

Regioselektivität bei der Dehydrierung von substituierten Ethylendiaminen als Nicotin-Modelle

H. MÖHRLE, J. BERLITZ

Herrn Professor Dr. Günter Willuhn zum 75. Geburtstag gewidmet

*Eingegangen am 13. März, 2009, angenommen am 10. April, 2009**Prof. Dr. H. Möhrle, Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie, Universitätsstraße 1, D-40225 Düsseldorf
h.moehrle@uni-duesseldorf.de**Pharmazie 64: 565–573 (2009)**doi: 10.1691/ph.2009.9564*

Die Richtung bei Dehydrierungen mit Hg(II)-EDTA von 2-substituierten Pyrrolidinen und Piperidinen wird an den Modellverbindungen **1–4** untersucht, die einen *N*-(2-Amino-2-phenylethyl)-Substituent besitzen, der ein Iminium-Intermediat nucleophil abfangen kann. Die Verbindungen **1–4** liegen als Diastereomerengemische vor, wobei aus dem 2-Phenylpyrrolidin-Derivat **1** eine Trennung in die beiden Racemate **1A** und **1B** gelingt. Bei der Oxidation von **1** entsteht unter doppelter Dehydrierung das Pyrrolizidin-Amidin **5**, das in Abhängigkeit von den Aufarbeitungsbedingungen teilweise zu dem Pyrrolidon **6** hydrolysiert. Die Dehydrierung der 2-Phenylpiperidinverbindung **2** liefert als einziges Produkt nahezu quantitativ das cyclische Amidin **10**, wobei wegen der im Vergleich zu **5** geringeren Ringspannung keine Ringöffnung eintritt. Damit ist aber bei beiden Reaktionen als primäres Intermediat das sekundäre Carbenium-Ion in 5- bzw. 6-Stellung nachgewiesen. Im Gegensatz dazu weist die Hg(II)-EDTA-Behandlung der 2-Methylpyrrolidinverbindung **3** einen Elektronenentzug mit unterschiedlicher Regioselektivität auf und liefert überwiegend das anguläre Methylaminal **14**. In geringer Menge entsteht aber auch das Azapyrrolizidin **12** aus der 5-Iminium-Vorstufe **11**. Bei der Oxidation der 2-Methylpiperidin-Verbindung **4** ist grundsätzlich eine ähnliche Regioselektivität zu beobachten. Neben dem angulären Methylindolizidin **15** als Hauptprodukt, wird das aus der Iminium-Form in 6-Position entstehende Indolizidin-Aminal aufgrund der günstigeren sterischen Verhältnisse zum cyclischen Amidin **16** weiteroxidiert. Die Diastereomerengemische der anellierten Imidazoline **5**, **10** und **16** werden durch Erhitzen mit Pd/C in Toluol oder mit aktiviertem MnO₂ in Chloroform in guten Ausbeuten in die racemischen Imidazole **19–21** überführt.

Regioselectivity in the dehydrogenation of substituted ethylenediamines as nicotine models

The direction of dehydrogenation with Hg(II)-EDTA of 2-substituted pyrrolidines and piperidines is examined at the model substances **1–4** featuring a *N*-(2-amino-2-phenylethyl) substituent, which is able to capture an iminium intermediate. Compounds **1–4** represent mixtures of diastereomers; the separation of 2-phenylpyrrolidine derivative **1** into the racemic diastereomers **1A** and **1B** is achieved. The oxidation of **1** results in a double dehydrogenation to give the pyrrolizidine amidine **5**, which, depending on the work-up conditions is partially hydrolyzed to pyrrolidone **6**. The dehydrogenation of the 2-phenylpiperidine compound **2** yields as sole product nearly quantitatively the cyclic amidine **10**, which shows no hydrolysis due a minor strain compared to **5**. Thus, in both reactions the primary intermediate is the less substituted iminium ion in 5- and 6-position, respectively. On the contrary, the Hg(II)-EDTA treatment of the 2-methylpyrrolidine **3** leads to an electron withdrawal with a different regioselectivity and gives predominantly rise to the angular methylaminal **14**. To a minor amount, the azapyrrolizidine **12** is received from the 5-iminium precursor **11**. In the oxidation of the 2-methylpiperidine **4**, an essentially similar regioselectivity is observed. Besides the angular methylindolizidine **15** as main product, the indolizidine aminal resulting from the less substituted iminium intermediate is due to a favourable steric situation further oxidized to the cyclic amidine **16**. The diastereomeric mixtures of the anellated imidazolines **5**, **10** and **16** were transferred by boiling with Pd/C in toluene or with activated MnO₂ in chloroform to the racemic imidazoles **19–21** in good yields.

