

Oxidation 2-substituierter Pyrrolidine und Piperidine als Nicotinanaloga

Oxidation of 2-substituted Pyrrolidines and Piperidines as Nicotine Analogues

Hans Möhrle und Johannes Berlitz

Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie, Heinrich-Heine-Universität,
Universitätsstraße 1, D-40225 Düsseldorf

Reprint requests to Prof. Dr. H. Möhrle. E-mail: h.moehrle@uni-duesseldorf.de

Z. Naturforsch. 2008, 63b, 985–992; received April 23, 2008

The oxidation of nicotine (**1**) with Hg(II)-EDTA follows the direction to the α -methylene group of the pyrrolidine part and results in a two-step dehydrogenation to lactam **3**. The same course is observed with the aromatic or heteroaromatic 2-substituted compounds **4–7** to give the pyrrolidones **8–11**. In contrast, the 2-methyl- or 2-methylaryl-substituted pyrrolidines **12–14** are attacked at the α -methine group with only a two-electron withdrawal and give rise to the iminium derivatives **15–17**. These salts as well as the corresponding enamines show, after addition of D₂O, exchange phenomena in the NMR spectra, which indicate an equilibrium in each case. The Hg(II)-EDTA dehydrogenation in the homologous piperidine series gives the corresponding results. From the anabasine derivative **18** the lactam **19** is produced, and from 2-benzyl-1-methylpiperidine (**21**) the iminium compound **22** is obtained.

Key words: Hg(II)-induced Dehydrogenation, Iminium Salt, Enamine, Lactam

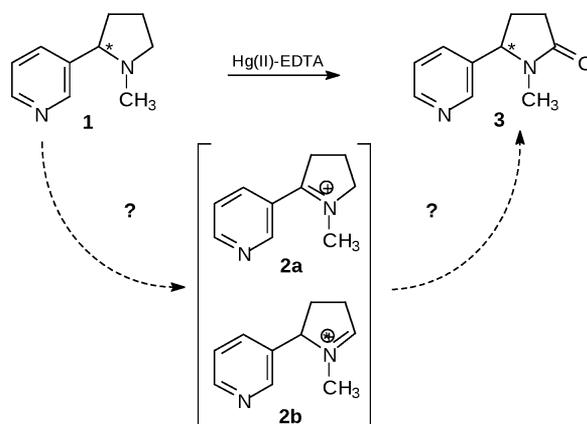
Einleitung

Bei der Oxidation von Nicotin (**1**) mit Quecksilber(II)-ethylendiamintetraacetat [Hg(II)-EDTA] [1] überraschte sowohl die Richtung der Dehydrierung im Pyrrolidinring zur 5-Position als auch die doppelte Dehydrierung zum Lactam als Endprodukt [2], dem Cotinin (**3**). Die erwartete Iminium-Form **2a**, die ein tertiäres Carbenium-Ion darstellt, entstand praktisch nicht [3] (Schema 1).

Zur Klärung der Frage, ob es sich hierbei um eine substituentenabhängige Reaktionsweise handelt, war es notwendig, Modellversuche an verschiedenen 2-substituierten Pyrrolidinen und Piperidinen im Hinblick auf die konkurrierende Entstehung beider möglichen Carbenium-Iminium-Strukturen durchzuführen.

Ergebnisse und Diskussion

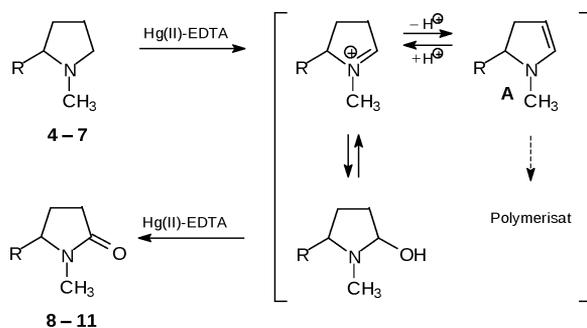
Bei der Dehydrierung des Phenylanalogen **4** von Nicotin (**1**) mit Hg(II)-EDTA färbte sich der Ansatz nach wenigen Minuten dunkelbraun, und nach der Standard-Reaktionsdauer von einer Stunde hatten sich größere Mengen von schwer löslichen Polymeren gebildet, während das Lactam **8** als einziges definiertes Produkt erhalten wurde.



Schema 1.

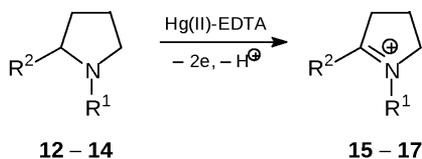
Auch die Veränderung der Lösungsmittelmenge, der Oxidationsäquivalente und der Reaktionszeit führte zu keiner anderen isolierbaren Verbindung, etwa dem Enamin vom Typ **A**, das für die Polymerisation verantwortlich sein dürfte (Schema 2).

Weiterhin lieferten die Pyridone **5** und **6** ebenso wie das Nicotin-*N*-oxid **7** unter 4-Elektronentzug die entsprechenden Lactame, so dass offensichtlich für deren Bildung die Aromatizität der heterocyclischen Substituenten keine entscheidende Rolle spielt.



R				
	4 8 (40 %)	5 9 (56 %)	6 10 (71 %)	7 11 (52 %)

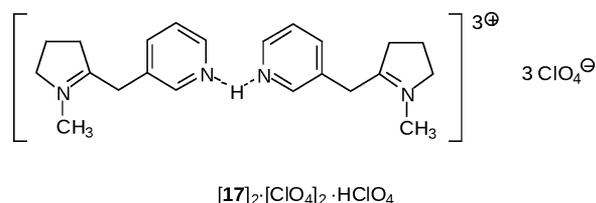
Schema 2.



	R ¹	R ²	
12		CH ₃	15 (66 %)
13	CH ₃		16 (74 %)
14	CH ₃		17 (67 %)

Schema 3.

