

Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Germany

Enamin-Trapping bei der Oxidation von Nicotin und Analoga

H. MÖHRLE, J. BERLITZ

Herrn Professor Dr. Dr. h.c. H. J. Roth zum 80. Geburtstag gewidmet

Eingegangen am 1. November, 2008, angenommen am 13. Januar 2009

*Prof. Dr. H. Möhrle, Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie, Universitätsstraße 1,
D-40225 Düsseldorf
h.moehrle@uni-duesseldorf.de*

Pharmazie 64: 219–226 (2009)

doi: 10.1691/ph.2009.8785

Verschiedene *N*-tertiäre Pyrrolidin-Derivate **1** und **6–9** mit raumfüllenden Substituenten in 2-Position reagieren mit Hg(II)-EDTA unter doppelter Dehydrierung und atypischer Richtung zum sekundären C-5 unter Bildung der entsprechenden Lactame **2** und **12–15**. Dabei kann das Primärprodukt eines Zwei-Elektronenentzugs nicht isoliert werden. Durch den Zusatz von substituierten Benzaldehyden **b–d** als Abfangreagenzien zur Hg(II)-EDTA-Lösung gelingt es, zusätzlich Kondensationsprodukte vom Typ der Benzylidenlactame **1b–d**, **6b,c** und **7b–9b** zu erhalten. Dabei steigt die Gesamtausbeute an isolierten Produkten an, während gleichzeitig die Ausbeute an unsubstituiertem Lactam vom Typ **2** und **12–15** abnimmt. Damit wird die ungewöhnliche Dehydrierungsrichtung von den lactambildenden Pyrrolidinen auch unter Anwesenheit des Abfangaldehyds beibehalten. Zusätzlich kann aber noch der Nachweis der Enamin-Form in der ersten Dehydrierungsstufe unter Weiterreaktion zum Kondensationsprodukt erbracht werden. Die (*E*)-Konfiguration von **1b** wird durch die chemische Verschiebung des Protons α -H sowie durch die $^{19}\text{F}/^{13}\text{C}$ -Kopplung des C-4 im direkten Vergleich mit seinem (*Z*)-Isomer **27** bewiesen. Die ähnliche Signallage des Enonprotons bei den anderen dargestellten Benzylidenlactamen **1c,d** sowie **6b,c** und **7b–9b** bestätigt auch hier die (*E*)-Konfiguration.

Enamine trapping with the oxidation of nicotine and analogues

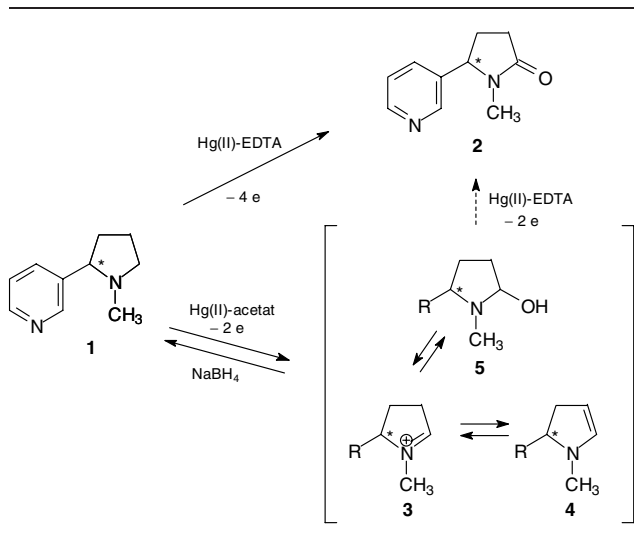
Various *N*-tertiary pyrrolidine derivatives **1** and **6–9** bearing voluminous substituents in 2-position react with Hg(II)-EDTA under double dehydrogenation and an atypical direction to the secondary C-5 with formation of the corresponding lactams **2** and **12–15**. The primary products of a two electron withdrawal cannot be isolated. By addition of substituted benzaldehydes **b–d** as trapping reagents to the Hg(II)-EDTA solution additionally are received condensation products of the type of benzylidene lactams **1b–d**, **6b,c** and **7b–9b**. Here the total yield of isolated products increases, while simultaneously the yield of unsubstituted lactams of the type **2** and **12–15** decreases. Therefore the atypical direction of dehydrogenation with the trapping aldehydes is the same as with the lactam forming pyrrolidines. Additionally the detection of the enamine species in the first stage of dehydrogenation with following reaction to the condensation product is secured. The (*E*)-configuration of **1b** is confirmed by the chemical shift of the proton α -H and the $^{19}\text{F}/^{13}\text{C}$ -coupling constant of C-4 by direct comparison with its (*Z*)-isomer **27**. The similar signal dates of the enone protons in the other prepared benzylidene lactams **1c,d**, as well as **6b,c** and **7b–9b** verify also the (*E*)-configuration.

1. Einleitung

Die Oxidation von Nicotin (**1**) mit Quecksilber(II)-ethylendiamintetraacetat [Hg(II)-EDTA] (Möhrle und Berlitz 2008a) erfolgte in Richtung zur 5-Position des Pyrrolidinrings als doppelte Dehydrierung zum Lactam und ergab als isolierbares Produkt ausschließlich das Cotinin (**2**). Die als Zwischenprodukt erwartete Iminium-Form **3** oder das entsprechende Enamin **4** konnte dabei nicht nachgewiesen werden.

Dagegen zeigte die Dehydrierung von **1** mit Quecksilber(II)-acetat in 3 % Essigsäure ohne Komplexbildner unter Zwei-Elektronen-Entzug ein einheitliches Reaktionsprodukt, das mit NaBH₄ praktisch quantitativ wieder zum optisch aktiven Edukt **1** reduziert werden konnte. Dies legte nahe, dass als Produkt nur die „sekundäre“ Carbenium-Iminium-Form **3** gegebenenfalls im Gleichgewicht mit seinem Enaminäquivalent **4** oder der Carbinolamin-Spezies **5** vorgelegen hatte.

Schema 1



Brandänge und Lindblom (1979) hatten die Iminiumverbindung **3** auf anderem Wege als Dipchlorat gewonnen, wobei in Wasser bzw. Deuteriumoxid aufgenommene ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektren bei verschiedenen pH-Werten zwar **3** und die Carbinolaminform **5** zeigten, aber ein Nachweis des Enamins **4** nicht gelang, wenn auch das Austauschverhalten diese Spezies nicht ausschloss. Es sollte deshalb versucht werden, **4** mit geeigneten elektrophilen Reagenzien aus dem Dehydrierungsansatz abzufangen.

2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

Der Einsatz von Acetylendicarbonsäureestern, der bei der Dehydrierung von verschiedenen Piperidinderivaten zu definierten Derivaten der Enamine führte (Möhrle und Ger-

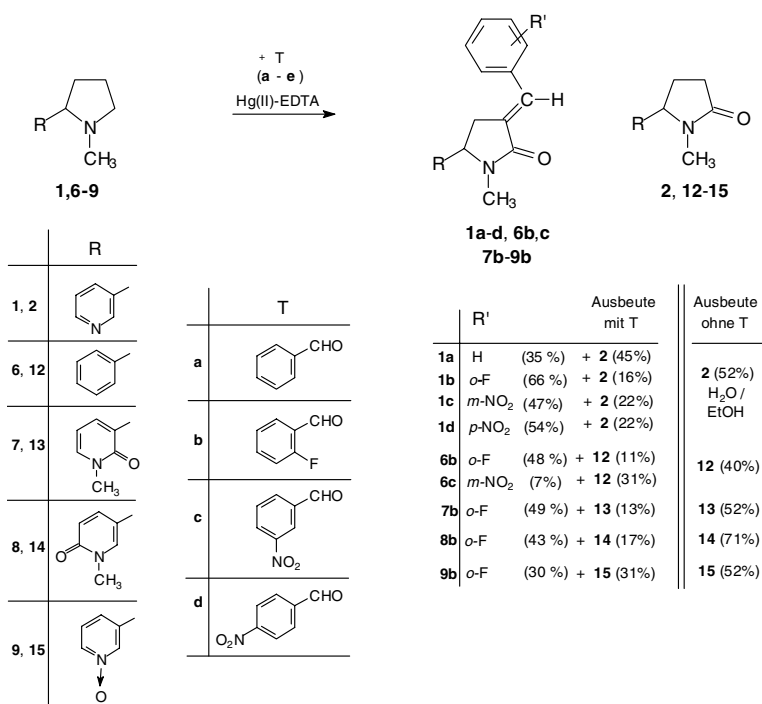
loff 1978; Möhrle und Busch 1982), verlief bei der entsprechenden Umsetzung mit **1** erfolglos. Deswegen wurden Benzaldehyd-Abkömmlinge als Reagenzien zum Abfangen der Enamin-Form überprüft. Bereits Möhrle und Mehrens (1999) konnten auf diese Weise, allerdings in minimaler Ausbeute, das Derivat eines Enamins erhalten.

