und **117** (AAV 8).

Eintrag	Elektrophil	<i>c</i> (KOH) [mol/L]	33a [Äq.]	Produkt	Ausb. [%] ^a	<i>cis</i> / <i>trans</i> ^b	<i>ee</i> ^c <i>cis</i>	<i>ee</i> ^c <i>trans</i>
8.1	106	0.7	2.5	107a	60	55:45	-	77%
8.2	112	0.7	5.0	113a	80	-	60%	52%
8.3	117	0.4	2.5	120a	90	63:37	4%	-

^aAusbeute für Diastereomergemisch. ^bDiastereomerenverhältnis (¹H-NMR). ^cBestimmt mit Hilfe von GC an chiraler stationärer Phase.

Die Identifizierung des *cis*- bzw. *trans*-Diastereomers von **107a** erfolgte anhand der gemessenen ¹H-NMR-Spektren und Vergleich mit den Spektren von **52a**⁴⁷ und **121a**. Dabei wurden die Aufspaltungsmuster der 3-H (*cis*: $\delta = 3.31 - 3.38$ ppm, *trans*: $\delta = 3.01 - 3.17$ ppm) und 4-H (*cis*: $\delta = 3.08 - 3.18$ ppm, *trans*: $\delta = 2.80 - 3.00$ ppm) Signale von **52a** und die 3-H (*cis*: $\delta = 3.07 - 3.15$ ppm, *trans*: $\delta = 2.90 - 3.02$ ppm) und 4-H (*cis*: $\delta = 2.85 -$

3.01 ppm, *trans*: $\delta = 2.73 - 2.89$ ppm) Signale von **121a** zum Vergleich herangezogen. Für **107a** wurden folgende Signale betrachtet: $\delta = 2.84 - 2.94$ ppm für *trans*-**107a**, $\delta = 2.94 - 3.08$ ppm für *cis*-**107a**. Die Identifizierung des *cis*- bzw. *trans*-Diastereomers von **120a** erfolgte anhand der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren und Vergleich mit den Spektren von **121a**. Neben den 3-H- und 4-H-Signalen wurden dabei auch die chemischen Verschiebungen der entschirmten 2-H- und 6-H-Signale von **121a** (*cis*: $\delta = 4.03 - 4.11, 4.15 - 4.24$ ppm, *trans*: $\delta = 4.03 - 4.11, 4.15 - 4.24$ ppm) zum Vergleich herangezogen. Für **120a** wurden folgende Signale betrachtet: $\delta = 3.90 - 4.00, 4.18 - 4.26$ ppm für *trans*-**120a**, $\delta = 3.94 - 4.02, 4.12 - 4.19$ ppm für *cis*-**120a**. In Analogie wurden für **113a** folgende Signale für die Identifizierung von *cis*- und *trans*-**113a** zugrunde gelegt: $\delta = 4.67 - 4.75, 4.82 - 4.89$ ppm für *cis*-**113a**, $\delta = 4.52 - 4.60, 4.85 - 4.92$ ppm für *trans*-**113a**. Wegen der stark ausgeprägten Koaleszenzphänomene wurde in diesem Fall kein Diastereomerenverhältnis berechnet.

Experimentelle Daten für Eintrag 8.1:

trans-**107a**: 77% ee (*S,R*).

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler Gaschromatographie bestimmt: Starttemperatur: 50 °C, Heizrate: 2.0 °C/min, ab 100 °C Heizrate: 0.5 °C/min.

Retentionszeiten:	Racemisches Gemisch <i>rac-trans</i> - 107a :	$t_{\text{R}} = 198.41$ min, $t_{\text{R}} = 202.96$ min.
	Produkt <i>trans</i> - 107a :	$t_{\text{R}} = 198.40$ min (Nebenkomponente, <i>R,S</i>), $t_{\text{R}} = 202.99$ min (Hauptkomponente, <i>S,R</i>).

Experimentelle Daten für Eintrag 8.2:

cis-**113a**: 60% ee (*R,R*).

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler Gaschromatographie bestimmt: Starttemperatur: 50 °C, Heizrate: 2.0 °C/min, ab 150 °C Heizrate: 0.5 °C/min.

Retentionszeiten:	Racemisches Gemisch <i>rac-cis</i> - 113a :	$t_{\text{R}} = 139.53$ min, $t_{\text{R}} = 141.72$ min.
	Produkt <i>cis</i> - 113a :	$t_{\text{R}} = 139.52$ min (Nebenkomponente, <i>S,S</i>), $t_{\text{R}} = 141.78$ min (Hauptkomponente, <i>R,R</i>).

trans-**113a**: 52% ee (*S,R*).

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler Gaschromatographie bestimmt: Starttemperatur: 50 °C, Heizrate: 2.0 °C/min, ab 150 °C Heizrate: 0.5 °C/min.

Retentionszeiten: Racemisches Gemisch *rac-trans*-**113a**: $t_R = 132.11$ min,
 $t_R = 140.88$ min.
 Produkt *trans*-**113a**: $t_R = 132.12$ min (Nebenkomponente, *R,S*),
 $t_R = 140.86$ min (Hauptkomponente, *S,R*).

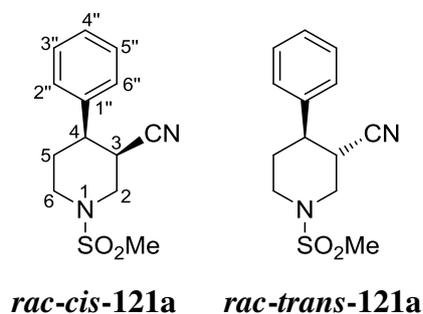
Experimentelle Daten für Eintrag 8.3:

cis-**120a**: 4% ee (*R,R*).

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler Gaschromatographie bestimmt: Starttemperatur: 50 °C, Heizrate: 2.0 °C/min, ab 100 °C Heizrate: 0.5 °C/min.

Retentionszeiten: Racemisches Gemisch *rac-cis*-**120a**: $t_R = 219.06$ min,
 $t_R = 219.82$ min.
 Produkt *cis*-**120a**: $t_R = 218.98$ min (Nebenkomponente, *S,S*),
 $t_R = 219.77$ min (Hauptkomponente, *R,R*).