Aus der Umsetzung der in 2-Stellung Alkyl- oder Arylmethyl-substituierten Pyrrolidine **12–14** entstanden unter 2-Elektronenzug die Iminiums Salze **15–17**, die nach Alkalisierung des Ansatzes als Enamine extrahiert und als Iminiumperchlorate charakterisiert wurden (Schema 3). Während aus **15** und **16** erwartungsgemäß die Monoperchlorate erhalten wurden, resultierte aus **17** das „Tripel“-Salz $[\mathbf{17}]_2 \cdot [\text{ClO}_4]_2 \cdot \text{HClO}_4$ (Schema 4).



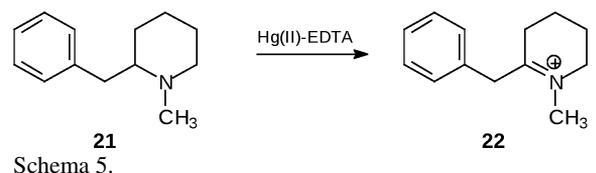
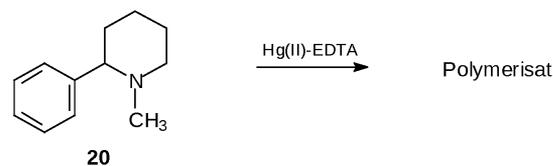
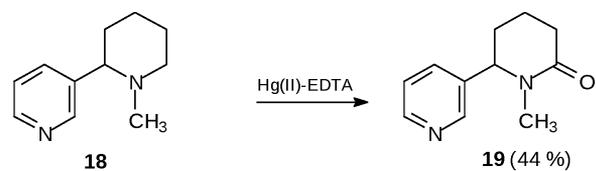
Schema 4.

Die Reduktion der Iminiums Salze mit Natriumborhydrid führte quantitativ zu den Edukten der Oxidation.

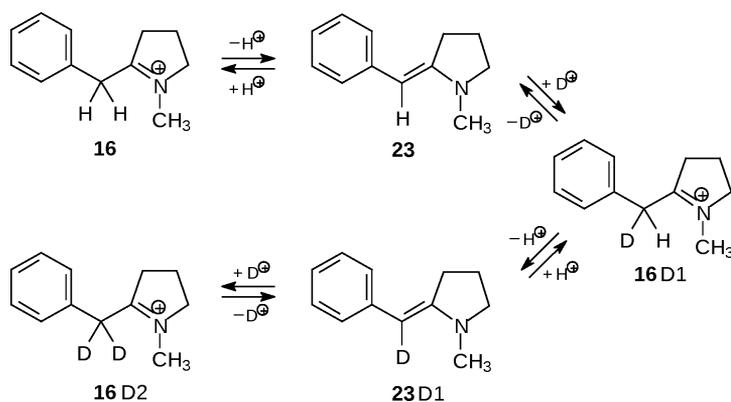
Die Lactambildung bei der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von **1** und **4–7** belegt die prinzipielle Austauschbarkeit des Pyridyl- und des Phenylrings für die Bevorzugung der ungewöhnlichen Dehydrierungsrichtung zum sekundären Carbeniumion. Dagegen bewirkt die Einführung einer Methylenebrücke zwischen Verknüpfungsstelle und Aromaten bei **13** und **14** die Umkehr der Reaktionsrichtung zur Substitutionsstelle und damit zum tertiären Carbenium-Iminium-Ion. Dabei tritt auch hier bei Einsatz eines Heteroaromaten keine Veränderung ein.

Piperidine

Bei den Piperidin-Derivaten erfolgte bei der Dehydrierung von *N*-Methylanabasins (**18**) die Bildung des Lactams **19**, wogegen *N*-Methyl-2-phenylpiperidin (**20**) mit Hg(II)-EDTA vollständig polymerisierte.



Schema 5.



Schema 6.

beiden Fällen wurde die einem 4-Elektronenübergang entsprechende Menge Quecksilber abgeschieden. Da eine Polymerisierung durch Generierung von Dimeren aus dem Enamin eingeleitet wird, ist auch hier eine Bevorzugung der ungewöhnlichen Dehydrierungsrichtung wahrscheinlich, da die Dimerbildung bislang nur auf der dem Substituenten abgewandten Ringseite beobachtet wurde [4].

Versuche mit verkürzten Umsetzungszeiten zeigen regelmäßig neben dem Auftreten von Edukt eine zum umgesetzten Substrat doppelt molare Quecksilberabscheidung, was einem 4-Elektronenübergang entspricht.

2-Benzyl-1-methylpiperidin (**21**) wurde dagegen mit Hg(II)-EDTA unter einfacher Dehydrierung in die Iminium-Verbindung **22** überführt. Insgesamt wird demnach bezüglich der Reaktionsrichtung ein den Pyrrolidin-Derivaten entsprechendes Dehydrierungsmuster beobachtet (Schema 5).

Spektroskopische Untersuchungen

Iminium-Salze

In den IR-Spektren weisen die Iminiumsalze eine scharfe Bande mittlerer bis starker Intensität der $C=N^+$ -Valenzschwingung auf, die in Pyrrolidin-Derivaten bei $1685\text{--}1691\text{ cm}^{-1}$ und bei Piperidin-Derivaten bei 1670 cm^{-1} liegt. Bei den Massenspektren der Perchlorate tritt neben dem intensiven Molekülion der korrespondierenden Enamin-Base stets ein schwaches Ion mit einer um $m/z = 14$ höheren Masse auf, das aus der Oxidation durch das Anion entstehen dürfte.

Die NMR-spektroskopischen Befunde werden beispielhaft am Iminiumsalz **16**·ClO₄ in DMSO-Lösung aufgezeigt: Das Singulett der benzyli-schen Protonen

bei $\delta = 4.15\text{ ppm}$ beweist die Lage der Iminium-Doppelbindung. Die Pyrrolidinprotonen 2-H₂ und 4-H₂ erscheinen jeweils als weiter aufgespaltenes Triplett und 3-H₂ als annäherndes Pentuplett mit einer Kopplungskonstante von $^1J' = 8\text{ Hz}$. Die fehlende Differenzierung von *cis*- und *trans*-Kopplung muss als Indiz für die freie Beweglichkeit im gesättigten Teil des Pyrrolidiniumrings gewertet werden. Wegen der Planarität der $C=N^+$ -Doppelbindung sind aber lediglich envelope-C_s-Konformere unter Auslenkung von C-3 mit den Befunden zu vereinbaren.