Nunmehr untersuchten wir systematisch verschieden substituierte Benzaldehyde im Hinblick auf ihre Reaktivität und praktische Verwendbarkeit. Die Verbindungen sollten möglichst elektronenziehende Substituenten am Phenylring besitzen und im Dehydrierungsansatz bei ausreichender Löslichkeit gegenüber Hg(II)-EDTA praktisch inert sein. Diejenigen Amine, die unter Dehydrierungsbedingungen *ohne Zusatz von Abfangreagenz* nur Pyrrolidone bildeten, reagierten *bei Anwesenheit der Aldehyde T* zu einem Gemisch aus Pyrrolidon und einer weiteren Verbindung. Nach säulenchromatographischer Trennung und spektroskopischer Strukturbestimmung erwies sich dabei das Kondensationsprodukt als ein α,β -ungesättigtes, (*E*)-konfiguriertes Lactam. Im Fall der Reaktion von Nicotin (**1**) mit *ortho*-Fluorbenzaldehyd (**b**) wurde das Produktverhältnis HPLC-analytisch unter Vergleich mit Testgemischen ermittelt.

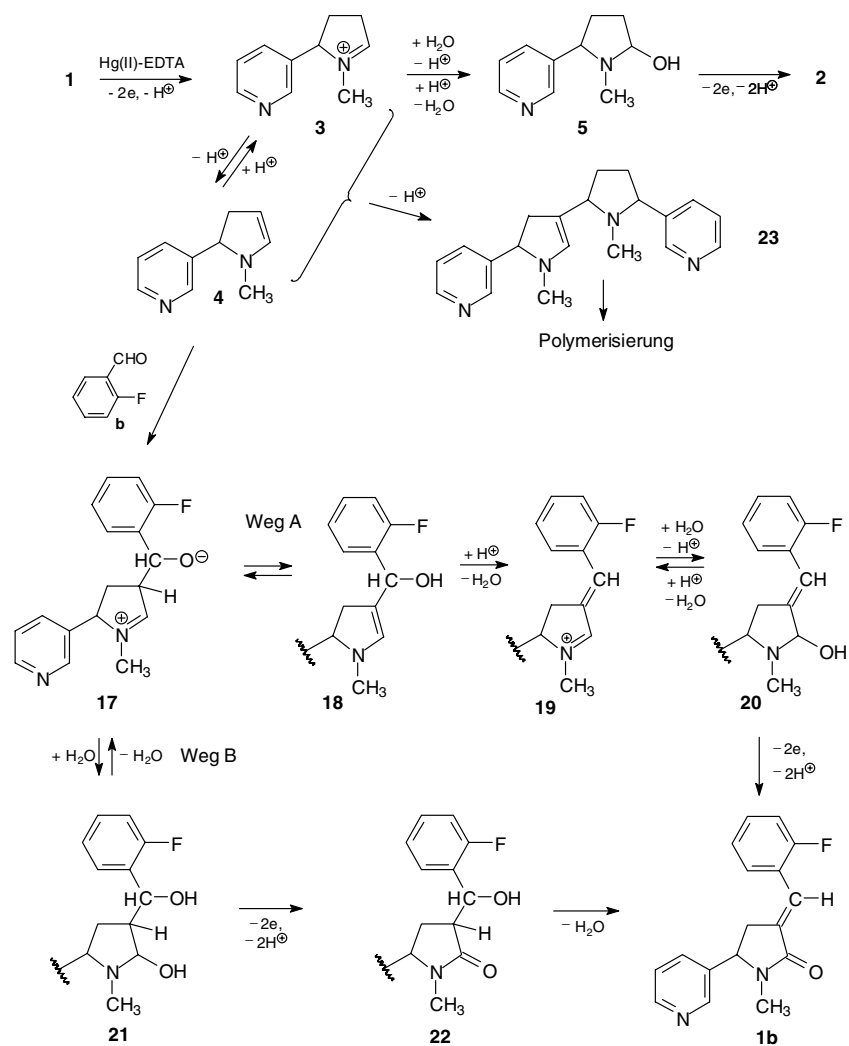
Die molare Gesamtausbeute an definierten Produkten (Schema 2) wird durch Zusatz von *o*-Fluorbenzaldehyd (**b**) gesteigert, lediglich das das Pyridon **14** weist eine höhere Ausbeute ohne Abfangreagenz auf, wobei diese vergleichsweise zu den übrigen Substraten schon sehr hoch ist. Auch Benzaldehyd (**a**) und die Nitrobenzaldehyde (**c**) und (**d**) führen zu hohen Gesamtausbeuten bei der Dehydrierung von **1**, allerdings ist das Verhältnis Kondensationsprodukt zu Lactam bei **b** am günstigsten, so dass dieses bei der Dehydrierung der übrigen Pyrrolidine eingesetzt wurde.

Der Reaktionsmechanismus zur Bildung der Benzylidenlactame (Schema 3) kann am Beispiel von **1b** formuliert werden. Das unter Zweielektronen-Entzug gebildete Me-

Schema 2



Schema 3

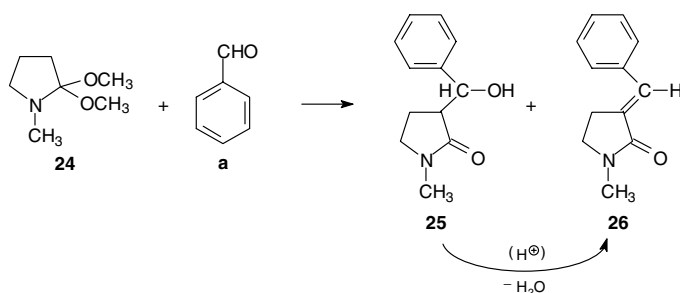


thyleniminium-Ion **3** steht im Prototropie-Gleichgewicht mit der Pseudobase **5** und dem Enamin **4**. Dabei reagiert **4** als Nucleophil mit der Aldehydgruppe des Abfangreagenzes zum Betain **17**. Auch auf dieser Stufe ist ein Gleichgewicht Iminium-Ion **17**/Pseudobase **21**/Enamin **18** anzunehmen. Nach Weg A erfolgt aus dem Enamin **18**, das gleichzeitig ein vinyloges Carbinolamin darstellt, zunächst eine Dehydratisierung zu **19**. Anschließend wird das mit **19** im Gleichgewicht stehende Carbinolamin **20** zum α,β -ungesättigten Lactam **1b** dehydriert.

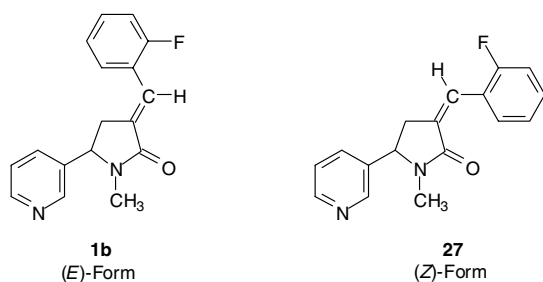
Grundsätzlich kann auch die Oxidation des Hydroxy-Carbinolamins **21** mit anschließender Dehydratisierung des Lactams **22** zu **1b** führen (Weg B).

Eine Reaktion des Aldehyds mit bereits gebildetem Lactam ist mit Sicherheit auszuschließen, da sich Cotinin (**2**) mit *o*-Fluorbenzaldehyd (**b**) unter Dehydrierungsbedingungen nicht umsetzt und quantitativ zurückgewonnen wird. Somit ist durch die Bildung der Kondensationsprodukte die Enaminform des Primär-Dehydrierungsprodukts nachgewiesen.