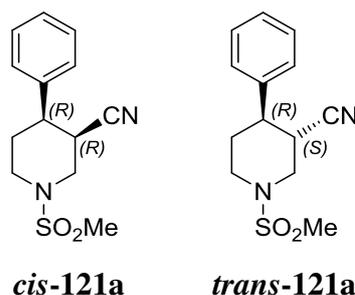
cis- und *trans*-1-(Methylsulfonyl)-4-phenylpiperidin-3-carbonitril



In einer Glovebox wurde $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$ (5.9 mg, 13 μmol , 2.5 mol%) in einen ausgeheizten Schlenkkolben eingewogen und unter Schlenkbedingungen in entgastem 1,4-Dioxan (3.0 mL) für 15 min bei 30 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde

anschließend mit einer entgasten wässrigen KOH-Lösung ($c = 0.5 \text{ mol/L}$, 0.5 mL , 0.3 mmol entspricht 0.5 Äq. KOH) versetzt und für weitere 15 min bei 30 °C gerührt. Danach wurden Nitril **119** (100 mg , 0.5 mmol , 1.0 Äq.) und Phenylboronsäure (**33a**, 164 mg , 1.3 mmol , 2.5 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung für 18 h auf 60 °C erhitzt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc 1:1) wurde eine gesättigte wässrige NaHCO_3 -Lsg. (5 mL) hinzugefügt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 ($3 \times 10 \text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und die Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch eine säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, $10 \times 3.5 \text{ cm}$, PE/EtOAc $3:1 \rightarrow 1:1$) wurden drei Fraktionen isoliert. Die erste Fraktion lieferte ein Gemisch aus Startmaterial und *rac-trans*-**121a** in Form eines blassgelben Feststoffs und gelben Öls (18 mg , Edukt/*rac-trans*-**121a** $76:24$, entspricht 6 mg trans , $21 \text{ }\mu\text{mol}$, 4%). In der zweiten Fraktion wurde das Startmaterial als gelbes Öl (65 mg , 0.3 mmol , 65%) reisoliert. Die dritte Fraktion wurde als Gemisch aus *rac-cis*-**121a** und Edukt in Form eines weißen bis blassgelben Feststoffs (23 mg , *rac-cis*-**121a**/Edukt $78:22$, entspricht 19 mg cis , $72 \text{ }\mu\text{mol}$, 13%) isoliert.

cis- und *trans*-1-(Methylsulfonyl)-4-phenylpiperidin-3-carbonitril



In einer Glovebox wurden $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$ (5.1 mg , $13 \text{ }\mu\text{mol}$, $2.5 \text{ mol}\%$) und (*S,S*)-Ph-bod (*ent*-**21**, 7.8 mg , $30 \text{ }\mu\text{mol}$, $5.5 \text{ mol}\%$) in einen ausgeheizten Schlenkkolben eingewogen und unter Schlenkbedingungen in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3.0 mL) für 15 min bei 30 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend mit einer frisch entgasten wässrigen KOH-Lösung ($c = 0.5 \text{ mol/L}$, 0.5 mL , 0.3 mmol entspricht 0.5 Äq. KOH) versetzt und für weitere 15 min bei 30 °C gerührt. Danach wurden Nitril **119** (100 mg , 0.5 mmol , 1.0 Äq.)

und Phenylboronsäure (**33a**, 327 mg, 2.7 mmol, 5.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung für 18 h auf 60 °C erhitzt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc 1:1) wurde eine gesättigte wässrige NaHCO₃-Lsg. (5 mL) hinzugefügt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch eine säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 16 x 3.5 cm, PE/EtOAc 3:1→1:1) wurden drei Fraktionen isoliert. In der ersten Fraktion wurde Phenylboronsäure (**33a**) als weißer bis blassgelber Feststoff (94 mg, 0.8 mmol) reisoliert. Die zweite Fraktion lieferte *trans*-**121a** (49 mg, 0.2 mmol, 35 %) in Form eines farblosen Feststoffs (Schmp. 196 °C) und die dritte Fraktion *cis*-**121a** (85 mg, 0.3 mmol, 60 %) in Form eines farblosen bis blassgelben Feststoffs (Schmp. 173 °C). Von der Verbindung *trans*-**121a** wurden Einkristalle für die Kristallstrukturanalyse gezüchtet. Die Kristallzüchtung erfolgte durch langsames Verdunsten des Lösemittels (CDCl₃) aus einer übersättigten Lösung von *trans*-**121a**.

Durchführung bei 30 °C und 2.5 Äq. Phenylboronsäure (**33a**):

In einer Glovebox wurden [RhCl(C₂H₄)₂]₂ (5.1 mg, 13 µmol, 2.5 mol%) und (*S,S*)-Ph-bod (*ent*-**21**, 7.8 mg, 30 µmol, 5.5 mol%) in einen ausgeheizten Schlenkkolben eingewogen und unter Schlenkbedingungen in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3.0 mL) für 15 min bei 30 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend mit einer frisch entgasten wässrigen KOH-Lösung (*c* = 0.5 mol/L, 0.5 mL, 0.3 mmol entspricht 0.5 Äq. KOH) versetzt und für weitere 15 min bei 30 °C gerührt. Danach wurden Nitril **119** (100 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äq.) und Phenylboronsäure (**33a**, 164 mg, 1.3 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung für 21 h auf 30 °C erhitzt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc 1:1) wurde eine gesättigte wässrige NaHCO₃-Lsg. (5 mL) hinzugefügt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch eine säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 16 x 3.5 cm, PE/EtOAc 3:1→1:1) wurden zwei Fraktionen isoliert. Die erste Fraktion lieferte *trans*-**121a** in Form eines farblosen Feststoffs (47 mg, 0.2 mmol, 33 %) und die zweite Fraktion *cis*-**121a** in Form eines farblosen bis blassgelben Feststoffs (78 mg, 0.3 mmol, 55 %).

Das *cis/trans*-Verhältnis von **121a** wurde durch die Auswaage der isolierten Fraktionen von *cis*-**121a** und *trans*-**121a** bestimmt. Die relative und absolute Konfiguration wurde durch eine Kristallstrukturanalyse von *trans*-**121a** zweifelsfrei belegt.

***cis*-121a:**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.93 – 2.03 (m, 1 H, 5-H), 2.25 – 2.40 (m, 1 H, 5'-H), 2.85 – 3.01 (m, 5 H, 4-H, 6-H, Me), 3.07 – 3.15 (m, 2 H, 2-H, 3-H), 4.03 – 4.11 (m, 1 H, 6'-H), 4.15 – 4.24 (m, 1 H, 2'-H) 7.26 – 7.41 (m, 5 H, Ar) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 26.9 (CH₂, C-5), 36.0 (CH, C-3), 38.8 (CH₃, Me), 43.2 (CH, C-4), 45.8 (CH₂, C-6), 48.2 (CH₂, C-2), 118.2 (C, CN), 127.1 (2 CH, C-2'', C-6''), 128.1 (CH, C-4''), 129.0 (2 CH, C-3'', C-5''), 139.7 (C, C-1'') ppm. HRMS (ESI⁺): Ber. für C₁₃H₁₆N₂NaO₂S [M + Na]⁺ 287.0830; gef.: 287.0829.