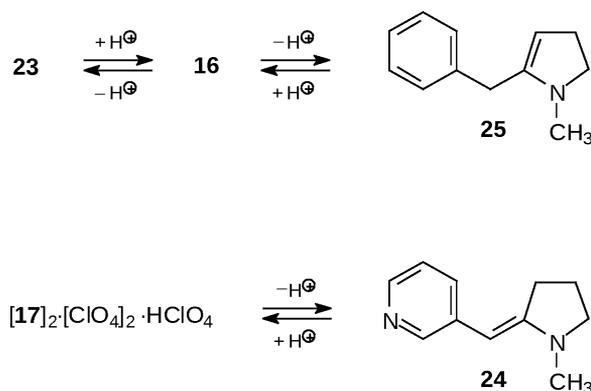
Bei Zusatz von Deuteriumoxid tauschen die benzyli-schen Protonen von **16** über die offensichtlich in geringer Konzentration im Gleichgewicht stehenden Enamin-Formen **23** und **23D1** und die deuterierten Iminium-Spezies **16D1** und **16D2** aus (Schema 6). Nach 48-stündigem Stehen mit D₂O erscheinen zusätzlich in geringem Ausmaß (< 10%) Signale einer Verbindung, die wahrscheinlich aus dem H/D-Austausch von Pyrrolidinium-3-H₂ über eine Ring-Enamin-Form gebildet worden ist.

Im ¹³C-NMR-Spektrum von **16**·ClO₄ kennzeichnet das Signal bei 190.69 ppm die carbonylanaloge Methyleniminium-Struktur.

Im „Tripelsalz“ [17]₂·[ClO₄]₂·HClO₄ weist das ¹H-NMR-Spektrum ein mit D₂O beeinflussbares breites Singulett bei 5.6–6.5 ppm aus, das gegenüber den übrigen Protonen nur die halbe Intensität besitzt. Gleichzeitig ist ein Tieffeldshift der Pyridin-Protonen festzustellen, die – wie alle anderen Protonen – einheitlich erscheinen, was insgesamt die symmetrische Struktur sichert.

Enamine

Aus den Iminiumperchloraten wurden die entsprechenden Enamine freigesetzt und in CDCl₃ NMR-



Schema 7.

spektroskopisch untersucht. In **23** zeigt das mit D₂O beeinflussbare Singulett bei 5.13 ppm das α -H und belegt damit die exocyclische Enaminstruktur. Die mit dem Phenylring konjugierte Enaminstruktur führt zu einem Hochfeldshift der aromatischen Protonen, insbesondere des aromatischen *p*-H. Der damit einhergehende partielle Doppelbindungscharakter der C-2/N-Bindung begünstigt auch hier die envelope-Konformation. Wie bei den korrespondierenden Iminiumperchloraten sind die Triplett- bzw. Pentuplett-Aufspaltungen der Methylensignale als Hinweise auf den beweglichen Anteil von C-4 zu werten.

Die Zugabe von D₂O führt zu fast vollständigem Verschwinden der Signale von α -H und 3-H₂, wobei die Aufspaltung von 4-H₂ dann annähernd Triplett-Struktur erreicht. Dieser über die Methyleniminium-Verbindung **16** ablaufende Austausch beweist die Existenz des nicht direkt erfassten endocyclischen Enamins **25**. Die ¹³C-NMR-Spektren beweisen die Strukturen von **23** und **24** [5] (Schema 7).

Lactame

In den ¹H-NMR-Spektren der durch Hg(II)-EDTA-Dehydrierung synthetisierten γ -Lactame zeigt das Signal des ringständigen Methinprotons 5-H eine auffällige Feinstruktur, die weder als einfaches Triplett [6] noch als Doppeldublett [7] definierbar ist. Deshalb wurde durch Spektrensimulation am Beispiel von Cotinin (**3**) untersucht [5], ob das Signal für 5-H als X-Teil eines AKLMN₃X-Systems durch Erscheinen von Nebenbanden deformiert wird, oder ob Fernkopplungen enthalten sind, welche die Aufspaltung beeinflussen. Gleichzeitig sollten Rückschlüsse über die bevorzugte Konformation von in 5-Stellung substituierten Pyrrolidonen erhalten werden.

In umfangreichen Spektrensimulationen [5] wurden sämtliche Kopplungen in **3** bestimmt. Die Deformation des 5-H-Signals ist aus der Einbindung in ein Spinsystem höherer Ordnung zu erklären. Zusätzlich treten Fernkopplungen mit dem Aromaten und innerhalb des Fünfrings auf, die zu einer „Glättung“ des Signals führen und die orthogonale Ausrichtung der Heterocyclen zueinander belegen.

Die vicinalen Kopplungskonstanten von **3** ergeben unter Betrachtung der R-Werte [8] die Bevorzugung von envelope-Anordnungen mit Auslenkung an C-4. Kraftfeldberechnungen und Modellbetrachtungen zeigen die Begünstigung zweier entgegengesetzt gefalteter envelope-Konformationen [5].

Zusammenfassend kann festgehalten werden: Die in 2-Stellung Methyl- und Arylmethyl-substituierten N-tertiären Pyrrolidine und Piperidine zeigen eine bevorzugte Dehydrierung des tertiären α -Ring-C-Atoms, was durch die thermodynamische Begünstigung der höher substituierten Iminiumverbindung befriedigend erklärbar ist. Der zusätzliche Raumbedarf des 2-Substituenten spielt hier offensichtlich keine entscheidende Rolle.