Schema 4



Schema 5

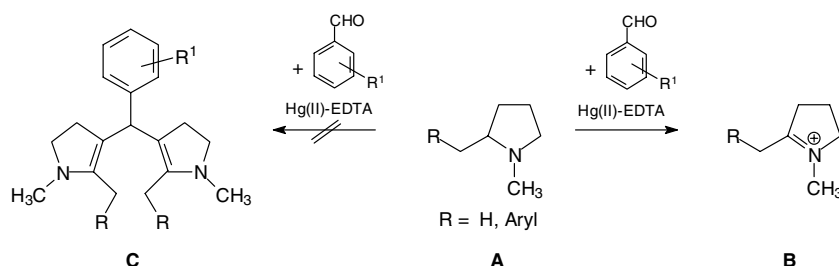


Die Kondensation zum Benzylidenlactam **1b** steht dabei in Konkurrenz zu Polymerisationsreaktionen, die durch Addition eines Methyleniminiumsalzes **3** an ein weiteres als Enamin **4** vorliegendes Molekül unter Bildung von Dimeren **23** eingeleitet werden können, und zu der Bildung von Lactam **2**. Die Umsetzung zu **1b** und die Dimerisierung zu **23** setzen die Enaminform **4** aus dem Zwei-Elektronen-Dehydrierungsprodukt voraus, während die Entstehung von Lactam **2** durch eine weitere Dehydrierung des Carbinolamins **5** zu verstehen ist.

Ohne Abfangreagenz tritt nur Lactambildung und Polymerisation ein, wohingegen Zugabe von *o*-Fluorbenzaldehyd (**b**) diese beiden Reaktionswege zurückdrängt. Da nicht von einer Verschiebung des Prototropie-Gleichgewichts **3/4/5** durch den zugesetzten Aldehyd auszugehen ist, muss offensichtlich **b** eine die Methyleniminium-Verbindung **3** übertreffende Elektrophilie aufweisen. Weiterhin wird das Enamin **4**, aus dem das Kondensationsprodukt **1b** resultiert, laufend aus dem Gleichgewicht **3/4/5** nachgebildet, was zu einer Verminderung der Konzentration an Carbinolamin **5** und damit zu einer geringeren Ausbeute an **2** führt.

Von der Reaktion des Lactam-Acetals **24** mit kernsubstituierten Benzaldehyden (Virmani et al. 1975, 1979) ist die Entstehung von Benzylidenlactamen bekannt (Schema 4). Aus Benzaldehyd (**a**) und **24** resultiert bei Raumtemperatur ein Gemisch von überwiegend Benzylidenlactam **26** und der Vorstufe des Carbinols **25**, das durch Dehydratisierung mit Säure in **26** überführt werden kann. Verschiedene andere Aldehyde ergeben ausschließlich entsprechende Benzylidenverbindungen vom Typ **26**, während die Umsetzung einiger *ortho*-substituierter Benzaldehyde auf der Stufe der Benzylalkohole vom Typ **25** sistiert, was auf die an C-3 und C- α abweichende Konfiguration der Zwischenprodukte zurückgeführt wird. Denn auch durch Säure ist hier keine Dehydratisierung möglich. Leider sind hierzu nur dürftige experimentelle Daten (Sing et al. 1983) angegeben.

Schema 6



Die Hg(II)-EDTA-Dehydrierung unserer Modellsubstanzen unter Zusatz von Abfangaldehyden führte jedoch in keinem Fall zu einem Benzylalkohol.

Das ausschließliche Auftreten des (*E*)-konfigurierten **1b** unter Dehydrierungsbedingungen ist zumindest nicht allein auf die thermodynamische Bevorzugung zurückzuführen, da sich länger in Lösung befindliche Substanz teilweise in das (*Z*)-Isomer **27** umlagerte. Somit ist von einer kinetischen Kontrolle bei der Produktbildung auszugehen (Schema 5).

Auch die aus dem Lactam-Acetal **24** entstehenden Olefine der Grundstruktur **26** sind ausschließlich (*E*)-konfiguriert (Virmani et al. 1977).

Dagegen werden in 2-Stellung methylierte bzw. arylmethylierte Pyrrolidine **A** mit Hg(II)-EDTA – auch unter Anwesenheit eines Abfangaldehyds – ausschließlich zu den Methyleniminiumsalzen vom Typ **B** dehydriert (Möhrle und Berlitz 2008b), ohne dass eine Adduktbildung – etwa zu **C** – stattfindet (Schema 6).

2.1. Spektroskopie der Benzylidenlactame

2.1.1. IR-Spektroskopie

Die intensive Carbonyl-Valenzschwingung des Kondensationsprodukts vom Typ **1b** erscheint im Bereich von 1675–1695 cm^{-1} , eine etwas schwächere Bande bei 1648–1665 cm^{-1} , die der olefinischen Bindung der Zimtsäureamidstruktur zuzuordnen ist (Lewis et al. 1991).

2.1.2. Massenspektroskopie

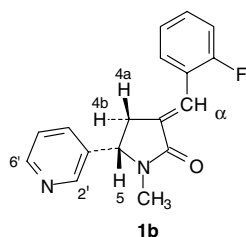
Charakteristisch ist das Auftreten des Molpeaks, die Abspaltung des in 5-Position am Pyrrolidon-Ring stehenden Substituenten sowie ein C-9-Bruchstück, das den aus dem Abfangaldehyd stammenden substituierten Aromaten, die Methingruppe und die Kohlenstoffatome 3 und 4 des Pyrrolidon-Teils enthält.

Das *N*-Oxid **9b** zeigt neben dem Molpeak, erwartungsgemäß den Verlust von Sauerstoff und anschließend den Zerfall analog **1b**. Beim Pyridon **7b** treten neben den erwähnten Bruchstücken wesentlich intensivere um eine Masseneinheit kleinere Fragmente auf. Wahrscheinlich abstrahiert die abgehende, dem Pyrrolidon-Ring zugewandte Carbonylgruppe einen Wasserstoff. Dafür spricht auch das Fragment bei m/z 122, das aus dem Pyridon-Ring und dem C-5 des Pyrrolidon-Rings resultiert, während als Analogon aus dem Isomer **8b** das entsprechende Bruchstück bei m/z 121 auftritt.

2.1.3. NMR-Spektroskopie

Am Beispiel von **1b** entsprechen die Signale der Pyridin-Protonen nach Lage und Kopplung denen des Lactams Cotinin (**2**) (Möhrle und Berlitz 2008a).

Schema 7



Die Pyrrolidinprotonen 4a-H, 4b-H und 5-H ergeben mit dem exocyclischen Methinproton ein ABMX-System, wobei chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten durch Spektrensimulation (Berlitz 1994) gesichert wurden.

Bei $\delta = 7.66$ ppm tritt das Signal des α -H als scheinbares Triplet auf, das aus den allylischen Kopplungen mit den Pyrrolidinprotonen an C-4 resultiert. Ebenfalls separiert erscheint bei $\delta = 4.66$ ppm das Doppeldublett des tertiären 5-H mit den Kopplungskonstanten 8.4 Hz und 3.8 Hz. Der kleinere Wert entspricht der Kopplung zweier benachbarter *trans*-ständiger Protonen, deren Diederwinkel durch Faltung des Pyrrolidinrings verkleinert wurde. Wie in Cotinin (**2**) ist wegen des partiellen Doppelbindungscharakters der Amidstruktur von einer Briefumschlagkonformation mit ausgelenktem C-4 auszugehen. Dabei begünstigt die sp^2 -Hybridisierung von C-3 die Einebnung des Pyrrolidinrings. Jedoch muss 5-H aufgrund der kleinen *trans*-Kopplung $^3J = 3.8$ Hz in der überwiegenden Konformation äquatorial stehen, wobei der Pyridylring dann die axiale Position einnimmt.

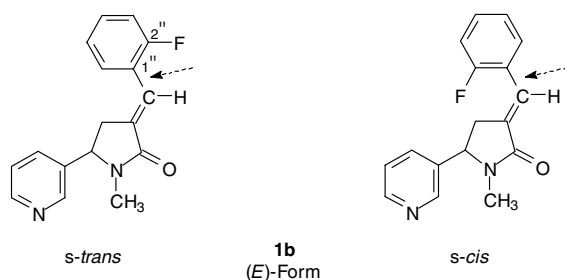
Die numerisch große geminale, die mittlere vicinale und die kleine allylische Kopplung von 4a-H erklären die Aufspaltung des Signals als Dublett von Doppeldubletts. Dabei ist die Größe der geminalen Kopplung durch die sp^2 -Hybridisierung des benachbarten Kohlenstoffatoms zu erklären.

Das bei höherem Feld registrierte 4b-H erscheint wegen der ähnlichen Größe der *trans*-vicinalen und der allylischen Kopplung als Doppeltriplett, das vom scharfen Singulett der Methylgruppe teilweise verdeckt ist. Im Falle der Analogverbindung **1c** sind diese beiden Signale separiert und deutlich zu erkennen.

Der Hochfeldshift des 4b-H-Signals beruht auf der zusätzlichen Abschirmung durch den *cis*-ständigen Aromaten, wodurch die Zuordnung der Signale der Protonen an C-4 gesichert wird.