***trans*-121a:**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.85 – 2.04 (m, 2 H, 5-H, 5'-H), 2.73 – 2.89 (m, 5 H, 4-H, 6-H, Me), 2.90 – 3.02 (m, 2 H, 2-H, 3-H), 3.91 – 4.00 (m, 1 H, 6'-H), 4.19 – 4.30 (m, 1 H, 2'-H), 7.20 – 7.25 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.28 – 7.33 (m, 1 H, 4''-H), 7.33 – 7.40 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 32.1 (CH₂, C-5), 35.0 (CH, C-3), 36.5 (CH₃, Me), 45.7 (CH, C-4), 46.0 (CH₂, C-6), 47.9 (CH₂, C-2), 118.1 (C, CN), 127.1 (2 CH, C-2'', C-6''), 128.1 (CH, C-4''), 129.1 (2 CH, C-3'', C-5''), 139.9 (C, C-1'') ppm. HRMS (ESI⁺): Ber. für C₁₃H₁₆N₂NaO₂S [M + Na]⁺ 287.0830; gef.: 287.0831.

Experimentelle Daten für die Durchführung bei 60 °C:

cis-**121a**: [α]_D²⁰ = +50.2 (c = 1.0, CHCl₃) für 63% ee (*R,R*).

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler Gaschromatographie bestimmt: Starttemperatur: 50 °C, Heizrate: 2.0 °C/min, ab 80 °C Heizrate: 0.5 °C/min, ab 170 °C Heizrate: 0.3 °C.

Retentionszeiten:	Racemisches Gemisch <i>rac-cis</i> - 121a :	$t_R = 297.96$ min, $t_R = 299.02$ min.
	Produkt <i>cis</i> - 121a :	$t_R = 298.43$ min (Hauptkomponente, <i>R,R</i>), $t_R = 299.31$ min (Nebenkomponekte, <i>S,S</i>).

trans-**121a**: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3) für 83% *ee* (*S,R*).

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler Gaschromatographie bestimmt: Starttemperatur: 50 °C, Heizrate: 2.0 °C/min, ab 100 °C Heizrate: 0.5 °C/min.

Retentionszeiten: Racemisches Gemisch *rac-trans*-**121a**: $t_{\text{R}} = 233.30$ min,
 $t_{\text{R}} = 234.32$ min.
 Produkt *cis*-**121a**: $t_{\text{R}} = 233.23$ min (Nebenkomponente, *R,S*),
 $t_{\text{R}} = 234.31$ min (Hauptkomponente, *S,R*).

Experimentelle Daten für die Durchführung bei 30 °C:

cis-**121a**: 67% *ee* (*R,R*).

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler Gaschromatographie bestimmt: Starttemperatur: 50 °C, Heizrate: 2.0 °C/min, ab 80 °C Heizrate: 0.5 °C/min, ab 170 °C Heizrate: 0.3 °C.

Retentionszeiten: Racemisches Gemisch *rac-cis*-**121a**: $t_{\text{R}} = 297.96$ min,
 $t_{\text{R}} = 299.02$ min.
 Produkt *cis*-**121a**: $t_{\text{R}} = 298.06$ min (Hauptkomponente, *R,R*),
 $t_{\text{R}} = 299.03$ min (Nebenkomponente, *S,S*).

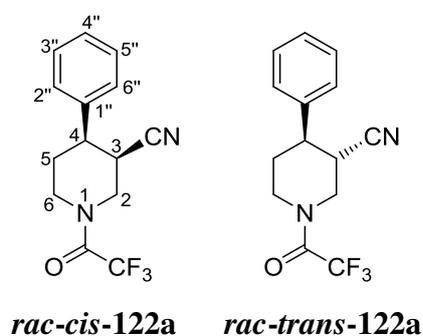
trans-**121a**: 84% *ee* (*S,R*).

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler Gaschromatographie bestimmt: Starttemperatur: 50 °C, Heizrate: 2.0 °C/min, ab 100 °C Heizrate: 0.5 °C/min.

Retentionszeiten: Racemisches Gemisch *rac-trans*-**121a**: $t_{\text{R}} = 233.30$ min,
 $t_{\text{R}} = 234.32$ min.
 Produkt *cis*-**121a**: $t_{\text{R}} = 233.12$ min (Nebenkomponente, *R,S*),
 $t_{\text{R}} = 234.26$ min (Hauptkomponente, *S,R*).

Kristallstrukturanalyse von *trans*-121a:

$C_{13}H_{16}N_2O_2S$; Kristallform: transluzente farblose Nadeln; Molekulargewicht = 264.34 g/mol; Kristallsystem: monoklin; Raumgruppe: $P 1 2_1 1$; $a = 5.5952(11) \text{ \AA}$, $b = 9.933(2) \text{ \AA}$, $c = 11.693(3) \text{ \AA}$, $\alpha = 90.000^\circ$, $\beta = 96.504(7)^\circ$, $\gamma = 90.000^\circ$; $V = 645.7(3) \text{ \AA}^3$; $Z = 2$; $\rho_{\text{ber}} = 1.360 \text{ g/cm}^3$; $\mu = 0.246 \text{ mm}^{-1}$; Kristallgröße $0.60 \times 0.17 \times 0.16 \text{ mm}$; $F(000) = 280$; Bruker Smart X2S Diffraktometer; $T = 199 \text{ K}$; Mo- K_α Strahlung $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$; $2.70 \leq \theta \leq 29.66^\circ$; gemessene Reflexe 15432 ($-7 \leq h \leq 7$, $-13 \leq k \leq 13$, $-16 \leq l \leq 16$); Reflexe/Parameter/Restraints 3473/164/1; Strukturlösung und Verfeinerung mit SHELXL-2014/7 (Sheldrick, 2014),⁶⁴ Verfeinerungsmethode Full-matrix-least-square, multi-scan Absorptionskorrektur (SADABS), Goodness-of-Fit (F^2) = 1.001, $R = 0.0606$ [$I > 2\sigma(I)$], $wR = 0.1183$ (all data), größtes Differenzdichtemaximum und -minimum 0.325 und -0.402 e\AA^{-3} ; Parameter der absoluten Struktur 0.16(10).