1. Einleitung

Die Oxidation von 2-aralkylsubstituierten Pyrrolidinen mit Quecksilber(II)-ethylendiamintetraacetat [Hg(II)-EDTA] (Möhrle und Berlitz 2008b) verlief erwartungsgemäß ausschließlich unter Dehydrierung der 2-Position, wobei unter 2-Elektronen-Entzug die Iminium-Verbindungen **I** mit dem tertiären Carbenium-Ion entstanden, die als Salze isoliert werden konnten.

Dagegen ergaben Pyrrolidine mit raumfüllenden, meist cyclischen 2-Substituenten bei der Hg(II)-EDTA-Behandlung überraschenderweise unter doppelter Dehydrierung nur Lactame vom Typ **III**. Dabei war zunächst nicht klar (Möhrle und Berlitz 2008a), ob es sich um eine unspezifische Oxidation handelt, oder aber eine andere Dehydrierungsrichtung zur sekundären 5-Position des Pyrrolidinrings unter Bildung eines Intermediats vom Typ **II** eingeschlagen wird, an die sich eine weitere Oxidation anschließt. Tatsächlich konnten durch Zusatz von substituierten Benzaldehyden zur Dehydrierungslösung Kondensationsprodukte mit dem prototropen Enamin der Iminiumverbindung **II** abgefangen werden (Möhrle und Berlitz 2009), sodass mechanistisch grundsätzlich ein gleichartiger Verlauf gesichert wurde. Ein ähnliches Verhalten war bei der Hg(II)-EDTA-Oxidation von entsprechenden Piperidin-Derivaten zu beobachten (Schema 1).

Spektroskopische Untersuchungen an den Ausgangsaminen zeigten indessen, dass bezüglich der 2-Substituenten R keine grundsätzlichen Unterschiede hinsichtlich der Stellung bestehen, sondern diese durchgehend eine äquatoriale Anordnung aufweisen (Berlitz 1994). Deshalb ist

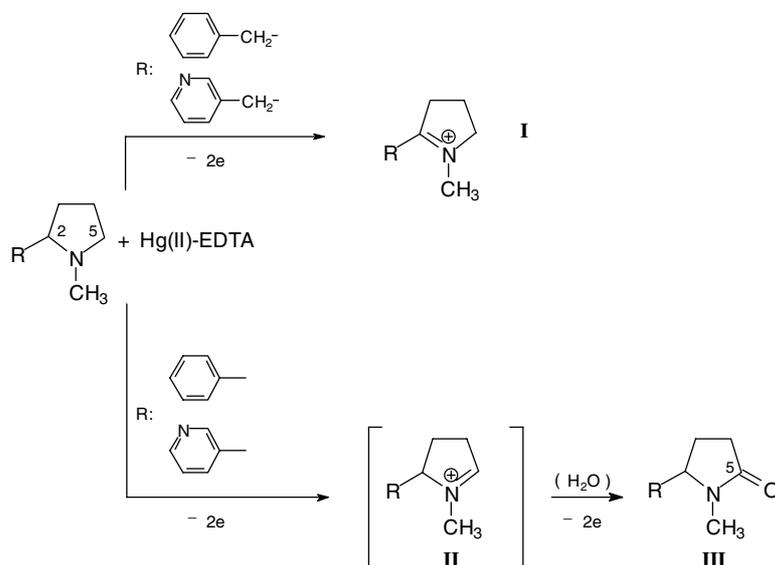
wahrscheinlich, dass in dem ersten Schritt der Reaktion, der Bildung des *N*-mercurierten Komplexes, die räumliche Anordnung aufgrund des verschiedenen Substituentenraumbedarfs verändert werden kann. Davon wird aber auch die Richtung der nachfolgenden stereoelektronischen *trans*-Eliminierung beeinflusst. Da jedoch der *N*-mercurierte Komplex nicht isoliert und auch spektroskopisch nicht erfasst werden kann, müssen zur weiteren Klärung Modellversuche an geeigneten Amin-Derivaten vorgenommen werden.