Die Signale der aromatischen Protonen aus dem Abfangaldehyd überlagern sich in zwei Gruppen bei $\delta = 7.44$ – 7.25 ppm und $\delta = 7.17$ – 7.05 ppm. Ihre Lage in den bei-

Schema 8



den Multipletts ergibt sich aus den $^1H/^1H$ - und $^{13}C/^1H$ -korrelierten Spektren.

2.1.4. ^{13}C -NMR-Spektroskopie

Mit Hilfe von $^1H/^1H$ - und $^{13}C/^1H$ -COSY-Experimenten und unter Berücksichtigung der ^{19}F - ^{13}C -Kopplung (Weigert und Roberts 1971) gelingt in **1b** die Zuordnung sämtlicher Signale.

Beweisend für die Zimtsäureamidstruktur der Verbindung sind das gegenüber Cotinin ($\delta_{C-2} = 175.35$ ppm) durch Konjugation hochfeldverschobene Signal des Carbonyl-C ($\delta_{C-2} = 169.10$) und die im Erwartungsbereich für olefinische Kohlenstoffatome zur Resonanz kommenden C-3 und C- α .

Die ^{19}F - ^{13}C -Kopplungskonstanten im Phenylring entsprechen für C-2'' bis C-5'' im wesentlichen denen von Fluorbenzol. Lediglich die 2J - und 3J -Kopplungen zum C-1'' bzw. C-6'', also in Richtung der Verknüpfungsstelle, sind vergleichsweise klein. Dieser Effekt wurde auch in anderen substituierten Fluoraromaten wie *o*-Fluoracetophenon und *o*-Fluortoluol beobachtet. Überraschend fällt das Pyrrolidin-C-4-Signal als Dublett mit $J = 2.5$ Hz an. Grundsätzlich liegt eine ^{19}F - ^{13}C -Kopplung über fünf Bindungen, wenn überhaupt beobachtbar, unterhalb 1 Hz (Weigert und Roberts 1971), lediglich in kondensierten Aromaten wurden Werte bis 1.8 Hz gemessen (Hansen 1979). Daher ist in **1b** analog zu verbrückten Biphenylderivaten ein Kopplungsmechanismus durch den Raum (Jerome und Servis 1972) anzunehmen. Demnach liegt **1b** bezüglich der C-3/C- α -Doppelbindung (*E*)-konfiguriert vor.

Unter der Voraussetzung, dass der Phenylring zum benachbarten konjugierten System planar angeordnet ist, können durch Rotation um die C- α /C-1''-Bindung zwei Konformationen formuliert werden. Wie aus Modellbetrachtungen hervorgeht, kommt das Fluoratom im *s-cis*-Konformer dem C-4 im Pyrrolidinring nahe, während in der *s-trans*-Anordnung der Abstand groß ist.

Im Benzylidenlactam **1b** ist die ^{19}F - ^{13}C -Kopplungskonstante zu C-4 gegenüber Verbindungen mit festgelegter räumlicher Nähe deutlich kleiner, weshalb hier ein Gleichgewicht von Konformeren anzunehmen ist, so dass gemittelte Signale auftreten.

2.1.5. Photoisomerisierung und NMR-Spektroskopie

Nachdem die (*E*)-Konfiguration der olefinischen Doppelbindung in **1b** bislang durch Inkrementberechnungen an α -H und die ^{19}F - ^{13}C -Kopplung von C-4 festgelegt wurde, sollte sie durch gezielte Isomerisierung gesichert werden. Hierzu wurde aus **1b** durch 30minütige UV-Bestrahlung das (*E*)/(*Z*)-Isomerengemisch von **1b** und **27** im Verhältnis von 2:1 generiert und NMR-spektroskopisch untersucht. Gleichartige Experimente an **1c** und **6c** lieferten dieselben Resultate.

Im 1H -NMR-Mischspektrum zeigen die Pyrrolidin-Protonen und die Methylgruppe der isomeren (*Z*)-Verbindung **27** um 0.05 bis 0.15 ppm hochfeldverschobene Signale unter, soweit erkennbar, Erhalt der Kopplungskonstanten. Charakteristisch ist der deutliche Hochfeldshift des Methinprotons α -H in (*Z*)-**27** ($\delta = 6.87$ ppm) gegenüber (*E*)-**1b** ($\delta = 7.66$ ppm), der auch bei den isomeren Zimtsäureamid-Derivaten (Lewis et al. 1991) zu beobachten ist, wengleich dort auch noch Konformerengleichgewichte zu berücksichtigen sind. Außerdem erscheint das zur Verknüpfungsstelle *ortho*-ständige Proton 6''-H im (*Z*)-Isomer **27** bei 0.8 ppm tieferem Feld ($\delta = 8.15$ ppm), was auf den

Anisotropieeffekt der Carbonylgruppe zurückzuführen ist. Diese Verschiebung wird auch für die *ortho*-Protonen der Isomergemische von **1c** und **6c** im Ausmaß von 0.4 bis 0.5 ppm beobachtet.

Im ^{13}C -NMR erscheint das C-4-Signal von **27** – nunmehr erwartungsgemäß als Singulett – um 2.53 ppm bei tieferem Feld, das des C-3 aber als Dublett mit einem für eine $^4J_{19\text{F}/13\text{C}}$ -Kopplung typischen Wert von 1.2 Hz. Die im (*E*)-konfigurierten **1b** räumlich nahen C-4 und C-6'' erscheinen im Vergleich zum (*Z*)-Isomer **27** bei 2.53 ppm bzw. 2.81 ppm höheren Feld, was auf die sterische Wechselwirkung nahe beieinanderliegender Wasserstoffatome zurückzuführen ist, die zu einer Erhöhung der Elektronendichte und damit der Abschirmung der an diese H-Atome gebundenen Kohlenstoffatome führt.

3. Experimenteller Teil

3.1. Allgemeine Angaben

Schmp.: Linström-Apparatur, unkorrigiert; Reichert Thermovar-Heiztischmikroskop. Elementaranalysen: Analysator 2400 Perkin-Elmer; die Ergebnisse lagen bei den beschriebenen Verbindungen innerhalb von 0.3 % absolut. IR-Spektren: Perkin-Elmer Spektralphotometer 177, Perkin-Elmer FT-IR-Spektralphotometer 1600. ^1H -NMR-Spektren: 80 MHz Varian FT-80A, 200 MHz Bruker AC 200F. ^{13}C -NMR: 50 MHz Bruker AC 200F. Simulationen und Iterationen von NMR-Spektren: Programm: Bruker WIN-DASY in Verbund mit WIN-NMR auf IBM PC 386, Laokoon III auf Atari 1040 ST^F. EI-Massenspektren: MS Finnigan 3500 und Finnigan 4000, Ionisierungsenergie 70 eV; Verdampfungstemperatur in Klammern. Säulen chromatographie: „Kieselgel“ (Kieselgel 0.063–0.2 mm); „Aluminiumoxid, neutral“ (Aluminiumoxid Fluka, neutral, Aktivitätsstufe II nach Brockmann, Korngröße 0.05–0.15 mm; bei Angabe eines R_f -Werts bezieht sich dieser auf das Elutionsmittel als Fließmittel). DC: DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) Detektion: UV-Lösung bei 254 und 365 nm, Iod-Dampf, Dragendorffs Reagenz (Nachsprühen mit 10 % H₂SO₄), Ninhydrin-Reagenz.

3.2. Hg(II)-EDTA-Dehydrierung (AV 1)

Analog Möhrle und Gundlach (1969) werden, sofern nicht anderes angegeben, 8 Oxidations-Äquivalente (entspr. der vierfachen molaren Menge bezogen auf die zu dehydrierende Substanz) gelbes Quecksilberoxid und Dinatriumethylenediamintetraacetat-dihydrat (Na₂EDTA · 2 H₂O) bei RT unter Rühren – falls nichts anderes angegeben – in 40 ml H₂O gelöst. Die ausgewiesene Menge Dehydrierungssubstrat wird zur im siedenden Wasserbad erwärmten und mit N₂ begasten Hg(II)-EDTA-Lösung gegeben. Unter Rückflusskühlung und N₂ 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 H₂O/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 CH₂Cl₂ erschöpfend ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel i. Vak. entfernt.