***cis*- und *trans*-4-Phenyl-1-(2,2,2-trifluoracetyl)piperidin-3-carbonitril**

In einer Glovebox wurde $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$ (5.5 mg, 12 μmol , 2.5 mol%) in einen ausgeheizten Schlenkcolben eingewogen und unter Schlenkbedingungen in entgastem 1,4-Dioxan (3.0 mL) für 15 min bei 30 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend mit einer entgasten wässrigen KOH-Lösung ($c = 0.5 \text{ mol/L}$, 0.5 mL, 0.2 mmol entspricht 0.5 Äq. KOH) versetzt und für weitere 15 min bei 30 °C gerührt. Danach wurden Nitril **118** (100 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äq.) und Phenylboronsäure (**33a**, 149 mg, 1.2 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung für 21 h auf 60 °C erhitzt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc 2:1) wurde eine gesättigte

wässrige NaHCO₃-Lsg. (5 mL) hinzugefügt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch eine säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 15 x 3.5 cm, PE/EtOAc 5:1→1:1) wurden drei Fraktionen isoliert. Die erste Fraktion lieferte *rac-trans*-**122a** in Form eines blassgelben Öls (7 mg, 25 µmol, 5 %). In der zweiten Fraktion wurde das Edukt als gelbes Öl (52 mg, 0.3 mmol, 52 %) reisoliert. Die dritte Fraktion wurde als verunreinigtes Gemisch aus *rac-cis*-**122a** und Phenylboronsäure (**33a**) in Form eines blassgelben Feststoffs (40 mg, *rac-cis*-**122a**/**33a** 77:23, entspricht 31 mg *cis*, 0.1 mmol, 22 %) isoliert.

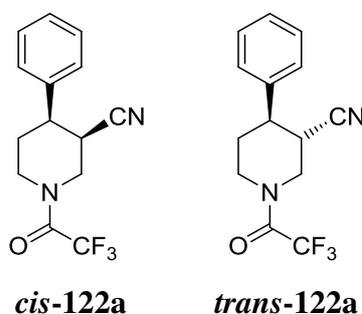
Allgemeine Arbeitsvorschrift der asymmetrischen 1,4-Addition von Phenylboronsäure an 1-(2,2,2-Trifluoracetyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonitril (AAV 9)

In einer Glovebox wurden [RhCl(C₂H₄)₂]₂ (4.7 mg, 12 µmol, 2.5 mol%) und (*S,S*)-Ph-bod (*ent*-**21**, 7.0 mg, 27 µmol, 5.5 mol%) in einen ausgeheizten Schlenkkolben eingewogen und unter Schlenkbedingungen in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3.0 mL) für 15 min bei 30 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend mit einer frisch entgasten wässrigen KOH-Lösung (*c* = 0.5 mol/L, 0.5 mL, 0.2 mmol entspricht 0.5 Äq. KOH) oder mit frisch entgastem H₂O (0.5 mL) und PMP (44 µL, 0.2 mmol, 0.5 Äq.) versetzt und für weitere 15 min bei 30 °C gerührt. Danach wurden *N*-TFA-Arecolinnitril **118** (100 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äq.) und Phenylboronsäure (**33a**, 149 mg, 1.2 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung für 3 oder 21 h auf 60 oder 90 °C erhitzt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc 2:1) wurde eine gesättigte wässrige NaHCO₃-Lsg. (5 mL) hinzugefügt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch eine säulenchromatographische Reinigung wurden die 1,4-Additionsprodukte *cis*-**122a** und *trans*-**122a** getrennt.

Tabelle 18: Asymmetrische 1,4-Addition von Phenylboronsäure an 1-(2,2,2-Trifluoracetyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonitril (**118**) (AAV 9).

Eintrag	Base	Temp. [°C]	Zeit	Ausb. [%] ^a	<i>cis/trans</i>	<i>ee</i> ^b <i>cis</i>	<i>ee</i> ^b <i>trans</i>
9.1	KOH	60	21 h	25	57:43	82%	83%
9.2	KOH	90	3 h	25	0:100	-	85%
9.3	PMP	90	21 h	72	62:38	69%	83%

^aGesamtausbeute. ^bBestimmt mit Hilfe von GC an chiraler stationärer Phase nach Trennung der Diastereomere.



Eintrag 9.1: Die säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 12 x 3.5 cm, PE/EtOAc 5:1→2:1) lieferte drei Fraktionen. Die erste Fraktion lieferte *trans-122a* in Form eines gelben Öls (15 mg, 53 μ mol, 11 %), welches bei 5 °C erstarrt. In der zweiten Fraktion wurde das Startmaterial als gelbes Öl (40 mg, 0.2 mmol, 40 %) reisoliert, welches bei 5 °C erstarrt. Die dritte Fraktion wurde als verunreinigtes Gemisch aus *cis-122a* und Phenylboronsäure (**33a**) in Form eines blassgelben Feststoffs (89 mg, *cis-122a/33a* 11:89, entspricht 20 mg *cis*, 71 μ mol, 14 %) isoliert.

Eintrag 9.2: Die säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 15 x 3.5 cm, PE/EtOAc 10:1→5:1) lieferte zwei Fraktionen. Die erste Fraktion lieferte *trans-122a* in Form eines gelben Öls (34 mg, 0.1 mmol, 25 %), welches bei 5 °C erstarrt. In der zweiten Fraktion wurde das Startmaterial als gelbes Öl (15 mg, 73 μ mol, 15 %) reisoliert.

Eintrag 9.3: Die säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 15 x 3.5 cm, PE/EtOAc 10:1→5:1) lieferte zwei Fraktionen. Die erste Fraktion lieferte *trans*-**122a** in Form eines gelben Öls (38 mg, 0.1 mmol, 28 %), welches bei 5 °C erstarrt. In der zweiten Fraktion wurde *cis*-**122a** als gelbes Öl (61 mg, 0.2 mmol, 44 %) isoliert, welches bei 5 °C erstarrt.

Das *cis/trans*-Verhältnis von **122a** wurde durch die Auswaage der isolierten Fraktionen von *cis*-**122a** und *trans*-**122a** bestimmt. Die Identifikation von *cis*- und *trans*-**122a** erfolgt durch Vergleich des Aufspaltungsmusters von 3-H und 4-H sowie der chemischen Verschiebung von 2'-H und 6'-H mit den entsprechenden Signalen von **121a**.