Dagegen erfolgt bei aromatischen und heteroaromatischen Substituenten an C-2 eine Richtungsänderung der Dehydrierung unter Angriff auf das sekundäre α -C-Atom des stickstoffhaltigen Heterocyclus.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorr.): Linström-Block; Reichert Thermovar-Heiztischmikroskop. CHN-Analysen: Mikroanalytisches Laboratorium der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Analysator 2400 Perkin-Elmer). IR: Perkin-Elmer IR-Spektralphotometer 177, Perkin-Elmer FT-IR-Spektralphotometer Typ 1600. MS: Finnigan 3500, Finnigan 4000, Ionisationsenergie 70 eV. ¹H-NMR: Varian FT-80A, Bruker AC 200F (TMS als interner Standard, δ -Skala in ppm). ¹³C-NMR: Varian FT-80A, Bruker AC-200F. Iterative Simulationen von NMR-Spektren: Programm: Bruker WIN-DAISY in Verbund mit WIN-NMR auf IBM PC 386, Laokoon III auf Atari 1040 ST^F. DC: DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck 5554). Detektion: UV-Löschung bei 254 und 365 nm, Iod-Dampf, Dragendorff-Reagenz (Nachsprühen mit 10% H₂SO₄), Ninhydrin-Reagenz. Fließmittel: I) CHCl₃/EtOH/konz. NH₃ (90:10:1), II) CH₂Cl₂/Cyclohexan/EtOAc (4:3:3), III) CH₂Cl₂/Hexan/MeOH (60:40:1). SC: Kieselgel 60 Merck (Korngröße 0.063–0.2 mm); Aluminiumoxid Fluka neutral, Akt. II nach Brockmann (Korngröße 0.05–0.15 mm). Weitere experimentelle Angaben, insbesondere spektroskopische Daten: Lit. [5].

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung (Allgemeine Vorschrift 1)

Analog Lit. [9] werden, sofern nicht anderes angegeben, 8 Oxidations-Äquivalente (entsprechend der vierfachen molaren Menge bezogen auf die zu dehydrierende Substanz) gelbes HgO und Dinatriummethylenediamintetraacetat-dihydrat ($\text{Na}_2\text{EDTA} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) bei Raumtemperatur unter Rühren – falls nichts anderes angegeben – in 40 mL H_2O gelöst. Die ausgewiesene Menge Dehydrierungssubstrat wird zur im siedenden Wasserbad erwärmt und mit N_2 begast. Hg(II)-EDTA-Lösung gegeben. Unter Rückflusskühlung und N_2 wird der Ansatz 1 h im siedenden Wasserbad erhitzt. Anschließend wird noch heiß filtriert und das elementare Hg gravimetrisch bestimmt (Kontrolle durch rhodanometrische Titration). Falls in einem $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ -Gemisch gearbeitet wird, entfernt man das EtOH i. Vak. weitgehend. Wenn nicht abweichend vermerkt, wird die Lösung tropfenweise mit 20 % NaOH-Lösung alkalisiert und mit CH_2Cl_2 erschöpfend ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel i. Vak. entfernt.

1-Methyl-5-phenyl-2-pyrrolidon (8)

Nach AV 1: Aus 1.61 g (10 mmol) 1-Methyl-2-phenylpyrrolidin (**4**) dargestellt nach Lit. [10], 8 Oxid.-Äquiv. Hg(II)-EDTA, 40 mL $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:3); 1 h. Hg-Abscheidung: 3.13 g (78 % bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). Ausb. 0.70 g (40 %) **8**. Nach Kugelrohrdestillation: Farbloses Öl. – Sdp. 110 °C/1.3 mbar (Luftbadtemperatur), Lit. [11]: 121–122 °C/3.9 mbar. – IR (KBr): $\nu = 1680 \text{ cm}^{-1}$ (NC=O). – $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.65\text{--}2.20$ (m, 1 H, 4b-H), 2.36–2.67 (m, 3 H, 3-H₂, 4a-H), 2.67 (s, 3 H, CH₃), 4.47 (t', 1 H, 5-H), 7.11–7.41 (m, 5 H, arom. H). – MS (EI, 35 °C): m/z (%) = 175 (23) [M^+], 160 (1), 146 (2), 118 (25), 105 (5), 98 (100), 91 (18), 77 (21).

HAuCl₄-Verbindung mit **8**: Schmp. 105 °C ($\text{EtOH}/\text{Et}_2\text{O}$). ($\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}$)₂ · HAuCl₄ (690.2): ber. C 38.28, H 3.94, N 4.06; gef. C 38.42, H 4.05, N 4.03.

1-Methyl-3-(1-methyl-5-oxo-2-pyrrolidinyl)-2(1H)-pyridinon (9)

Nach AV 1: Aus 0.77 g (4 mmol) 1-Methyl-3-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)-2(1H)-pyridinon (**5**) dargestellt nach Lit. [12], 8 Oxid.-Äquiv. Hg(II)-EDTA, 30 mL H_2O ; 1 h. Hg-Abscheidung: 1.33 g (83 % bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). Ausb. 0.46 g (56 %) **9**. Weiße Kristalle aus Aceton/Ether. – Schmp. 125 °C (Mikroskop). – IR (KBr): $\nu = 1687, 1654, 1649 \text{ cm}^{-1}$ (NC=O). – $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.69\text{--}1.89$ (m, 1 H, 3b'-H), 2.34–2.63 (m, 3 H, 3a'-H, 4'-H₂), 2.77 (s, 3 H, 1'-CH₃), 3.60 (s, 3 H, 1-CH₃), 4.85–4.91 (m, 1 H, 2'-H), 6.21 (t', $^3J_{4,5} = 6.8 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H [X]), 7.05 (dd, $^3J_{4,5} = 6.8 \text{ Hz}$, $^4J_{6,4} = 1.9 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H, [B]), 7.30 (dd, $^3J_{6,5} = 6.8 \text{ Hz}$, $^4J_{6,4} = 1.9 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H, [A]). – MS (EI, 120 °C):

m/z (%) = 206 (22) [M^+], 191 (48), 177 (44), 163 (92), 149 (10), 135 (13), 122 (20), 108 (7), 106 (8), 98 (17), 93 (9), 42 (100). – $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (206.2): ber. C 64.06, H 6.84, N 13.58; gef. C 63.88, H 6.89, N 13.50.