3.3. (*S*)-3-((*E*)-2-Fluorbenzyliden)-1-methyl-5-(3-pyridyl)-2-pyrrolidinon (**1b**)

Nach AV 1: Ansatz A: 1.62 g (10 mmol) (*S*)-Nicotin (**1**), 2.48 g (20 mmol) *ortho*-Fluorbenzaldehyd (**b**), 8.66 g (40 mmol) gelbes HgO (8 Oxid.-Äquiv.), 14.89 g (40 mmol) Na₂EDTA · 2 H₂O, Lösemittel (LM): 40 ml H₂O. Ansatz B: wie A, jedoch LM: 40 ml H₂O/EtOH (1 : 1). Hg-Abscheidung: A) 4.01 g (100 % bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). B) 4.14 g (103 % bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). Die eingeeengten CH₂Cl₂-Extrakte werden säulen chromatographisch von Polymerisat und überschüssigem Abfangaldehyd befreit (Al₂O₃ neutral; Länge 8 cm, Durchmesser 2 cm) Elution mit CHCl₃ liefert **b** ($R_f = 0.8$), Elution mit CHCl₃/EtOH (100 : 5) ein Gemisch aus **1b** und Cotinin (**2**). Die **1b** und **2** enthaltenden Fraktionen werden eingeeengt und mit HPLC auf das Produktverhältnis untersucht. Durch Umkristallisation aus Ether wird **1b** rein gewonnen. Weiße Kristalle vom Schmp. 154 °C. Ausb. A) 2.15 g Gemisch aus **1b** (66 %) und **2** (16 %). B) 2.08 g Gemisch aus **1b** (63 %) und **2** (17 %). – **1b**: IR (KBr): 1677 (NC=O), 1648 (olefin. C=C) cm⁻¹. MS (EI, 120 °C): m/z (%) = 282 (0.5; M⁺), 204 (13), 176 (4), 162 (4), 134 (100), 121 (21), 105 (11), 92 (5), 78 (26). ^1H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) = 2.84 (s, 3 H, CH₃), teilw. überdeckt 2.85 (d,t', $^2J = -17.9$ Hz, $J' = 3$ Hz, 1 H, 4b-H [ABMX]), 3.52 (ddd, $^2J = -17.9$ Hz, $^3J_{4a,5} = 8.4$ Hz, $^4J_{4a,\alpha} = 2.7$ Hz, 1 H, 4a-H [ABMX]), 4.66 (dd, $^3J_{5,4a} = 8.4$ Hz, $^3J_{5,4b} = 3.8$ Hz, 1 H, 5-H [ABMX]), 7.05–7.17 (m, 2 H, 3'-H, 5''-H), 7.25–7.44 (m, 3 H, 4''-H, 6''-H, 5'-H), 7.53 (d,t', $^3J_{4',5'} = 7.9$ Hz, $J' = 2$ Hz, 1 H, 4'-H), 7.66 (t',

$J' = 3$ Hz, α -H, [ABMX]), 8.55 (d, $^4J_{2',4'} = 1.6$ Hz, 1 H, 2'-H), 8.61 (dd, $^3J_{6',5'} = 4.6$ Hz, $^4J_{6',4'} = 1.2$ Hz, 1 H, 6'-H). – ^{13}C NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ (ppm) = 28.75 (CH₃), 34.89 (C-4, $J_{\text{CF}} = 2.5$ Hz), 59.51 (C-5), 115.92 (C-3'', $J_{\text{CF}} = 21.8$ Hz), 123.00 (C- α , $J_{\text{CF}} = 5.2$ Hz), 123.39 (C-1'', $J_{\text{CF}} = 12.6$ Hz), 124.07 (C-5'', $J_{\text{CF}} = 3.7$ Hz), 124.21 (C-5'), 129.44 (C-6'', $J_{\text{CF}} = 2.5$ Hz), 130.39 (C-4'', $J_{\text{CF}} = 8.4$ Hz), 131.41 (C-3), 133.65 (C-4'), 136.47 (C-3'), 148.51 (C-2'), 150.03 (C-6'), 160.87 (C-2'', $J_{\text{CF}} = 250.3$ Hz), 169.10 (C-2). Zuordnungen aufgrund von $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ -COSY in CDCl₃. C₁₇H₁₅FN₂O (282.3)

3.4. Photoisomerisierung von **1b**

0.10 g **1b** werden in 5 ml CHCl₃ gelöst und 30 min mit einer UV-Lampe (Osram Ultra-Vitalux 300 Watt) in einer Entfernung von 10 cm direkt bestrahlt, wobei verdampfendes Lösungsmittel ergänzt wird. Anschließend wird die Probe vom Lösemittel befreit und das Gemisch (2 : 1) von **1b/27** NMR-spektroskopisch untersucht.

^1H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) = 2.75 (s, CH₃, **27**), 2.84 (s, CH₃, **1b**), teilw. überdeckt 2.73–2.93 (m, 4b-H [ABMX]), entsprechen insgesamt 4 H; 3.37–3.60 (m, 1 H, 4a-H [ABMX]), 4.61–4.71 (m, 1 H, 5-H [ABMX]), 6.87 (t', 0.33 H, α -H, [ABMX] **27**), 6.97–7.18 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 7.22–7.46 (m, 2.67 H, 4''-H, 5''-H + 6''-H **1b**), 7.53–7.69 (m, 1.67 H, 4'-H + α -H, [ABMX] **1b**), 8.15 (t', $J' = 8$ Hz [$^4J_{6',5'}$ und $^3J_{6',5'}$], $^4J_{6',4'} = 1.7$ Hz, 0.33 H, 6''-H **27**), 8.6 (s, br, 2 H, 2'-H, 6'-H). – ^{13}C NMR (CDCl₃, 50 MHz) für **27** folgende zusätzliche Signale: δ (ppm) = 28.74 (CH₃), 37.42 (C-4), 59.08 (C-5), 114.77 (C-3'', $J_{\text{CF}} = 21.9$ Hz), 122.23 (C-1'', $J_{\text{CF}} = 12.3$ Hz), 123.26 (C-5'', $J_{\text{CF}} = 3.4$ Hz), 124.29 (C-5'), 125.72 (C- α , $J_{\text{CF}} = 5.3$ Hz), 130.19 (C-4'', $J_{\text{CF}} = 8.8$ Hz), 131.11 (C-3, $J_{\text{CF}} = 1.2$ Hz), 132.25 (C-6'', $J_{\text{CF}} = 1.8$ Hz), 133.86 (C-4'), 136.56 (C-3'), 148.35 (C-2'), 149.80 (C-6'), 160.35 (C-2'', $J_{\text{CF}} = 246.6$ Hz), 167.10 (C-2). Zuordnungen aufgrund von $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ -COSY in CDCl₃.

3.5. HPLC-Untersuchung des Rohprodukts [Gemisch aus **1b** und Cotinin (**2**)]

Säule: RP-18, 7 μm , Länge 250 mm, Durchmesser (innen) 4 mm, Column-Nr. 108817. Fließmittel: Acetonitril/Wasser/Methanol (75 : 24.5 : 0.5); Flussrate 1 ml/min, Druck: 680 psi. Detektion: 270 nm (**1b**), 256 nm (**2**). Proben in Acetonitril, $c = 0.032$ – 0.16% (m/V), Injektionsvolumen: 3 μl . Testgemische aus den Reinsubstanzen: 1) 6.033 mg **1b** und 1.595 mg **2**, entspr. 70.2% (molar) **1b** und 29.8% (molar) **2**. 2) 8.810 mg **1b** und 0.4464 mg **2**, entspr. 92.5% (molar) **1b** und 7.5% (molar) **2**.

3.6. (*S*)-1-Methyl-3-((*E*)-3-nitrobenzyliden)-5-(3-pyridyl)-2-pyrrolidinon (**1c**)

Nach AV 1: 1.62 g (10 mmol) (*S*)-Nicotin (**1**), 3.02 g (20 mmol) *meta*-Nitrobenzaldehyd (**c**), 8.66 g (40 mmol) gelbes HgO (8 Oxid.-Äquiv.), 14.89 g (40 mmol) Na₂EDTA · 2 H₂O, LM: 40 ml H₂O/EtOH (3 : 2). Hg-Abscheidung: 3.88 g (97 % bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). Die eingeeengten CH₂Cl₂-Extrakte werden säulen chromatographisch in die Komponenten getrennt (Kieselgel; Länge 40 cm, Durchmesser 2 cm), Elution mit CHCl₃/EtOH (100 : 5) ergibt: 1) Überschüssigen *m*-Nitrobenzaldehyd (**c**). 2) **1c** ($R_f = 0.45$). 3) **2** ($R_f = 0.30$) Ausb. 0.39 g (22 %).