***cis*-122a:**

¹H NMR (400 MHz, DMF-*d*₇, 420 K): δ = 2.10 – 2.30 (m, 2 H, 5-H, 5'-H), 3.30 – 3.49 (m, 2 H, 4-H, 6-H), 3.53 – 3.70 (m, 2 H, 2-H, 3-H), 4.40 – 4.57 (m, 1 H, 6'-H), 4.58 – 4.76 (m, 1 H, 2'-H), 7.29 – 7.36 (m, 1 H, Ar), 7.37 – 7.49 (m, 4 H, Ar) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, DMF-*d*₇, 420 K): δ = 28.3 (CH₂, C-5), 36.7 (CH, C-3), 43.5 (CH, C-4), 46.0 (CH₂, C-6), 48.0 (CH₂, C-2), 118.1 (q, C, CF₃), 119.1 (C, CN), 128.4 (2 CH, C-Ar), 128.5 (CH, C-Ar), 129.7 (2 CH, C-Ar), 142.2 (C, C-1''), 157.0 (q, C, CO) ppm. Das Auftreten von Signalverbreiterungen in den gemessenen Hochtemperatur-NMR-Spektren ist auf Koaleszenzphänomene zurückzuführen, die durch die gehinderte Rotation der TFA-Gruppe hervorgerufen werden. **HRMS (ESI+):** Ber. für C₁₄H₁₃F₃N₂NaO [M + Na]⁺ 305.0878; gef.: 305.0877.

***trans*-122a:**

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 430 K): δ = 1.74 – 1.87 (m, 1 H, 5-H), 1.95 – 2.04 (m, 1 H, 5'-H), 3.11 – 3.21 (m, 1 H, 4-H), 3.24 – 3.39 (m, 2 H, 3-H, 6-H), 3.40 – 3.51 (m, 1 H, 2-H), 4.10 – 4.23 (m, 1 H, 6'-H), 4.41 – 4.57 (m, 1 H, 2'-H), 7.27 – 7.34 (m, 1 H, Ar), 7.34 – 7.43 (m, 4 H, Ar) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆, 430 K): δ = 31.3 (CH₂, C-5), 32.8 (CH, C-3), 43.9 (CH₂, C-6), 44.1 (CH, C-4), 45.0 (CH₂, C-2), 115.8 (q, C, CF₃), 117.8 (C, CN), 126.64, 126.66 (3 CH, C-Ar), 127.9 (2 CH, C-Ar), 140.5 (C, C-1''), 154.2 (q, C, CO) ppm. Das Auftreten von Signalverbreiterungen in den gemessenen Hochtemperatur-NMR-Spektren ist auf Koaleszenzphänomene zurückzuführen, die durch die

gehinderte Rotation der TFA-Gruppe hervorgerufen werden. **HRMS (ESI+)**: Ber. für $C_{14}H_{13}F_3N_2NaO [M + Na]^+$ 305.0878; gef.: 305.0880.

Experimentelle Daten für Eintrag 9.1:

cis-122a: 82% *ee* (*R,R*).

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler Gaschromatographie bestimmt: Starttemperatur: 50 °C, Heizrate: 2.0 °C/min, ab 100 °C Heizrate: 0.5 °C/min.

Retentionszeiten: Racemisches Gemisch *rac-cis-122a*: $t_R = 179.89$ min,
 $t_R = 181.00$ min.
 Produkt *cis-122a*: $t_R = 179.85$ min (Hauptkomponente, *R,R*),
 $t_R = 180.96$ min (Nebenkomponekte, *S,S*).

trans-122a: 83% *ee* (*S,R*).

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler Gaschromatographie bestimmt: Starttemperatur: 50 °C, Heizrate: 2.0 °C/min, ab 100 °C Heizrate: 0.5 °C/min.

Retentionszeiten: Racemisches Gemisch *rac-trans-122a*: $t_R = 151.59$ min,
 $t_R = 156.84$ min.
 Produkt *trans-122a*: $t_R = 151.57$ min (Nebenkomponekte, *R,S*),
 $t_R = 156.78$ min (Hauptkomponente, *S,R*).

Experimentelle Daten für Eintrag 9.2:

trans-122a: $[\alpha]_D^{20} = +13.4$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$) für 85% *ee* (*S,R*).

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler Gaschromatographie bestimmt: Starttemperatur: 50 °C, Heizrate: 2.0 °C/min, ab 100 °C Heizrate: 0.5 °C/min.

Retentionszeiten: Racemisches Gemisch *rac-trans-122a*: $t_R = 151.59$ min,
 $t_R = 156.84$ min.
 Produkt *cis-122a*: $t_R = 151.93$ min (Nebenkomponekte, *R,S*),
 $t_R = 157.10$ min (Hauptkomponente, *S,R*).

6. Literaturverzeichnis

- ¹ J. Gal, *Helv. Chim. Acta* **2013**, *96*, 1617-1657.
- ² L. Pasteur, *C. R. Séances Acad. Sci.* **1848**, *26*, 535-538.
- ³ FreeImages.com/BeerBeer; Miller, A (2006, September 07). FreeImages.com. Abruf [02.03.2017] von <http://de.freeimages.com/photo/biltong-1-1378907>
- ⁴ G. Heusinger, A. Mosandl, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 507-510.
- ⁵ H.-D. Belitz, W. Grosch, P. Schieberle, *Lehrbuch der Lebensmittelchemie 6. Auflage*, Springer-Verlag, Berlin, **2008**.
- ⁶ L. Carroll, *Alice im Spiegelland*, Sesam-Verlag, Wien, **1923**.
- ⁷ H. S. Bevinakatti, A. A. Banerji, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5372-5375.
- ⁸ K. Roth, *Chem. Unserer Zeit* **2005**, *39*, 212-217.
- ⁹ a) J. J. L. M. Cornelissen, A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, N. A. J. M. Sommerdijk, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 4039-4070; b) J. Zhang, M. T. Albelda, Y. Liu, J. W. Canary, *Chirality* **2005**, *17*, 404-420; c) D. B. Amabilino, *Chirality at the Nanoscale*, WILEY-VCH Verlag, Weinheim, **2009**.
- ¹⁰ D. Enders, H. Eichenauer, *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 579-580; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 549-551.
- ¹¹ D. Enders, H. Eichenauer, R. Pieter, *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 3703-3714.
- ¹² A. Job, C. F. Janeck, W. Bettray, R. Peters, D. Enders, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2253-2329.
- ¹³ D. Hoppe, F. Hintze, P. Tebben, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1457-1459; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1422-1424.
- ¹⁴ a) F. H. Arnold, *Nature* **2001**, *409*, 253-257; b) C. M. Clouthier, J. N. Pelletier, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1585-1605; c) M. T. Reetz, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12480-12496.
- ¹⁵ F. Balkenhohl, K. Ditrich, B. Hauer, W. Ladner, *J. Prakt. Chem.* **1997**, *339*, 381-384.
- ¹⁶ a) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 492-493; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496-497; b) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621.
- ¹⁷ B. Maji, H. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 8858-8861; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8714-8717.
- ¹⁸ a) R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2108-2123; b) R. Noyori, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 83-98; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 79-92.
- ¹⁹ W. S. Knowles, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2096-2107.
- ²⁰ E. N. Jacobsen, W. Zhang, A. R. Muci, J. R. Ecker, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7064-7066.
- ²¹ T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Science* **2003**, *299*, 1691-1693.
- ²² W. Kaminsky, K. Külper, H. H. Brintzinger, F. R. W. P. Wild, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 507-508; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 507-508.
- ²³ a) F. Glorius, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3444-3446; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3364-3366; b) C. Defieber, H. Grützmacher, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2008**, *120*,