1-Methyl-5-(1-methyl-5-oxo-2-pyrrolidinyl)-2(1H)-pyridinon (10)

Nach AV 1: Aus 0.77 g (4 mmol) 1-Methyl-5-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)-2(1H)-pyridinon (**6**) dargestellt nach Lit. [12], 8 Oxid.-Äquiv. Hg(II)-EDTA, 30 mL H_2O ; 1 h. Hg-Abscheidung: 1.57 g (98 % bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). Ausb. 0.59 g (72 %) **10**. Weiße Kristalle aus EtOAc. – Schmp. 150 °C. – IR (KBr): $\nu = 1690\text{--}1660 \text{ cm}^{-1}$ (NC=O). – $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.76\text{--}2.18$ (m, 1 H, 3b'-H), 2.33–2.62 (m, 3 H, 3a'-H, 4'-H₂), 2.67 (s, 3 H, 1'-CH₃), 3.56 (s, 3 H, 1-CH₃), 4.24–4.31 (m, 1 H, 2'-H), 6.64 (dd, $^3J_{3,4} = 10.2 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H [X]), zusätzlich 2 Nebenpeaks (aus Spektrensimulation entnommen), 7.20 (d, $^4J_{6,4} = 2.7 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H, [B]), 7.21 (dd, $^3J_{4,3} = 10.2 \text{ Hz}$, $^4J_{4,6} = 2.7 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H, [A]). – $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 27.29$ (C-3'), 27.95 (1'-Me), 30.05 (C-4'), 37.71 (1-Me), 61.20 (C-2'), 118.26 (C-5), 121.94 (C-3), 136.40 (C-6), 137.45 (C-4), 162.63 (C-2), 175.06 (C-5'). Zuordnungen durch $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ - und $^1\text{H}/^1\text{H}$ -COSY-Experimente. – MS (EI, 130 °C): m/z (%) = 206 (70) [M^+], 191 (2), 177 (8), 149 (60), 135 (16), 121 (45), 109 (11), 107 (10), 98 (100), 93 (55). – $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (206.2): ber. C 64.06, H 6.84, N 13.58; gef. C 63.96, H 6.81, N 13.54.

(S)-1-Methyl-5-(3-pyridyl)-2-pyrrolidinon-N'-oxid (11)

Nach AV 1: Aus 1.78 g (10 mmol) (S)-3-(1-Methyl-2-pyrrolidinyl)pyridin-N-oxid (**7**) dargestellt nach Lit. [13, 14], 8 Oxid.-Äquiv. Hg(II)-EDTA, 40 mL H_2O ; 1 h. Hg-Abscheidung: 2.93 g (73 % bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). Ausb. 1.00 g (72 %) **11**. Weiße, hygroskopische Kristalle aus EtOAc/Ether. – Schmp. 112 °C (Mikroskop). – IR (KBr): $\nu = 1683 \text{ cm}^{-1}$ (NC=O). – $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.81\text{--}2.09$ (m, 1 H, 4b-H), 2.42–2.85 (m, 3 H, 4a-H, 3-H₂), 2.77 (s, 3 H, CH₃), 4.50–4.57 (m, 1 H, 5-H), 7.16 (t', $^3J_{4',5'} = 7.9 \text{ Hz}$, 1 H, 4'-H), 7.38 (dd, $^3J_{5',6'} = 6.5 \text{ Hz}$, $^3J_{5',4'} = 7.9 \text{ Hz}$, 1 H, 5'-H), 8.18 (t', 1 H, 2'-H), 8.23 (dd, $^3J_{6',5'} = 6.5 \text{ Hz}$, $^4J_{6',4'} = 1.3 \text{ Hz}$, 1 H, 6'-H). – MS (EI, 110 °C): m/z (%) = 192 (11) [M^+], 176 (2), 147 (2), 119 (6), 106 (2), 98 (100), 92 (4), 78 (6). – $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (192.2): ber. C 62.49, H 6.29, N 14.57; gef. C 62.18, H 6.33, N 14.46.

1-Benzyl-2-methylpyrrolidin (12)

Zu einer Lösung von 8.50 g (0.10 mol) 2-Methylpyrrolidin und 11.10 g (0.11 mol) Triethylamin in 100 mL EtOH werden 12.7 g (0.10 mol) Benzylchlorid getropft. Die Mischung wird 1 h am Rückfluss erhitzt, nach dem Erkalten

wird 50 mL H₂O zugegeben und mit konz. HCl auf pH = 1 eingestellt. Anschließend wird EtOH i. Vak. entfernt, der Rückstand mit Ether ausgeschüttelt und die Etherphase verworfen. Die wässrige Phase wird mit 20 % Natronlauge alkalisiert und erneut mit Ether extrahiert. Diese Etherphase wird über Na₂SO₄ getrocknet, i. Vak. eingengt und der Rückstand im Kugelrohr destilliert. Ausb. 16.6 g (95 %). Farbloses Öl. – Sdp. 200 °C/26 mbar (Luftbadtemperatur), Lit. [15]: 105 °C/17 mbar. – ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.16 (d, ³J = 6.1 Hz, 3 H, CH₃), 1.35–1.53 (m, 1 H, 3b-H), 1.55–1.79 (m, 2 H, 4-H₂), 1.82–2.01 (m, 1 H, 3a-H), 2.08 (‘q’, ²J = –9.5 Hz[#], ³J_{5a,4a} = 8.3 Hz[#], ³J_{5a,4b} = 9.3 Hz[#], 1 H, 5a-H), 2.37 (ddq, ³J_{Me} = 6.1 Hz[#], ³J_{2,3a} = 7.0 Hz[#], ³J_{2,3b} = 8.5 Hz[#], 1 H, 2-H), 2.89 (ddd, ²J = –9.5 Hz[#], ³J_{5b,4a} = 2.5 Hz[#], ³J_{5b,4b} = 8.0 Hz[#], 1 H, 5b-H), 3.12 (d, ²J = –12.8 Hz, 1 H, α₂-H), 4.01 (d, ²J = –12.8 Hz, 1 H, α₁-H), 7.17–7.34 (m, 5 H, arom. H). (# Kopplung ist einer Spektrensimulation entnommen). – ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 19.17 (CH₃), 21.46 (C-4), 32.72 (C-3), 54.03 (C-5), 58.35 (C-α), 59.57 (C-2), 126.71/128.11/129.04 (*p*-*Im*-*lo*-aromat. C), 139.56 (*ipso*-C). Zuordnung durch ¹³C/¹H-COSY-Experiment. – MS (EI, 30 °C): *m/z* (%) = 175 (5) [M]⁺, 160 (46), 146 (1), 98 (3), 91 (100), 77 (1). – C₁₂H₁₇N (175.3): ber. C 82.23, H 9.78, N 7.99; gef. C 82.39, H 9.85, N 7.89.