Blassgelbe Kristalle von **1c** aus Ethanol vom Schmp. 127 °C. Ausb. 1.44 g (47 %). IR (KBr): 1695 (NC=O), 1665 (olefin. C=C), 1535 (NO₂) cm⁻¹. MS (EI, 150 °C): m/z (%) = 309 (30; M⁺), 292 (7), 280 (1), 263 (1), 231 (39), 204 (6), 161 (30), 145 (3), 115 (100), 105 (11), 92 (30), 78 (45). ^1H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) = 2.87 (s, 3 H, CH₃), 2.97 (d,t', $^2J = -18.1$ Hz, $J' = 3$ Hz, 1 H, 4b-H [ABMX]), 3.66 (ddd, $^2J = -18.1$ Hz, $^3J_{4a,5} = 8.4$ Hz, $^4J_{4a,\alpha} = 2.8$ Hz, 1 H, 4a-H [ABMX]), 4.74 (dd, $^3J_{5,4a} = 8.4$ Hz, $^3J_{5,4b} = 3.6$ Hz, 1 H, 5-H [ABMX]), 7.36 (dd, $^3J_{5',4'} = 8.0$ Hz, $^3J_{5',6'} = 4.8$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.51 (t', $J' = 3$ Hz, α -H, [ABMX]), 7.54 (d,t', $^3J_{4',5'} = 8.0$ Hz, $J' = 2$ Hz, 4'-H), 7.58 (t', $J' = 8$ Hz, 5''-H), 7.51–7.58 (insgesamt 3 H); 7.76 (d, $^3J_{6',5'} = 7.9$ Hz, 1 H, 6''-H), 8.17 (d br, $^3J_{4',5'} = 8.0$ Hz, 1 H, 4''-H), 8.28 (t', $J' = 2$ Hz, 1 H, 2''-H), 8.57 (d, $^4J_{2',4'} = 2.1$ Hz, 1 H, 2'-H), 8.63 (dd, $^3J_{6',5'} = 4.8$ Hz, $^4J_{6',4'} = 1.6$ Hz, 1 H, 6'-H).

Nach 30 min Bestrahlung der NMR-Probe mit einer UV-Lampe Osram Ultra-Vitalux (300 W) in einer Entfernung von 10 cm resultiert ein (*E*)/(*Z*)-Isomergemisch bezüglich der C-3/C- α -Doppelbindung im Verhältnis 3 : 1 bestimmt aus den Integrationen bei δ (ppm) 3.47, 3.66, 7.76 und 8.73. ^1H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) = 2.78 (s, CH₃, (*Z*)), 2.87 (s, CH₃, (*E*)) überlagert 2.76–2.87 (m, 4b-H, (*Z*) [ABMX(*Z*)]), insgesamt 3.25 H; 2.97 (d,t', $^2J = -18.1$ Hz, $J' = 3$ Hz, 0.75 H, 4b-H (*E*) [ABMX(*E*)]), 3.47 (ddd, $^2J = -17.1$ Hz, $^3J_{4a,5} = 8.3$ Hz, $^4J_{4a,\alpha} = 2.4$ Hz, 0.25 H, 4a-H (*Z*) [ABMX(*Z*)]), 3.66 (ddd, $^2J = -18.1$ Hz, $^3J_{4a,5} = 8.4$ Hz, $^4J_{4a,\alpha} = 2.8$ Hz, 0.75 H, 4a-H (*E*) [ABMX(*E*)]), 4.64–4.77 (m, 1 H, 5-H [ABMX]), 6.79 (t', $J' = 2$ Hz, 0.25 H, α -H (*Z*), [ABMX(*Z*)]), 7.32–7.40 (m, 1 H, 5'-H), 7.48–7.62 (m, 2.75 H, α -H (*E*) [ABMX(*E*)]), 4'-H, 5''-H), 7.76 (d, $^3J_{6',5'} = 7.9$ Hz, 0.75 H, 6''-H, (*E*)), 8.12–8.20 (m, 1 H, 4''-H), 8.24 (d, $^3J_{6',5'} = 8$ Hz, 6''-H (*Z*)), 8.28 (t', $J' = 2$ Hz, 2''-H (*E*)), 8.24–8.28 insge-

samt 1 H; 8.57 (d, $^4J_{2',4'} = 2.1$ Hz, 1 H, 2'-H), 8.63 (dd, $^3J_{6',5'} = 4.8$ Hz, $^4J_{6',4'} = 1.6$ Hz, 1 H, 6'-H), 8.73 (t, $J' = 2$ Hz, 0.25 H, 2''-H (Z)).
C₁₇H₁₅N₃O₃ (309.3)

3.7. (S)-1-Methyl-3-((E)-4-nitrobenzyliden)-5-(3-pyridyl)-2-pyrrolidinon (1d)

Nach AV 1: 1.62 g (10 mmol) (S)-Nicotin (1), 3.02 g (20 mmol) *para*-Nitrobenzaldehyd (d), 8.66 g (40 mmol) gelbes HgO (8 Oxid.-Äquiv.), 14.89 g (40 mmol) Na₂EDTA · 2 H₂O, LM: 40 ml H₂O/EtOH (1:1). Hg-Abscheidung: 4.22 g (105 % bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). Die eingeengten CH₂Cl₂-Extrakte werden säulenchromatographisch in die Komponenten getrennt (Kieselgel; Länge 40 cm, Durchmesser 2 cm), Elution mit CHCl₃/EtOH (100:5) ergibt: 1) Überschüssigen *p*-Nitrobenzaldehyd (d). 2) **1d** (R_f = 0.40). 3) **2** (R_f = 0.30) Ausb. 0.39 g (22 %). Gelbe Kristalle von **1d** aus Ethanol vom Schmp. 194 °C (u. Zers.). Ausb. 1.76 g (54 %). IR (KBr): 1690 (NC=O), 1660 (olefin. C=C), 1520 (NO₂) cm⁻¹. MS (EI, 170 °C): m/z (%) = 309 (44; M⁺), 294 (7), 280 (2), 263 (1), 231 (46), 204 (6), 161 (100), 145 (12), 115 (90), 103 (38), 92 (26), 78 (49). ¹H NMR (CDCl₃, 80 MHz): δ (ppm) = 2.86 (s, 3 H, CH₃), teilweise überlagert 2.95 (d, t', $^2J = -18.0$ Hz, $J' = 3$ Hz, 1 H, 4b-H [ABMX]), 3.64 (ddd, $^2J = -18.0$ Hz, $^3J_{4a,5} = 8.2$ Hz, $^4J_{4a,α} = 2.8$ Hz, 1 H, 4a-H [ABMX]), 4.73 (dd, $^3J_{5,4a} = 8.2$ Hz, $^3J_{5,4b} = 3.7$ Hz, 1 H, 5-H [ABMX]), 7.28–7.66 (m, 5 H, α-H [ABMX]), 4'-H, 5'-H, 2''-H, 6''-H), 8.21 (d, $J' = 9$ Hz, 2 H, 3''-H, 5''-H), 8.55–8.67 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H).
C₁₇H₁₅N₃O₃ (309.3)

3.8. (S)-((E)-3-Benzyliden)-5-(3-pyridyl)-1-methyl-2-pyrrolidinon (1a)

Nach AV 1: 1.62 g (10 mmol) (S)-Nicotin (1), 2.12 g (20 mmol) Benzaldehyd (a), 8.66 g (40 mmol) gelbes HgO (8 Oxid.-Äquiv.), 14.89 g (40 mmol) Na₂EDTA · 2 H₂O, LM: 40 ml H₂O/EtOH (1:1). Hg-Abscheidung: 3.75 g (93 % bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). Die eingeengten CH₂Cl₂-Extrakte werden säulenchromatographisch in die Komponenten getrennt (Kieselgel; Länge 40 cm, Durchmesser 2 cm), Elution mit CHCl₃/EtOH (100:5) ergibt: 1) Überschüssigen Benzaldehyd (a). 2) **1a** (R_f = 0.45). 3) **2** (R_f = 0.30) Ausb. 0.79 g (45 %). Weiße Kristalle von **1a** aus Ether vom Schmp. 150 °C. Ausb. 0.93 g (35 %). IR (KBr): 1682 (NC=O), 1652 (olefin. C=C) cm⁻¹. MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 264 (13; M⁺), 249 (1), 186 (10), 149 (14), 116 (100), 105 (8), 92 (11), 78 (15). ¹H NMR (CDCl₃, 80 MHz): δ (ppm) = 2.83 (s, 3 H, CH₃), teilweise überlagert 2.90 (d, t', $^2J = -17.7$ Hz, $J' = 3$ Hz, 1 H, 4b-H [ABMX]), 3.60 (ddd, $^2J = -17.7$ Hz, $^3J_{4a,5} = 8.4$ Hz, $^4J_{4a,α} = 2.8$ Hz, 1 H, 4a-H [ABMX]), 4.65 (dd, $^3J_{5,4a} = 8.4$ Hz, $^3J_{5,4b} = 3.9$ Hz, 1 H, 5-H [ABMX]), 7.23–7.60 (m, 8 H, α-H [ABMX]), 4'-H, 5'-H, Ph), 8.49–8.64 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H).
C₁₇H₁₆N₂O (264.3)