- 4558-4579; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4482-4502; c) R. Shintani, T. Hayashi, *Aldrichim. Acta* **2009**, *42*, 31-38.
- ²⁴ a) T. Hayashi, K. Ueyama, N. Tokunaga, K. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11508-11509; b) N. Tokunaga, Y. Otomaru, K. Okamoto, K. Ueyama, R. Shintani, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13584-13585; c) Y. Otomaru, K. Okamoto, R. Shintani, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2503-2508.
- ²⁵ C. Fischer, C. Defieber, T. Suzuki, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1628-1629.
- ²⁶ C. Elschenbroich, *Organometallchemie, 4. Auflage*, B. G. Teubner Verlag, Wiesbaden, **2003**, S.380.
- ²⁷ Y. Uozumi, S.-Y. Lee, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7185-7188.
- ²⁸ a) C. Defieber, J.-F. Paquin, S. Serna, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3873-3876; b) J.-F. Paquin, C. R. J. Stephenson, C. Defieber, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3821-3824.
- ²⁹ a) K. Okamoto, T. Hayashi, V. H. Rawal, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4387-4389; b) K. Okamoto, T. Hayashi, V. H. Rawal, *Chem. Commun.* **2009**, 4815-4817.
- ³⁰ a) P. Maire, S. Deblon, F. Breher, J. Geier, C. Böhrer, H. Rügger, H. Schönberg, H. Grützmacher, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4198-4205; b) E. Piras, F. Läng, H. Rügger, D. Stein, M. Würle, H. Grützmacher, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5849-5858.
- ³¹ a) R. Shintani, W.-L. Duan, T. Nagano, A. Okada, T. Hayashi, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4687-4690; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4611-4614; b) W.-L. Duan, H. Iwamura, R. Shintani, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2130-2138.
- ³² T. Thaler, L.-N. Guo, A. K. Steib, M. Raducan, K. Karaghiosoff, P. Mayer, P. Knochel, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3182-3185.
- ³³ a) T. Minuth, M. M. K. Boysen, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4212-4215; b) H. Grugel, T. Minuth, M. M. K. Boysen, *Synthesis* **2010**, 3248-3258; c) H. Grugel, F. Albrecht, T. Minuth, M. M. K. Boysen, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3780-3783.
- ³⁴ a) K. Fagnou, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 169-196; b) T. Hayashi, K. Yamasaki, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2829-2844; c) H. J. Edwards, J. D. Hargrave, S. D. Penrose, C. G. Frost, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2093-2105; d) P. Tian, H.-Q. Dong, G.-Q. Lin, *ACS Catal.* **2012**, *2*, 95-119.
- ³⁵ M. Sakai, H. Hayashi, N. Miyaura, *Organometallics* **1997**, *16*, 4229-4231.
- ³⁶ Y. Takaya, M. Ogasawara, T. Hayashi, M. Sakai, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5579-5580.
- ³⁷ T. Hayashi, *Pure Appl. Chem* **2004**, *76*, 465-475.
- ³⁸ T. Hayashi, M. Takahashi, Y. Takaya, M. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5052-5058.
- ³⁹ a) R. Itooka, Y. Iguchi, N. Miyaura, *Chem. Lett.* **2001**, *30*, 722-723; b) S. Sakuma, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8944-8946.
- ⁴⁰ R. Itooka, Y. Iguchi, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6000-6004.

- ⁴¹ a) R. Shintani, M. Takeda, T. Nishimura, T. Hayashi, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 4061-4063; b) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3969-3971.
- ⁴² T. Hayashi, T. Senda, M. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10716-10717.
- ⁴³ a) L. Dong, Y.-J. Xu, L.-F. Cun, X. Cui, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, L.-Z. Gong, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4285-4288; b) L. Dong, Y.-J. Xu, W.-C. Yuan, X. Cui, L.-F. Cun, L.-Z. Gong, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4093-4105.
- ⁴⁴ S. Hajra, R. Ghosh, S. Chakrabarti, A. Ghosh, S. Dutta, T. K. Dey, R. Malhotra, S. Asijaa, S. Roy, S. Dutta, S. Basu, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2433-2437.
- ⁴⁵ K. M. Belyk, C. D. Beguin, M. Palucki, N. Grinberg, J. DaSilva, D. Askin, N. Yasuda, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3265-3268.
- ⁴⁶ K. R. Campos, A. Klapars, Y. Kohmura, D. Pollard, H. Ishibashi, S. Kato, A. Takezawa, J. H. Waldman, D. J. Wallace, C. Chen, N. Yasuda, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1004-1007.
- ⁴⁷ W. J. Dziechciejewski, Diplomarbeit, Leibniz Universität Hannover, **2013**.
- ⁴⁸ a) E. Jahns, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, *21*, 3404-3409; b) J. T. Plati, A. K. Ingberman, W. Wenner, *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 261-265.
- ⁴⁹ J. Dunlop, S. W. Watts, J. E. Barrett, J. Coupet, B. Harrison, H. Mazandarani, S. Nawoschik, M. N. Pangalos, S. Ramamoorthy, L. Schechter, D. Smith, G. Stack, J. Zhang, G. Zhang, S. Rosenzweig-Lipson, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2011**, *337*, 673-680.
- ⁵⁰ B. H. Norman, J. A. Dodge, T. I. Richardson, P. S. Borromeo, C. W. Lugar, S. A. Jones, K. Chen, Y. Wang, G. L. Durst, R. J. Barr, C. Montrose-Rafizadeh, H. E. Osborne, R. M. Amos, S. Guo, A. Boodhoo, V. Krishnan, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6155-6157.
- ⁵¹ D. J. Denhart, J. A. Deskus, J. L. Ditta, Q. Gao, H. D. King, E. S. Kozlowski, Z. Meng, M. A. LaPaglia, G. K. Mattson, T. F. Molski, M. T. Taber, N. J. Lodge, R. J. Mattson, J. E. Macor, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4031-4033.
- ⁵² J. Zhou, R. He, K. M. Johnson, Y. Ye, A. P. Kozikowski, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5821-5824.
- ⁵³ a) K. L. Dechant, S. P. Clissold, *Drugs* **1991**, *41*, 225-253; b) M. Engelstoft, J. B. Hansen, *Acta Chim. Scand.* **1996**, *50*, 164-169.
- ⁵⁴ F. G. Bordwell, K. C. Yee, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5939-5944.
- ⁵⁵ H. Grugel, M. M. K. Boysen, unveröffentlichte Ergebnisse, **2013**.
- ⁵⁶ D. A. Petrone, H. Yoon, H. Weinstabl, M. Lautens, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 8042-8046; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7908-7912.
- ⁵⁷ X.-D. An, S. Yu, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5064-5067.
- ⁵⁸ G. Zou, J. Guo, Z. Wang, W. Huang, J. Tang, *Dalton Trans.* **2007**, 3055-3064.
- ⁵⁹ C. Shao, H.-J. Yu, N.-Y. Wu, P. Tian, R. Wang, C.-G. Feng, G.-Q. Lin, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 788-791.
- ⁶⁰ H. Grugel, F. Albrecht, M. M. K. Boysen, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3289-3294.
- ⁶¹ J. Lorenzo, A. Delgado, Á. M. Montaña, J. M. Mesas, M.-T. Alegre, M. del Carmen Rodríguez, F.-X. Avilés, *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *83*, 374-388.
- ⁶² ICI Americas Inc.; P. R. Bernstein, F. J. Brown, V. G. Matassa, Y. K. Yee, *Patent US 4837235 A1*, **1989**.