1-Benzyl-5-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrroliumperchlorat
(**15** · ClO₄)

Nach AV 1: a) Aus 1.75 g (10 mmol) **12**, 2.2 Oxid.-Äquiv. Hg(II)-EDTA, 40 mL H₂O; 1 h. Hg-Abscheidung: 1.96 g (97 % bez. auf 2 Oxid.-Äquiv.). Die i. Vak. eingengten CH₂Cl₂-Extrakte werden im Kugelrohr (Luftbadtemperatur 100 °C/0.07 mbar) destilliert, das Destillat in wenig EtOH aufgenommen und mit 70 % HClO₄ bis zur sauren Reaktion versetzt. Das sich abscheidende Perchlorat wird durch „Umfällen“ in EtOH gereinigt, ohne dass Kristallisation einsetzt. b) wie a), jedoch 18 h Reaktionsdauer. Hg-Abscheidung: 2.11 g (105 % bez. auf 2 Oxid.-Äquiv.). Ausbeute: a) 1.72 g (66 %); b) 1.30 g (47 %). Zähflüssige, schwach gelbliche Masse. – ¹H-NMR (200 MHz, [D₆]DMSO): δ = 2.07 (‘pent’, ‘J’ = 8 Hz, 2 H, 3-H₂), 2.60 (s, 3 H, CH₃), 3.24 (‘t’, ‘J’ = 8 Hz, 2 H, 4-H₂), 3.97 (‘t’, ‘J’ = 8 Hz, 2 H, 2-H₂), 5.08 (s, 2 H, α-H), 7.41–7.56 (m, 5 H, arom. H). – MS (EI, 160 °C): *m/z* (%) = 173 (26) [M]⁺, 172 (27), 158 (3), 144 (6), 130 (5), 104 (33), 96 (6), 91 (100), 82 (14), 77 (15). – C₁₂H₁₆N⁺ · ClO₄[–] (273.7): ber. C 52.66, H 5.89, N 5.12; gef. C 52.51, H 5.72, N 5.07.

Reduktion von **15** · ClO₄: 300 mg (1.1 mmol) **15** · ClO₄ in 20 mL MeOH werden mit 100 mg NaBH₄ versetzt. Nach 1 h Rühren wird der Ansatz i. Vak. eingengt, mit 20 mL H₂O versetzt und mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die CH₂Cl₂-Extrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt. Es resultieren 190 mg (99 %) **12**.

5-Benzyl-1-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrroliumperchlorat
(**16** · ClO₄)

Nach AV 1: a) Aus 0.88 g (5 mmol) 2-Benzyl-1-methylpyrrolidin (**13**) dargestellt nach [16], 4 Oxid.-Äquiv. Hg(II)-EDTA, 40 mL H₂O; 1 h. Hg-Abscheidung: 0.98 g (98 % bez. auf 2 Oxid.-Äquiv.). Die i. Vak. eingengten CH₂Cl₂-Extrakte werden im Kugelrohr (Luftbadtemperatur 90 °C/0.04 mbar) destilliert, das Destillat in wenig EtOH aufgenommen und mit 70 % HClO₄ bis zur sauren Reaktion versetzt. Zur Vervollständigung der Fällung wird der Ansatz 24 h kühl gestellt, anschließend wird das Perchlorat **16** · ClO₄ abfiltriert. b) wie a), jedoch Reaktionszeit 18 h. Hg-Abscheidung: 1.12 g (112 % bez. auf 2 Oxid.-Äquiv.). c) wie a), jedoch unter Zusatz von 1.24 g (10 mmol) *o*-Fluorbenzaldehyd. Hg-Abscheidung: 0.99 g (99 % bez. auf 2 Oxid.-Äquiv.). Ausbeute: a) 1.01 g (74 %); b) 0.88 g (64 %); c) 0.97 g (71 %). Farblose Kristalle aus MeOH. Schmp. 109 °C. – IR (KBr): ν = 1685 cm^{–1} (C=N⁺). – ¹H-NMR (200 MHz, [D₆]DMSO): δ = 2.05 (‘pent’, ‘J’ = 8 Hz, 2 H, 3-H₂), 2.94 (‘t’, ‘J’ = 8 Hz, 2 H, 4-H₂), 3.57 (s, 3 H, CH₃), 4.15 (s, 2 H, α-H₂, mit D₂O aust.), 4.18 (‘t’, ‘J’ = 8 Hz, 2 H, 2-H₂), 7.31–7.45 (m, 5 H, arom. H). – ¹³C-NMR (50 MHz, [D₆]DMSO): δ = 17.65 (C-3), 35.58 (C-α), 36.94 (CH₃), 38.34 (C-4), 62.15 (C-2), 127.74 (*p*-aromat. C), 128.89 (*m*-aromat. C), 129.56 (*o*-aromat. C), 132.56 (*ipso*-C), 190.69 (C-5). Zuordnung durch ¹³C/¹H-COSY-Experiment. – MS (EI, 190 °C): *m/z* (%) = 187 (2), 173 (95), 158 (8), 144 (20), 104 (100), 91 (80), 84 (70), 77 (28). – C₁₂H₁₆N⁺ · ClO₄[–] (273.7): ber. C 52.66, H 5.89, N 5.12; gef. C 52.72, H 5.74, N 4.97.

Reduktion von **16** · ClO₄ mit Borhydrid analog **15** · ClO₄ ergibt quantitativ **13**.