2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

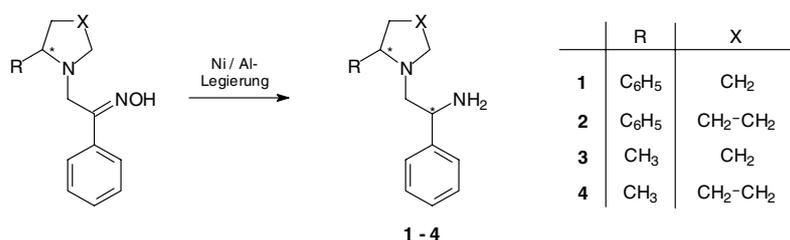
2.1. Modellsubstanzen

Aufgrund der ausgeprägten Polymerisationsneigung einiger *N*-methylierter Pyrrolidin- und Piperidin-Verbindungen bei der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung (Möhrle und Berlitz 2009) wurden nunmehr Derivate mit einem *N*-Alkyl-Substituenten, der zusätzlich eine nucleophile Gruppe trägt, als Modellverbindungen gewählt, um hierdurch eine aus der Oxidation resultierende Iminiumstruktur durch eine intramolekulare Reaktion abzufangen. Hierzu schienen die Diamine **1–4** geeignet, welche aus α -Chloracetophenon und Hydroxylammoniumchlorid über das Oxim (Fischer und Grob 1962) nach Umsatz mit dem entsprechenden sekundären Amin zum Aminoxim und anschließende Reduktion mit Nickel-Aluminium-Legierung (Staskun und van Es 1966) zum Diamin zugänglich waren (Schema 2). Dabei entstanden die Produkte **1–4** jeweils als Diastereomergemische. Bei **1** gelang es durch wiederholte frak-

Schema 1



Schema 2



tionierte Kristallisation des Hydrochlorid-Gemisches aus Ethanol das Hydrochlorid eines Diastereomers rein zu erhalten. Aus den vereinigten Mutterlaugen konnte auch das andere Diastereomer in 93prozentiger Reinheit gewonnen werden. Die absolute Konfiguration war aber nicht zu ermitteln, weshalb bei den gezeichneten Formeln die Konfiguration willkürlich gewählt und jeweils nur ein Enantiomer angegeben ist.

Die anderen Diamine 2–4 wurden nur als Diastereomeren-gemische zur Dehydrierung eingesetzt.

2.2. Dehydrierungen

Aus dem Diastereomeren-gemisch des Pyrrolidin-Derivats **1** resultierten bei der Dehydrierung mit Hg(II)-EDTA überwiegend das Amidin **5** und das entsprechende Aminolactam **6** in 20 % Ausbeute, jeweils als Diastereomeren-gemisch. Dass es sich bei **6** um das Hydrolyseprodukt des Amidins **5** handelt, geht aus der Tatsache hervor, dass sich der Anteil nach längerem Stehen der Reaktionslösung oder einer Säulen-passage wesentlich erhöhte, was aufgrund der Spannung des bicyclischen Amidins **5** verständlich ist. Eine direkte Bildung aus einem intermediären Carbinolamin ist auszuschließen, da eine Dehydrierung unter Zusatz von *ortho*-Fluorbenzaldehyd nicht zu einem Kondensationsprodukt vom Benzylidenpyrrolidon-Typ führte (Möhrle und Berlitz 2009). Offensichtlich verläuft die Dehydrierung einheitlich zum sekundären C-Atom 5 des Pyrrolidins, wobei die entste-

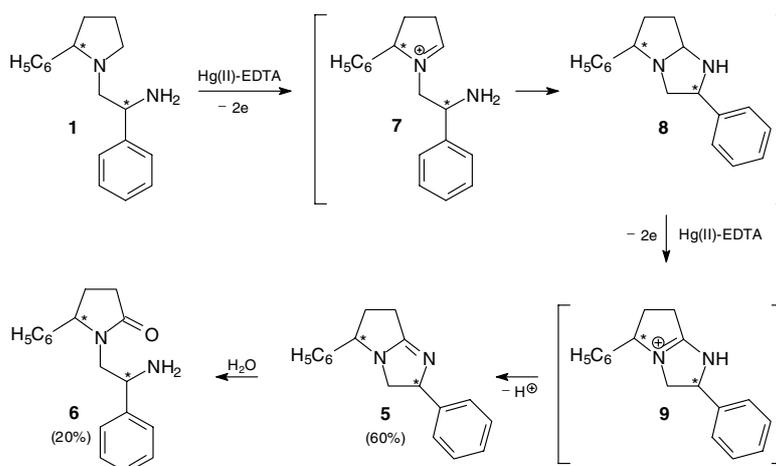
hende Iminiumverbindung **7** erwartungsgemäß von der Aminogruppe der Seitenkette nucleophil unter Bildung eines gesättigten Bicyclus **8** abgefangen wird. Dieser unterliegt aber sofort einem weiteren 2-Elektronen-zug zur Iminiumstruktur **9**, die unter Protonenabgabe in das Amidin **5** übergeht. Der Reaktionsverlauf zur ersten Iminiumverbindung entspricht damit hinsichtlich der Richtung dem der Nicotin-Dehydrierung (Schema 3).