- ⁶³ P. G. Jones, *Chem. Br.* **1981**, *17*, 222-225.
- ⁶⁴ G. M. Sheldrick, *SHELXL*, veröff. 2014/7, Universität Göttingen, **2014**.
- ⁶⁵ CCDC 1408648 beinhaltet die kristallographischen Daten von **67**.
- ⁶⁶ H. D. Flack, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.* **1983**, *39*, 876-881.
- ⁶⁷ E. Hupe, P. Knochel, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 127-130.
- ⁶⁸ R. Weber, Masterarbeit, Leibniz Universität Hannover, **2015**.
- ⁶⁹ K. Minami, H. Saito, H. Tsutsui, H. Nambu, M. Anada, S. Hashimoto, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1483-1487.
- ⁷⁰ a) Wyeth; S. Megati, S. Bhansali, C. Dehnhardt, S. Deshmukh, P. Fung, M. MacEwan, R. J. Tinder *Patent WO 2009/039362 A2*, **2009**; b) R. Neelamegan, T. Hellenbrand, F. A. Schroeder, C. Wang, J. M. Hooker, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 1488-1494.
- ⁷¹ G. B. Feigelson, *Patent US 2007/0088022 A1*, **2007**.
- ⁷² V. Dragan, J. C. McWilliams, R. Miller, K. Sutherland, J. L. Dillon, M. K. O'Brien, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2942-2945.
- ⁷³ J. Barluenga, J. M. Álvarez-Gutiérrez, A. Ballesteros, J. M. González, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1303-1305; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1281-1283.
- ⁷⁴ W. A. Nack, G. He, S.-Y. Zhang, C. Lu, G. Chen, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3440-3443.
- ⁷⁵ a) T. Kitagawa, Y. Idomoto, H. Matsubara, D. Hobara, T. Kakiuchi, T. Okazaki, K. Komatsu, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1362-1369; b) M. S. Ayoup, D. B. Cordes, A. M. Z. Slawin, D. O'Hagan, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5621-5624.
- ⁷⁶ T. Kubo, C. Katoh, K. Yamada, K. Okano, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11230-11236.
- ⁷⁷ B. M. Smith, J. M. Smith, J. H. Tsai, J. A. Schultz, C. A. Gilson, S. A. Estrada, R. R. Chen, D. M. Park, E. B. Prieto, C. S. Gallardo, D. Sengupta, P. I. Dosa, J. A. Covell, A. Ren, R. R. Webb, N. R. A. Beeley, M. Martin, M. Morgan, S. Espitia, H. R. Saldana, C. Bjenning, K. T. Whelan, A. J. Grottick, F. Menzaghi, W. J. Thomsen, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 305-313.
- ⁷⁸ a) S. Laschat, T. Dicker, *Synthesis* **2000**, 1781-1813; b) P. M. Weintraub, J. S. Sabol, J. M. Kane, D. R. Borchering, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2953-2989.
- ⁷⁹ J. Cossy, *Chem. Rec.* **2005**, *5*, 70-80.
- ⁸⁰ H. Grugel, M. M. K. Boysen, unveröffentlichte Ergebnisse, **2013**.
- ⁸¹ L.-L. Gundersen, C. Charnock, A. H. Negussie, F. Rise, S. Teklu, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2007**, *30*, 26-35.
- ⁸² J. Bosch, M. Rubiralta, A. Domingo, J. Bolós, A. Linares, C. Minguillón, M. Amat, J. Bonjoch, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1516-1522.
- ⁸³ G. L. Butt, L. W. Deady, *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, *21*, 981-984.
- ⁸⁴ P. Jakobsen, J. M. Lundbeck, M. Kristiansen, J. Breinholt, H. Demuth, J. Pawlas, M. P. Torres Candela, B. Andersen, N. Westergaard, K. Lundgren, N. Asano, *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 733-744.
- ⁸⁵ I. Coldham, K. M. Crapnell, J.-C. Fernández, J. D. Moseley, R. Rabot, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6181-6187.