3.9. 3-((E)-2-Fluorbenzyliden)-1-methyl-5-phenyl-2-pyrrolidinon (6b)

Nach AV 1: 1.61 g (10 mmol) 1-Methyl-2-phenylpyrrolidin (6), dargestellt nach Blake et al. 1981, 2.48 g (20 mmol) *ortho*-Fluorbenzaldehyd (b), 8.66 g (40 mmol) gelbes HgO (8 Oxid.-Äquiv.), 14.89 g (40 mmol) Na₂EDTA · 2 H₂O, LM: 40 ml H₂O/EtOH (3:1). Hg-Abscheidung: 3.91 g (97 % bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). Die eingeengten CH₂Cl₂-Extrakte werden säulenchromatographisch in die Komponenten getrennt (Kieselgel; Länge 40 cm, Durchmesser 2 cm), Elution mit CHCl₃ ergibt: 1) Überschüssigen *o*-Fluorbenzaldehyd (b). 2) **6b** (R_f = 0.40). 3) **12** (R_f = 0.15) Ausb. 0.19 g (11 %). Weiße Kristalle von **6b** aus Methanol/Ether vom Schmp. 154 °C. Ausb. 1.35 g (48 %). IR (KBr): 1681 (NC=O), 1650 (olefin. C=C) cm⁻¹. MS (EI, 130 °C): m/z (%) = 281 (11; M⁺), 204 (24), 176 (2), 162 (5), 134 (100), 118 (21), 105 (4), 91 (12), 77 (14). ¹H NMR (CDCl₃, 80 MHz): δ (ppm) = 2.79 (d, t', $^2J = -17.9$ Hz, $J' = 3$ Hz, 4b-H [ABMX]), 2.81 (s, CH₃), insgesamt 4 H; 3.48 (ddd, $^2J = -17.9$ Hz, $^3J_{4a,5} = 8.1$ Hz, $^4J_{4a,α} = 2.8$ Hz, 1 H, 4a-H [ABMX]), 4.59 (dd, $^3J_{5,4a} = 8.1$ Hz, $^3J_{5,4b} = 4.1$ Hz, 1 H, 5-H [ABMX]), 6.93–7.51 (m, 9 H, arom. H), 7.63 (t', $J' = 3$ Hz, 1 H, α-H [ABMX]).
C₁₈H₁₆FNO (281.3)

3.10. 1-Methyl-3-((E)-3-nitrobenzyliden)-5-phenyl-2-pyrrolidinon (6c)

Nach AV 1: 1.61 g (10 mmol) 1-Methyl-2-phenylpyrrolidin (6), 3.02 g (20 mmol) *meta*-Nitrobenzaldehyd (c), 8.66 g (40 mmol) gelbes HgO (8 Oxid.-Äquiv.), 14.89 g (40 mmol) Na₂EDTA · 2 H₂O, LM: 40 ml H₂O/EtOH (3:2). Hg-Abscheidung: 3.18 g (79 % bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). Die eingeengten CH₂Cl₂-Extrakte werden säulenchromatographisch in die Komponenten getrennt (Kieselgel; Länge 40 cm, Durchmesser 2 cm), Elution mit CHCl₃ ergibt: 1) Überschüssigen *meta*-Nitrobenzaldehyd (c). 2) **6c** (R_f = 0.35). 3) **12** (R_f = 0.15) Ausb. 0.54 g (31 %). Blassgelbe Kristalle von **6c** aus Ethanol vom Schmp. 146 °C. Ausb. 0.21 g (7 %). IR (KBr): 1695 sh, 1675 (NC=O), 1655 (olefin. C=C), 1530 (NO₂) cm⁻¹. MS (EI, 140 °C): m/z (%) = 308 (2; M⁺), 291 (1), 279 (1), 262 (1),

231 (20), 202 (6), 161 (100), 145 (4), 115 (98), 103 (18), 91 (39), 77 (52). ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) = 2.85 (s, 3 H, CH₃), 2.96 (d, t', $^2J = -18.0$ Hz, $J' = 3$ Hz, 1 H, 4b-H [ABMX]), 3.60 (ddd, $^2J = -18.0$ Hz, $^3J_{4a,5} = 8.3$ Hz, $^4J_{4a,α} = 2.9$ Hz, 1 H, 4a-H [ABMX]), 4.67 (dd, $^3J_{5,4a} = 8.3$ Hz, $^3J_{5,4b} = 3.6$ Hz, 1 H, 5-H [ABMX]), 7.20–7.45 (m, 5 H, Ph), 7.48 (t', $J' = 3$ Hz, 1 H, α-H [ABMX]), 7.56 (t', $J' = 8$ Hz, 1 H, 5''-H), 7.76 (d, $^3J_{6',5'} = 7.7$ Hz, 1 H, 6'-H), 8.15 (ddd, $^3J_{4',5'} = 8.0$ Hz, $^4J_{4',2'} = 2.1$ Hz, $^4J_{4',6'} = 1.0$ Hz, 1 H, 4'-H), 8.29 (t', $J' = 1.8$ Hz, 1 H, 2'-H). Einstrahllexperimente bei 3.60 ppm und 7.48 ppm bestätigen die Zuordnung.
C₁₈H₁₆N₂O₃ (308.3)

3.11. 3-[4-((E)-2-Fluorbenzyliden)-1-methyl-5-oxo-2-pyrrolidinyl]-1-methyl-2(1H)-pyridinon (7b)

Nach AV 1: 0.77 g (4 mmol) 1-Methyl-3-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)-2(1H)pyridinon (7), 0.99 g (8 mmol) *o*-Fluorbenzaldehyd (b), 3.46 g (16 mmol) gelbes HgO (8 Oxid.-Äquiv.), 5.96 g (16 mmol) Na₂EDTA · 2 H₂O, LM: 30 ml H₂O. Hg-Abscheidung: 0.75 g (93 % bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). Die eingeengten CH₂Cl₂-Extrakte werden säulenchromatographisch in die Komponenten getrennt (Kieselgel; Länge 40 cm, Durchmesser 1.5 cm), Elution mit CHCl₃/Ethanol (100:5) ergibt: 1) Überschüssigen *o*-Fluorbenzaldehyd (b). 2) **7b** (R_f = 0.35). 3) **13** (R_f = 0.15) Ausb. 0.11 g (13 %). Weiße Kristalle von **7b** aus Aceton/Ether vom Schmp. 182 °C. Ausb. 0.61 g (49 %). IR (KBr): 1684, 1653 (NC=O, olefin. C=C) cm⁻¹. MS (EI, 120 °C): m/z (%) = 312 (8; M⁺), 203 (77), 175 (37), 160 (12), 149 (12), 134 (92), 133 (100), 122 (54), 109 (80), 93 (2). ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) = 2.71 (d, t', $^2J = -17.8$ Hz, $J' = 3$ Hz, 1 H, 3b'-H, [ABMX]), 2.95 (s, 3 H, CH₃ [Pyrrolidin]), 3.55 (ddd, $^2J = -17.8$ Hz, $^3J_{3a',2'} = 8.7$ Hz, $^4J_{3a',α} = 2.6$ Hz, 3a'-H, [ABMX]), 3.59 (s, CH₃ [Pyridon]), 3.55–3.59 insgesamt 4 H; 5.03 (dd, $^3J_{2',3a'} = 8.7$ Hz, $^3J_{2',3b'} = 2.6$ Hz, 1 H, 2'-H [ABMX]), 6.18 (t', $J' = 7$ Hz, 1 H, 5-H), 6.96–7.47 (m, 6 H, 4-H, 6-H, 3''–6''-H), 7.61 (t', $J' = 3$ Hz, 1 H, α-H [ABMX]).
C₁₈H₁₇FN₂O₂ (312.3)

3.12. 5-[4-((E)-2-Fluorbenzyliden)-1-methyl-5-oxo-2-pyrrolidinyl]-1-methyl-2(1H)-pyridinon (8b)