Die Hg(II)-EDTA-Dehydrierung der getrennten Diastereomere von **1A** und **1B** ergab die erwarteten Produkte, nämlich die entsprechenden Amidine **5A** und **5B** und die Aminolactame **6A** und **6B**, wobei allerdings die Hydrolyse der Amidine unterschiedlich stark ausgeprägt war, sodass beim Versuch einer säulenchromatographischen Trennung des Produktgemisches von Amidin **5B** und Lactam **6B** eine vollständige Hydrolyse zu **6B** eintrat (Schema 4).

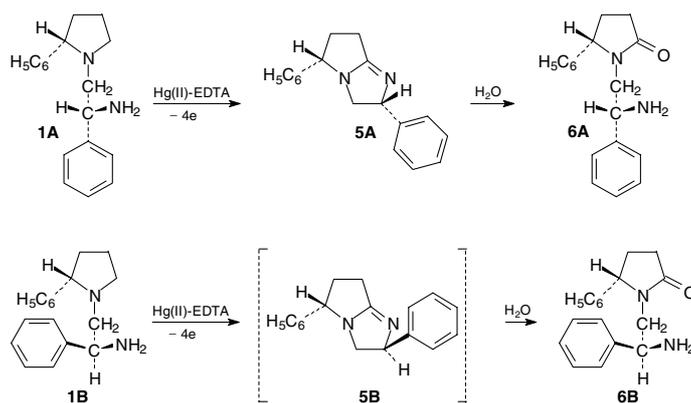
Das 2-Phenylpiperidinderivat **2** verhält sich bei der Einwirkung von Hg(II)-EDTA weitgehend analog. Nach dem ersten Dehydrierungsschritt schließt sich eine Nachbargruppenreaktion der Aminogruppe unter Cyclisierung an. Durch eine weitere Oxidation entsteht als einziges Reaktionsprodukt in 92 % Ausbeute das Amidin **10**. Dass hier keine partielle Hydrolyse zum Lactam eintritt, steht mit einer Abnahme der Ringspannung im Vergleich zum 5/5-Bicyclus in Einklang. Eine Dehydrierung des Heterocyclus in Richtung zur 2-Phenylposition findet nicht statt (Schema 5).

Dagegen entstand bei Einsatz des 2-Methylpyrrolidin-Derivats **3** als Hauptprodukt das Aminal **14** mit angulärer Me-

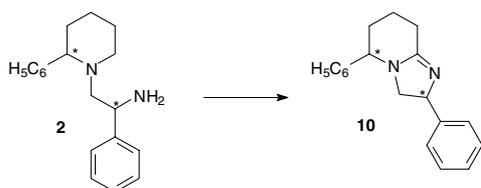
Schema 3



Schema 4



Schema 5



thylgruppe, welches aus der Dehydrierung in Richtung zur 2-Methylgruppe resultiert und zunächst die stabilere tertiäre Iminiumform **13** bildet, die anschließend durch nucleophilen Angriff der Aminogruppe des Azapyrrolidins **14** cyclisiert. Nach Entfernung von Polymerisat konnte als Nebenprodukt in 10% Ausbeute das Aminoal **12** isoliert werden, sodass offensichtlich in untergeordnetem Maße auch eine Dehydrierung zur Pyrrolidin-5-Position erfolgt, die unter anschließender intramolekularer Reaktion zu dem Isomer führt (Schema 6).