- ⁸⁶ R. A. Olofson, J. T. Martz, J.-P. Senet, M. Piteau, T. Malfroot, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2081-2082.
- ⁸⁷ A. Pelander, I. Ojanperä, T. A. Hase, *Forensic Sci. Int.* **1997**, *85*, 193-198.
- ⁸⁸ C. Nadeau, S. Aly, K. Belyk, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2878-2880.
- ⁸⁹ P. Guerry, R. Neier, *Synthesis* **1984**, 485-488.
- ⁹⁰ E. M. Kosower, J. W. Patton, *Tetrahedron* **1966**, *22*, 2081-2093.
- ⁹¹ F. Hoffmann-La Roche AG; J. Aebi, K. Amrein, W. Chen, B. Hornsperger, B. Kuhn, Y. Liu, H. P. Maerki, A. V. Mayweg, P. Mohr, X. Tan, Z. Wang, M. Zhou, *Patent WO 2013079452 A1* **2013**.
- ⁹² S. V. D'Andrea, E. T. Michalson, J. P. Freemann, C. G. Chidester, J. Szmuszkovicz, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3133-3137.
- ⁹³ J. A. Fuentes, S. M. Smith, M. T. Scharbert, I. Carpenter, D. B. Cordes, A. M. Z. Slawin, M. L. Clarke, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 10851-10860.
- ⁹⁴ L. Becerra-Figueroa, A. Ojeda-Porras, D. Gamba-Sánchez, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4544-4552.
- ⁹⁵ F. Stäger, Bachelorarbeit, Leibniz Universität Hannover, **2016**.
- ⁹⁶ S. L. II Gwaltney, L. T. J. Nelson, S. J. O'Connor, H. L. Sham, G. M. Sullivan, W. Wang, *Patent US 2003/216441 A1*, **2003**.
- ⁹⁷ M. Keita, M. Vandamme, J.-F. Paquin, *Synthesis* **2015**, *47*, 3758-3766.
- ⁹⁸ A. Saednya, *Synthesis* **1985**, 184-185.
- ⁹⁹ R. Kumar, D. Kumar, A. K. Prasad, *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 520-536.
- ¹⁰⁰ M. Sukeda, S. Ichikawa, A. Matsuda, S. Shuto, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3465-3475.
- ¹⁰¹ G. Li, S. F. Nelsen, A. S. Jalilov, I. A. Guzei, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2445-2452.
- ¹⁰² G. Zhou, P. Ting, R. Aslanian, J. J. Piwinski, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2517-2520.
- ¹⁰³ a) S. Sakuma, M. Sakai, R. Itooka, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5951-5955; b) J. Ramnauth, O. Poulin, S. S. Bratovanov, S. Rakhit, S. P. Maddaford, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2571-2573.
- ¹⁰⁴ a) S. Helbig, S. Sauer, N. Cramer, S. Laschat, A. Baro, W. Frey, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2331-2337; b) Z.-Q. Wang, C.-G. Feng, M.-H. Xu, G.-Q. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5336-5337.
- ¹⁰⁵ J. C. Pastre, C. R. D. Correia, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1657-1660.
- ¹⁰⁶ V. Gotor, *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 420-426.
- ¹⁰⁷ a) M. E. Bunnage, S. G. Davies, P. M. Roberts, A. D. Smith, J. M. Withey, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2763-2776; b) S. Song, S.-F. Zhu, L.-Y. Pu, Q.-L. Zhou, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 6188-6191; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6072-6075.
- ¹⁰⁸ R. A. Newmark, A. Tucker, L. C. Hardy, *Magn. Reson. Chem.* **1996**, *34*, 728-729; T. Saika, T. Iyoda, T. Shimidzu, *Chem. Lett.* **1993**, *22*, 2025-2028.
- ¹⁰⁹ Y. Chen, J. P. Romaine, T. R. Newhouse, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5875-5878.
- ¹¹⁰ Novo Nordisk A/S; M. Kristiansen, P. Jakobsen, J. M. Lundbeck, B. Kilde, K. Lundgren, *Patent US 6046214 A1*, **2000**.

Lebenslauf

Wojciech Jan Dziechciejewski

Persönliche Daten

Geburtsdatum und –ort	09.09.1982 in Marienburg (Polen)
Familienstand	verheiratet, zwei Kinder
Staatsangehörigkeit	deutsch

Wissenschaftlicher Werdegang

11/2013 – 06/2015	Promotionsstudium an der Leibniz Universität Hannover im Arbeitskreis von Prof. Dr. Mike M. K. Boysen mit dem Arbeitsthema: <i>Anspruchsvolle Elektrophile in asymmetrischen 1,4-Additionsreaktionen</i>
07/2015 – 06/2017	Promotionsstudium an der Leibniz Universität Hannover im Arbeitskreis von Prof. Dr. Holger Butenschön mit dem Arbeitsthema: <i>Anspruchsvolle Elektrophile in asymmetrischen 1,4-Additionsreaktionen</i>

Hochschulausbildung

10/2005 – 10/2013	Studium der Chemie an der Leibniz Universität Hannover Abschluss: Diplom-Chemiker Diplomarbeit in Organischer Chemie, Betreuer: Prof. Dr. Mike M. K. Boysen, Thema: <i>Rhodium(I)-katalysierte 1,4-Addition von Boronsäuren an anspruchsvolle Elektrophile</i>
02/2011	Diplomvorprüfung
10/2004 – 09/2005	Lehramtsstudium (Gymnasium) an der Leibniz Universität Hannover, Fächerkombination: Chemie und Mathematik

Wehrdienst

07/2003 – 03/2004	4./Panzergrenadierlehrbataillon 92, Munster Dienstgrad: Obergefreiter
-------------------	--

Schulbildung

06/2003	Abitur am Gymnasium St. Ursula - Schule, Hannover
---------	---

Wissenschaftliche Beiträge

Publikation

Cycloalkene Carbonitriles in Rhodium-Catalyzed 1,4-Addition and Formal Synthesis of Vabicaserin,

W. J. Dziechciejewski, R. Weber, O. Sowada, M. M. K. Boysen, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4132-4135.

Konferenzbeiträge

Poster "Challenging Electrophiles in Asymmetric 1,4-Additions", 28th International Symposium on Chiral Discrimination (Chirality 2016), **2016**, Heidelberg – Deutschland.

Poster "Enantioselective 1,4-Addition to Cyclopentene Carbonitrile", 27th International Symposium on Chiral Discrimination (Chirality 2015), **2015**, Boston, MA – USA.

Poster "Recalcitrant Electrophiles in 1,4-Addition Reactions", Leibniz Symposium, **2015**, Hannover – Deutschland-

Poster "Cycloalkene Carbonitriles in Asymmetric Rhodium-Catalysed 1,4-Additions", ORCHEM 2014 – 19th Lecture Conference, **2014**, Weimar – Deutschland.

Poster "Asymmetric Rhodium-Catalysed 1,4-Addition with Challenging Electrophiles", 26th International Symposium on Chiral Discrimination (Chirality 2014), **2014**, Prag – Tschechien.