Bis[1-methyl-2-(3-pyridylmethyl)-4,5-dihydro-3H-pyrroliumperchlorat]hydroperchlorat ([**17**]₂ · [ClO₄]₂ · HClO₄)

Nach AV 1: Aus 0.88 g (5 mmol) 3-(Methyl-2-pyrrolidinylmethyl)pyridin (**14**) dargestellt nach Lit. [16], 4 Oxid.-Äquiv. Hg(II)-EDTA, 40 mL H₂O; 1 h. Hg-Abscheidung: 0.97 g (97 % bez. auf 2 Oxid.-Äquiv.). Die Aufarbeitung erfolgt entsprechend **16** · ClO₄. Ausbeute: 1.09 g (67 %). Farblose Kristalle aus MeOH. Schmp. 164 °C. – IR (KBr): ν = 2800–2500 br (NH), 1691 cm^{–1} (C=N⁺). – ¹H-NMR (200 MHz, [D₆]DMSO): δ = 2.06 (‘pent’, ‘J’ = 8 Hz, 4 H, 2 × 3’-H₂), 2.94 (‘t’, ‘J’ = 8 Hz, 4 H, 2 × 4’-H₂), 3.57 (s, 6 H, 2 × CH₃), 4.19 (‘t’, ‘J’ = 8 Hz, 4 H, 2 × 2’-H₂), 4.30 (s, 4 H, 2 × α-H₂, mit D₂O aust.), 5.6–6.5 (‘s’ br, 1 H, NH, mit D₂O aust.), 7.77 (dd, ³J_{5,4} = 7.9 Hz, ³J_{5,6} = 5.3 Hz, 2 H, 2 × 5-H), 8.19 (d, ³J = 7.9 Hz, 2 H, 2 × 4-H), 8.75 (‘s’ br, 4 H, 2 × 6-H, 2 × 2-H). – MS (EI, 170 °C): *m/z* (%) = 188 (1), 174 (100), 159 (18), 145 (34), 105 (25), 92 (36), 84 (24), 78 (17). – C₂₂H₃₁N₄³⁺ · 3ClO₄[–] (649.9): ber. C 40.66, H 4.81, N 8.62; gef. C 40.47, H 4.67, N 8.45.

1-Methyl-6-(3-pyridyl)-2-piperidinon (19)

Nach AV 1: Aus 1.76 g (10 mmol) 1-Methyl-2-(3-pyridyl)piperidin (**18**) dargestellt nach Lit. [17], 8 Oxid.-Äquiv. Hg(II)-EDTA, 40 mL H₂O; 1 h. Hg-Abscheidung: 4.02 g (100 % bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). Ausbeute: 0.84 g (44 %). Weiße Kristalle aus Ether. Schmp. 89–90 °C. – IR (KBr): $\nu = 1632 \text{ cm}^{-1}$ (N=C=O). – ¹H-NMR: siehe Lit. [18]. – ¹³C-NMR: siehe Lit. [19]. – MS (EI, 30 °C): m/z (%) = 190 (17) [M]⁺, 175 (2), 161 (4), 147 (3), 133 (13), 121 (27), 119 (23), 112 (100), 106 (20), 99 (15), 92 (8), 84 (19), 78 (15). – C₁₁H₁₄N₂O (190.2): ber. C 69.45, H 7.42, N 14.72; gef. C 69.39, H 7.50, N 14.78.

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 1-Methyl-2-phenylpiperidin (20)

Nach AV 1: a) Aus 1.75 g (10 mmol) 1-Methyl-2-phenylpiperidin (**20**) dargestellt nach Lit. [20], 8 Oxid.-Äquiv. Hg(II)-EDTA, 40 mL H₂O/EtOH (3 : 1); 1 h. Hg-Abscheidung: 4.57 g (114 % bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). Im Dehydrierungsansatz scheidet sich schwarzes Polymerisat ab. Aus der Einengung der CH₂Cl₂-Extrakte resultiert eine schwarze zähflüssige Masse, in der dünnstschichtchromatographisch kein definiertes Produkt erkannt wird. b) wie a) jedoch Reaktionszeit: 5 min. Hg-Abscheidung: 1.78 g (44 % bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). Neben 1.05 g Edukt wird dünnstschichtchromatographisch kein definiertes Produkt erkannt.

2-Benzyl-1-methyl-3,4,5,6-tetrahydropyridiniumperchlorat (22 · ClO₄)

Nach AV 1: Aus 1.89 g (10 mmol) 2-Benzyl-1-methylpiperidin (**21**) dargestellt nach Lit. [21], 4 Oxid.-Äquiv. Hg(II)-EDTA, 40 mL EtOH/H₂O (1 : 1); 1 h. Hg-Abscheidung: 1.93 g (96 % bez. auf 2 Oxid.-Äquiv.). Aufarbeitung wie bei **16** · ClO₄. Ausbeute: 2.10 g (73 %). Farblose Kristalle aus MeOH. Schmp. 136 °C. Sdp. (entsprechende Enaminbase): 120 °C/0.4 mbar (Luftbadtemperatur). – IR (KBr): $\nu = 1670 \text{ cm}^{-1}$ (C=N⁺). – ¹H-NMR (200 MHz, [D₆]DMSO): $\delta = 1.57\text{--}1.69$ (m, 2 H, 4-H₂), 1.77–1.89 (m, 2 H, 5-H₂), 2.60–2.66 (m, 2 H, 3-H₂), 3.59 (s, 3 H, CH₃), 3.81 (s br, 2 H, 6-H₂), 4.14 (s, 2 H, α -H₂), 7.31–7.46 (m, 5 H, arom. H). Die Zuordnung von 4-H₂ und 5-H₂ beruht auf Einstrahlversuchen bei 2.63 ppm und 3.81 ppm. – MS (EI, 170 °C): m/z (%) = 201 (1), 187 (69), 172 (16), 158 (9), 144 (6), 130 (8), 115 (20), 104 (16), 96 (25), 91 (69), 82 (6),

68 (56), 44 (100). – C₁₃H₁₈N⁺ · ClO₄[−] (287.7): ber. C 54.26, H 6.31, N 4.87; gef. C 54.35, H 6.41, N 4.83.