Die Dehydrierung des entsprechenden Piperidinderivats **4** zeigt grundsätzlich den gleichen Ablauf. Überwiegend entsteht durch einfache Dehydrierung das stabile tertiäre Carbeniumion, das sich zum angulären Methylaminal **15** stabilisiert. Gleichzeitig bildet sich in geringerem Umfang das Amidin **16**, das über ein sekundäres Carbeniumion unter Cyclisierung das Aminoal bildet, welches die sterischen Voraussetzungen für eine weitere Oxidation zum Amidin **16** bietet (Schema 7).

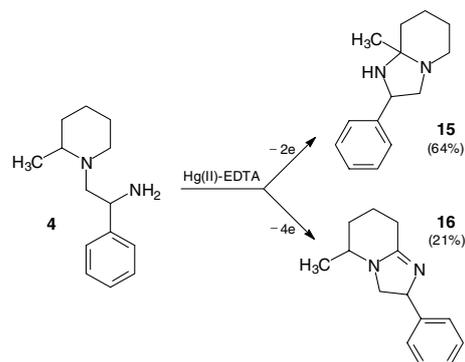
2.3. Spektroskopie der Dehydrierungsprodukte

2.3.1. Aminale

Die Stereochemie für das Aminoal **14** kann aufgrund seiner 1-Azapyrrolidinstruktur entsprechend der des Heterocyclo-Pyrrolidins ermittelt werden (Skvortsov und Elvidge 1968). Ringverknüpfung, relative Stellung der Substituenten und bevorzugte Konformation der beiden Diastereomere von **14** ergeben sich aus ^{13}C - und ^1H -NMR-Experimenten.

Das Fehlen von Signalen im Bereich von $\delta > 142$ ppm schließt Amidin- und Lactamstrukturen sicher aus. Die ^{13}C - ^1H -Korrelation zeigt, dass die Verschiebungen der meisten C-Atome in den beiden Diastereomeren von **14** nahezu identisch sind. Lediglich die Signale von C-2 und C-3 des Imidazolrings weisen in **14A** eine Hochfeldverschiebung um 2.61 bzw. 2.04 ppm auf. Somit ist das kondensierte Ringsystem in beiden Diastereomeren **14A**

Schema 7



und **14B** identisch und zwar *cis*-verknüpft, während der Phenylrest an C-2 die Ausrichtung wechselt.

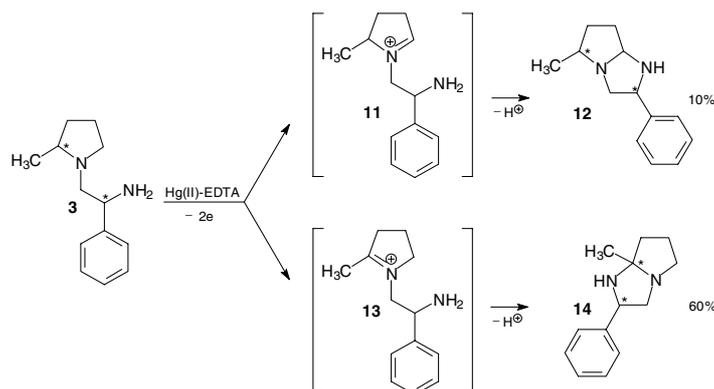
Auch im ^1H -NMR-Spektrum zeigen die Methylgruppen nahezu identische chemische Verschiebungen und erscheinen als Singulett, was die Übereinstimmung der Ringverknüpfung in beiden Diastereomeren sichert.

Die deutlich separierten Signale der Protonen 2-H, 3a-H und 3b-H bilden in **14A** ein ABX-System und können in **14B** aufgrund der großen Quotienten $\Delta\delta/J$ direkt nach erster Ordnung interpretiert werden. Bei dem in geringerem Anteil auftretenden Diastereomer **14B** fällt die hohe Verschiebungsdifferenz Δ_{ac} der beiden Protonen am C-3 auf, welche indiziert, dass das zum freien Elektronenpaar des angulären Stickstoffatoms *trans*-axiale und damit stärker abgeschirmte Proton 3a-H durch den Phenylsubstituenten

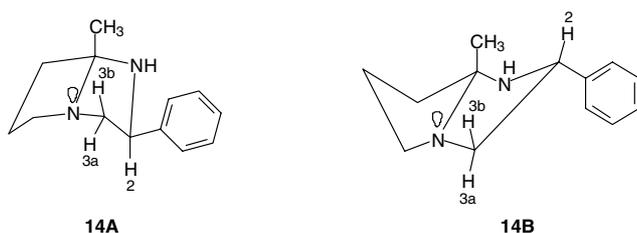
Tabelle: ^{13}C -NMR-Signale der Diastereomere **14A/14B** und **12A/12B**