Nach AV 1: 0.77 g (4 mmol) 1-Methyl-5-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)-2(1H)pyridinon (8), 0.99 g (8 mmol) *o*-Fluorbenzaldehyd (b), 3.46 g (16 mmol) gelbes HgO (8 Oxid.-Äquiv.), 5.96 g (16 mmol) Na₂EDTA · 2 H₂O, LM: 30 ml H₂O. Hg-Abscheidung: 0.83 g (103 % bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). Die eingeengten CH₂Cl₂-Extrakte werden säulenchromatographisch in die Komponenten getrennt (Kieselgel; Länge 40 cm, Durchmesser 1.5 cm), Elution mit CHCl₃/Ethanol (100:5) ergibt: 1) Überschüssigen *o*-Fluorbenzaldehyd (b). 2) **8b** (R_f = 0.30). 3) **14** (R_f = 0.15) Ausb. 0.14 g (17 %). Weiße Kristalle von **8b** aus Aceton vom Schmp. 212 °C. Ausb. 0.54 g (43 %). IR (KBr): 1690, 1674, 1624 (NC=O, olefin. C=C) cm⁻¹. MS (EI, 150 °C): m/z (%) = 312 (0.5; M⁺), 204 (1), 175 (2), 162 (2), 151 (12), 149 (14), 134 (100), 121 (9), 109 (8), 107 (8), 93 (8). ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) = 2.84 (s, 3 H, CH₃ [Pyrrolidin]), teilweise überdeckt 2.80 (d, t', $^2J = -18.0$ Hz, $J' = 3$ Hz, 1 H, 3b'-H, [ABMX]), 3.41 (ddd, $^2J = -18.0$ Hz, $^3J_{3a',2'} = 8.2$ Hz, $^4J_{3a',α} = 2.7$ Hz, 1 H, 3a'-H, [ABMX]), 3.55 (s, 3 H, CH₃ [Pyridon]), 4.35 (dd, $^3J_{2',3a'} = 8.2$ Hz, $^3J_{2',3b'} = 3.9$ Hz, 1 H, 2'-H [ABMX]), 6.62 (d, $J_{3,4} = 9.3$ Hz, 1 H, 3-H), 7.05–7.45 (m, 6 H, 4-H, 6-H, 3''–6''-H), 7.62 (t', $J' = 3$ Hz, 1 H, α-H [ABMX]).
C₁₈H₁₇FN₂O₂ (312.3)

3.13. (S)-3-((E)-2-Fluorbenzyliden)-1-methyl-5-(3-pyridyl)-2-pyrrolidinon-N'-oxid (9b)

Nach AV 1: 1.78 g (10 mmol) (S)-3-(1-Methyl-2-pyrrolidinyl)pyridin-N-oxid (9), dargestellt nach Johnson et al. 1958 sowie Phillipson und Handa 1975, 2.48 g (20 mmol) *o*-Fluorbenzaldehyd (b), 8.66 g (40 mmol) gelbes HgO (8 Oxid.-Äquiv.), 14.89 g (40 mmol) Na₂EDTA · 2 H₂O, LM: 40 ml H₂O. Hg-Abscheidung: 3.94 g (98 % bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). Die eingeengten CH₂Cl₂-Extrakte werden säulenchromatographisch in die Komponenten getrennt (Kieselgel; Länge 40 cm, Durchmesser 2 cm) Elution mit CHCl₃/Ethanol (100:25) ergibt: 1) Überschüssigen *o*-Fluorbenzaldehyd (b). 2) **9b** (R_f = 0.30). 3) **15** (R_f = 0.15) Ausb. 0.60 g (31 %). Weiße Kristalle von **9b** aus Ether vom Schmp. 222 °C (Mikroskop). Ausb. 0.89 g (30 %). IR (KBr): 1678 (NC=O), 1649 (olefin. C=C) cm⁻¹. MS (EI, 160 °C): m/z (%) = 298 (2; M⁺), 282 (1), 204 (14), 176 (3), 162 (3), 134 (100), 121 (11), 120 (29), 109 (7), 105 (3), 92 (9), 78 (12). ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) = 2.81 (d, t', $^2J = -17.7$ Hz, $J' = 3$ Hz, 1 H, 4b'-H, [ABMX]), 2.88 (s, 3 H, CH₃), 3.52 (ddd, $^2J = -17.7$ Hz, $^3J_{4a,5} = 8.6$ Hz, $^4J_{4a,α} = 2.8$ Hz, 1 H, 4a-H, [ABMX]), 4.58 (dd, $^3J_{5,4a} = 8.6$ Hz, $^3J_{5,4b} = 3.6$ Hz, 1 H, 5-H [ABMX]), 7.06–7.18 (m, 3 H, 4'-H, 3''-H, 5''-H), 7.24–7.42 (m, 3 H, 5''-H, 4''-H, 6''-H), 7.64 (t', $J' = 3$ Hz, 1 H, α-H [ABMX]), 8.17 (d, $^4J_{2',4'} = 1.1$ Hz, 2'-H), 8.18 (dd, $^3J_{6',5'} = 5.4$ Hz, $^4J_{6',4'} = 1.0$ Hz, 6'-H), 8.17–8.18 entsprechen 2 H.
C₁₇H₁₅FN₂O₂ · 1/3 H₂O
Ohne Kristallwasser (298.3)

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

Literatur

- Berlitz J (1994) Dehydrierungsrichtungen bei Pyrrolidinen und Piperidinen als Nicotin-Analoga. Dissertation Universität Düsseldorf.
- Blake KW, Gillies I, Denney RC (1981) Synthesis of some substituted pyrrolidines from cyclopropyl carbonyl compounds. *JCS Perkin Trans I*: 700–702.
- Brandänge S, Lindblom L (1979) Synthesis, structure and stability of nicotine $\Delta^{1(5)}$ iminium ion, an intermediary metabolite of nicotine. *Acta Chem Scand B* 33: 187–191.
- Granik VG (1992) Acetals of amides and lactams in the synthesis of heterocyclic compounds. *Chem Heterocycl Compd* 28: 632–647.
- Hansen PE (1979) ^{13}C NMR of polycyclic aromatic compounds. A Review. *Org Magn Res* 12: 109–142.
- Jerome FR, Servis KL (1972) Nuclear magnetic resonance studies of Long-Range carbon-13 Spin Couplings. *J Am Chem Soc* 94: 5896–5897.
- Johnson AW, King TJ, Turner JR (1958) New transformation products of nicotine. *J Chem Soc* 3230–3201.
- Lewis FD, Elbert JE, Uthagrove AL, Hale PD (1991) Structure and photoisomerization of (E)- and (Z)-cinnamamides and their lewis acid complexes. *J Org Chem* 56: 553–561.
- Möhrle H, Gundlach P (1969) Raumerfüllung und Acidität bei Amindehydrierungen. *Arch Pharm (Weinheim, Ger.)* 302: 291–296.
- Möhrle H, Gerloff J (1978) Oxidation cyclischer aromatischer Amine. *Arch Pharm (Weinheim, Ger.)* 311: 672–678.
- Möhrle H, Busch M (1982) Intramolekulare Umsetzung von Iminiumverbindungen mit Carbonsäuren. *Arch Pharm (Weinheim, Ger.)* 315: 119–131.
- Möhrle H, Mehrens J (1999) Cyclisierungen über Enamin-Zwischenstufen bei Amindehydrierungen. *Z Naturforsch* 54b: 214–224.
- Möhrle H, Berlitz J (2008a) Oxidation von Nicotin und Chelatbildner durch Quecksilber(II)-Verbindungen. *Pharmazie* 63: 7–13.
- Möhrle H, Berlitz J (2008b) Oxidation 2-substituierter Pyrrolidine und Piperidine als Nicotinanaloga. *Z Naturforsch* 63b: 985–992.
- Phillipson JD, Handa SS (1975) Nicotine N-oxides. *Phytochemistry* 14: 2683–2690.
- Singh J, Sardana V, Anand N (1983) Lactam acetals: Part VIII – further investigation of reactions with araldehydes. *Indian J Chem* 22B: 1079–1082.
- Virmani V, Murti AV, Jain PC, Anand N (1975) Reactions of 1-methyl-2,2-dimethoxypyrrolidine with electrophiles & nucleophiles. *Indian J Chem* 13: 1355–1357.
- Virmani V, Srivastava BBP, Jain PC (1977) A quantitative study of eu(fod)₃-induced PMR shift in 1-substituted-3-benzylidene-2-pyrrolidones/piperidones & 1-substituted-2-methylene-pyrrolidines/piperidines – stereochemical assignments. *Indian J Chem* 15B: 981–983.
- Virmani V, Singh J, Jain PC, Anand N (1979) Lactam acetals 4: reactions with araldehydes. *J Chem Soc Pak* 1: 109–115.
- Weigert FJ, Roberts JD (1971) ^{13}C Nuclear magnetic resonance spectroscopy. Determination of carbon-fluorine couplings. *J Am Chem Soc* 93: 2361–2369.