2-Benzyliden-1-methylpyrrolidin (23)

Die wässrige Lösung von 0.20 g **16** · ClO₄ wird mit 2 % Natronlauge alkalisiert, mit CH₂Cl₂ wiederholt ausgeschüttelt und die organischen Extrakte über Na₂SO₄ getrocknet. Anschließend wird das Filtrat i. Vak. eingengt und der Rückstand im Kugelrohr destilliert. Sdp. 90 °C/0.04 mbar (Luftbadtemperatur). Das Destillat wird sofort in CDCl₃ aufgenommen und NMR-spektroskopisch untersucht. – ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.86$ ('pent', 'J' = 7 Hz, 2 H, 4-H₂; Vereinfachung zu 't' nach 24 h Stehen mit D₂O), 2.37 (s, 3 H, CH₃), 2.79 (t, ³J = 7.5 Hz, 2 H, 3-H₂, aust. mit D₂O nach 24 h), 3.13 (t, ³J = 6.7 Hz, 2 H, 5-H₂), 5.03 (s br, 1 H, α -H, aust.), 6.87–6.95 (m, 1 H, *p*-aromat. H), 7.10–7.23 (m, 4 H, *o*- und *m*-aromat. H). – ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): $\delta = 21.90$ (C-4), 30.73 (C-3), 33.92 (CH₃), 53.58 (C-5), 91.32 (C- α), 122.14 (*p*-aromat. C), 125.77 (*o*-aromat. C), 128.16 (*m*-aromat. C), 140.58 (*ipso*-aromat. C), 150.51 (C-2). Signalzuordnung durch ¹³C/¹H-COSY-Experiment.

3-[(1-Methyl-2-pyrrolidinyliden)methyl]pyridin (24)

Aus [17]₂ · [ClO₄]₂ · HClO₄ analog Darstellung von **23**. Sdp. 90 °C/0.08 mbar (Luftbadtemperatur). – ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.96$ ('pent', 'J' = 7 Hz, 2 H, 4'-H₂; m nach Stehen mit CD₃OD), 2.81 (s, 3 H, CH₃), 2.83 (t, ³J = 8 Hz, 2 H, 3'-H₂, teilweiser Austausch mit CD₃OD), 3.25 (t, ³J = 6.7 Hz, 2 H, 5'-H₂), 4.92 (s, 1 H, α -H, teilweiser (50 %) Austausch mit CD₃OD), 7.09 (dd, ³J_{5,4} = 8.0 Hz, ³J_{5,6} = 4.9 Hz, 1 H, 5-H), 7.41 (d't', ³J_{4,5} = 8.1 Hz, ⁴J' = 2 Hz, 1 H, 4-H), 8.12 (dd, ³J_{6,5} = 4.6 Hz, ⁴J_{6,4} = 1.5 Hz, 1 H, 6-H), 8.41 (d, ⁴J_{2,4} = 2.2 Hz, 1 H, 2-H). – ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): $\delta = 21.53$ (C-4'), 30.93 (C-3'), 33.59 (CH₃), 53.57 (C-5'), 86.42 (C- α), 123.18 (aromat. C-5), 131.62 (aromat. C-4), 136.92 (aromat. C-3), 141.95 (aromat. C-6), 146.82 (aromat. C-2), 152.37 (C-2'). Signalzuordnung durch ¹³C/¹H-COSY-Experiment.

Dank

Herrn Dr. Robert Spiske, Institut für Anorganische Chemie und Strukturchemie der Universität Düsseldorf, danken wir für wertvolle Hinweise bei der iterativen Simulation der NMR-Spektren und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung dieser Arbeit.

- [1] J. Knabe, *Arch. Pharm.* **1959**, 292, 416–430.
 [2] R. M. Acheson, M. J. Ferris, N. M. Sinclair, *Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1980**, 579–585.
 [3] H. Möhrle, J. Berlitz, *Pharmazie* **2008**, 63, 7–13.

- [4] N. J. Leonard, F. P. Hauck, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 5279–5292.
 [5] J. Berlitz, Dissertation, Universität Düsseldorf, **1994**.

- [6] T.-L. Nguyen, N. Castagnoli, Jr., *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1978**, *14*, 919–934.
- [7] R. M. Acheson, M. J. Ferris, N. M. Sinclair, *J. Chem. Res. (M)* **1979**, 3901–3942.
- [8] B. Fuchs, *Top. Stereochem.* **1978**, *10*, 1–94.
- [9] H. Möhrle, P. Gundlach, *Arch. Pharm.* **1969**, *302*, 291–296.
- [10] K. W. Blake, I. Gillies, R. C. Denney, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1981**, 700–702.
- [11] I. N. Kiseleva, M. M. Zobacheva, V. V. Perekalin, *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1974**, 2236–2237.
- [12] H. Möhrle, K. Sieker, *Arch. Pharm.* **1976**, *309*, 197–206.
- [13] A. W. Johnson, T. J. King, J. R. Turner, *J. Chem. Soc.* **1958**, 3230–3231.
- [14] J. D. Phillipson, S. S. Handa, *Phytochemistry* **1975**, *14*, 2683–2690.
- [15] R. Lukes, Z. Koblikova, K. Blaha, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1963**, *28*, 2182–2198.
- [16] H. V. Secor, J. I. Seeman, *Heterocycles* **1986**, *24*, 1687–1698.
- [17] L. S. Arutyunyan, E. Yu. Agababyan, V. A. Mnatsakanyan, *Arm. Khim. Zh.* **1973**, *26*, 59–64; *Chem. Abstr.* **1973**, *78*, 159952u.
- [18] G. Aislaitner, A. J. Hutt, J. W. Gorrod, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 515–520.
- [19] E. Wenkert, E. C. Angell, *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 1331–1337.
- [20] R. Lukes, M. Cerny, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1959**, *24*, 1287–1290.
- [21] J. Lee, A. Ziering, S. D. Heineman, L. Berger, *J. Org. Chem.* **1947**, *12*, 885–893.