	14A δ ppm	14B δ ppm	12A/12B δ ppm
C-2	59.20	61.81	58.26/59.51 60.16/60.27
C-3	61.06	63.10	
C-5	55.83	55.76	62.08/65.01
C-6	24.41	25.02	30.74/32.92
C-7	39.34	39.91	33.26/34.80
C-7a	87.62	87.34	81.92/82.66
CH ₃	29.34	28.56	21.30/21.91
ipso		140.35/141.49	141.33
meta-		128.39/128.47	128.34/128.43
ortho-		127.16/127.21	127.10/127.70
para-		126.46/126.62	126.38/126.93

Schema 6



Schema 8



in *cis*-Stellung einen zusätzlichen Hochfeldshift (Gianni et al. 1963) erfährt. Die große vicinale Kopplungskonstante $^3J = 9.5$ Hz ist damit den *trans*-ständigen Protonen 3a-H und 2-H zuzuordnen, die kleinere ($^3J = 6.3$ Hz) den zueinander *cis*-ständigen 3b-H und 2-H. Demnach liegt das *cis*-verknüpfte Diastereomer **14B** überwiegend in einer ungefalteten Konformation mit äquatorialem Phenylsubstituenten vor (Schema 8).

Im Diastereomer **14A** treten für das Methinproton 2-H vergleichbare vicinale Kopplungskonstanten auf, wobei aber hier die Verschiebungsdifferenz der Protonen am C-3 mit $\Delta_{ae} = 0.32$ ppm wesentlich kleiner ausfällt. Das hochfeldigere Signal ist dem zum Phenylring *cis*-ständigen Proton 3b-H zuzuordnen. Die große Kopplungskonstante $^3J = 10.0$ Hz entspricht damit der *trans*-Kopplung von 3b-H in der gefalteten Konformation von **14A**. Danach nimmt 3a-H nunmehr die äquatoriale Position ein und erscheint damit bei tieferem Feld. Jedenfalls ist der Phenylsubstituent im Diastereomer **14A** *cis*-ständig bezogen auf die anguläre Methylgruppe. Deshalb kann dem Diastereomer **14A** die R,S- bzw. S,R-Konfiguration und dem Diastereomer **14B** der R,R- bzw. S,S-Konfiguration zugeordnet werden (Berlitz 1994).

In den NMR-Spektren des Dehydrierungsprodukts von **3** ist neben **14** auch das nur etwa 15 % ausmachende Amino-Diastereomergemisch **12** enthalten. Charakteristisch hierfür sind die Signale bei 82.66 und 81.92 ppm im ^{13}C -NMR für die Amino-C-Atome sowie die zugehörigen Protonenresonanzen bei 4.58 und 4.78 ppm. Die vicinalen Kopplungen des angulären Protons sind mit 4–6 Hz gegenüber Pyrrolizidin (Skvortsov und Elvidge 1968) durch die weitere elektronegative Substitution verkleinert. Die Hochfeldverschiebung der Methylgruppen gegenüber **14**, sowohl im ^{13}C -NMR als auch im ^1H -NMR – hier als Doublets erscheinend – ist durch das zusätzliche β -ständige Heteroatom verursacht.

Aus dem Piperidinderivat **4** resultieren bei der Dehydrierung die diastereomeren 1-Azaindolizidine **15**, wobei die Protonen an C-3 und C-5 im Bereich $\delta = 2.82\text{--}3.48$ ppm auftreten. Der zur Bestimmung der Ringverknüpfung von Indolizidin-Abkömmlingen herangezogene Δ_{ae} -Wert (Banting et al. 1987) kann also höchstens 0.66 ppm betragen. Somit sind beide Diastereomere *cis*-verknüpft.

2.3.2. Amidine

Die Oxidationsprodukte **5** und **10** sind im Imidazol-Teil bedingt durch die Amidin-Struktur an der Ringverknüpfung annähernd planar. Im ^1H -NMR des als Diastereomergemisch anfallenden 1-Azaindolizidins **10A/10B** erfolgte die Signalzuordnung durch Einstrahlversuche. Die Signalmuster der Protonen am asymmetrischen C-5 stimmen in **10A** und **10B** nahezu überein: Vicinale Kopplungen von $J_{ax/ax} = 9.9/10.1$ Hz und $J_{ax/eq} = 4.1/4.0$ Hz belegen die

axiale Stellung von 5-H in beiden Diastereomeren. Der Phenylring an C-2 wechselt dagegen die Ausrichtung. Dabei zeigt das Methinproton 2-H jeweils einen kleineren Kopplungswert mit dem durch den *cis*-ständigen Phenylring hochfeldverschobenen 3b-H als mit dem des tieffeldigeren 3a-H. Somit belegen die in **10A/10B** beobachteten Werte die – zumindest im Mittel – planare Ausrichtung des Fünfrings. Analoge Verhältnisse liegen in **5** vor.

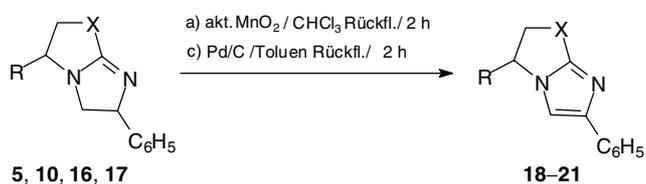
2.3.3. Aminolactame

Die Diastereomerenreinheit der Lactame **6A** und **6B** wurde NMR-spektroskopisch gesichert. In beiden Diastereomeren erscheinen die Methinprotonen 5-H im Gegensatz zu den analogen *N*-Methyl-Lactamen klar als Doppeldoublet mit fast identischen Kopplungskonstanten $J = 5.8/5.2$ Hz und $7.7/7.8$ Hz, die denen des Lactams Cotinin (Möhrle und Berlitz 2008a) im wesentlichen entsprechen. Auch die aus COSY-Experimenten entnommene Verschiebungsdifferenz $\Delta\delta = 0.5$ ppm der dem aromatischen Substituenten benachbarten Ringprotonen ist mit Cotinin vergleichbar. Demnach nehmen die nachbargruppenhaltigen Lactame **6A** und **6B** ebenfalls eine Briefumschlaganordnung mit beweglichem flap an C-4 ein.

2.4. Aromatisierung kondensierter Imidazoline

Die aus 2-substituierten Diaminen hervorgegangenen Amidine **5**, **10** und **16** verfügen über zwei Asymmetriezentren und liegen in der Regel als Diastereomergemische vor. Zur Struktursicherung und Vereinfachung der NMR-Spektren sollte in 2,3-Stellung eine Doppelbindung eingeführt werden, um ein Chiralitätszentrum zu eliminieren. Für die als schwierig geltende Dehydrierung von 2-Imidazolinen zu den resonanzstabilisierten Imidazolen wurden drei Verfahren erprobt, die mit verhältnismäßig milden Bedingungen auskommen: Umsetzung a) mit aktiviertem Mangandioxid in siedendem Chloroform [modifiziert] (Martin et al. 1968) b) mit Bariummanganat in siedendem Dichlormethan (Hughey et al. 1980) c) mit Palladium/Kohle in siedendem Toluol (Amemiya et al. 1990). Anellierte Imidazoline waren als Substrat bisher nicht untersucht worden, sodass die Eignung der Verfahren an der Überführung des Imidazolins **17** in das Imidazol **18** geprüft wurde. Der Verlauf der Umsetzung ließ sich jeweils

Schema 9



	X	R		Ausbeute (%)	
				a)	c)
5	CH ₂	C ₆ H ₅	19	68	55
10	CH ₂ –CH ₂	C ₆ H ₅	20	82	82
16	CH ₂ –CH ₂	CH ₃	21	66	60
17	CH ₂ –CH ₂	H	18	74	74

dünnschichtchromatographisch verfolgen. Dabei zeigte sich, dass mit Bariummanganat sowohl unter Literaturbedingungen als auch in siedendem Chloroform oder Toluol keine Reaktion eintrat. Dagegen konnte sowohl mit Pd/C wie auch mit aktiviertem MnO₂ das gewünschte Produkt in 74 % Ausbeute erhalten werden. Entsprechend gelang auch die Bildung der Imidazole **19–21** aus den Diastereomergemischen **5**, **10** und **16**.

3. Experimenteller Teil

3.1. Allgemeine Angaben

Schmp. Linstrom-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. ¹³C-NMR: 50 MHz Bruker AC 200F. Simulationen und Iterationen von NMR-Spektren: Programm: Bruker WIN-DAISY 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. Säulenchromatographie: „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-Löschung 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 vielfachen molaren Menge bezogen auf die zu dehydrierende Substanz) gelbes Quecksilberoxid und Dinatriummethylenediamintetraacetat-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. Darstellung der Diamine (AV 2)

30 mmol α-Chloracetophenon, dargestellt nach Fischer und Grob (1962), werden mit 60 mmol cyclischem sekundärem Amin in 40 ml MeOH 45 min bei RT gerührt (Möhrle und Engelsing 1973). Nach Zugabe von 40 ml H₂O beginnt sich das Oxim abzuschleiden. Durch Stehen im Kühlschrank über Nacht wird die Fällung vervollständigt. Anschließend wird die flüssige Phase abdekantiert und der Rückstand aus MeOH/H₂O umgefällt. Das Oxim wird in 100 ml 2 N NaOH und 100 ml EtOH gelöst und dann mit 9,0 g Nickel-Aluminium-Legierung versetzt. Ohne Kühlung der stark exothermen Reaktion wird 5 h gerührt, dann filtriert und der Niederschlag mit EtOH gewaschen. Das Filtrat wird i. Vak. weitgehend von EtOH befreit und mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die CH₂Cl₂-Extrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird im Kugelrohr destilliert.

3.4. 1-(2-Amino-2-phenylethyl)-2-phenylpyrrolidin (1)

Nach AV 2: Aus α-Chloracetophenonoxim und 2-Phenylpyrrolidin (dargestellt nach Edwards III et al. 1978; Breuer und Stein 1968). Nach Kugelrohrdestillation farbloses Öl von **1**. Ausb. 4,24 g (53 %). – Sdp. 220 °C/0,04 mbar (Luftbadtemperatur). IR (CHCl₃): 3380 (NH) cm⁻¹. MS (EI, 30 °C): m/z (%) = 160 (100), 146 (5), 131 (1), 118 (12), 106 (10), 104 (22), 91 (51), 77 (16). ¹H NMR (80 MHz, CDCl₃) Diastereomergemisch aus **1A** und **1B**: δ (ppm) = 1,55–2,72 (m, 9 H, 1'-H₂, 5a-H, 4-H₂, 3-H₂, NH₂ [aust.]), 3,18–3,75 (m, 2,5 H, 5b-H, 2-H; 2'-H von **1B**), 4,07 (dd, ³J = 11 Hz, ³J = 3 Hz, 0,5 H, 2'-H von **1A**), 7,10–7,50 (m, 10 H, arom. H). C₁₈H₂₂N₂ (266,4) Hydrochlorid (**1** · HCl): Schmp. 262 °C (EtOH/Et₂O). – C₁₈H₂₄N₂⁺ 2 Cl⁻ (339,3)

3.4.1. Diastereomeren-Trennung von 1A/1B

In eine Lösung von 5,00 g (19 mmol) **1** in 30 ml absol. Ether wird HCl bis zur sauren Reaktion eingeleitet, der Niederschlag abfiltriert und 8mal aus wenig EtOH umkristallisiert. Aus dem kristallinen **1A** · HCl wird die Base mit 20 % NaOH freigesetzt und mit Ether ausgeschüttelt. Die Etherextrakte werden zur Trockene eingeeengt und der **1A** enthaltende Rückstand im Kugelrohr destilliert, wobei ein farbloses Öl resultiert, das zu weißen Kristallen erstarrt.

Die nach den Umkristallisierungen verbleibenden Mutterlaugen werden vereinigt und i. Vak. auf ein kleines Volumen gebracht. Durch Zugabe eines Impfkristalls werden Reste von **1A** · HCl zur Kristallisation gebracht. Nach Filtern wird das Verfahren wiederholt, bis keine Kristallisation mehr eintritt. Das zuletzt resultierende Filtrat wird i. Vak. eingeeengt, mit 20 % NaOH alkalisiert und ausgeethert. Die überwiegend **1B** enthaltenden Etherextrakte werden eingeeengt und der Rückstand im Kugelrohr destilliert: Farbloses Öl.

Ausb.: 1,10 g (22 %) **1A**; 1,20 g (24 %) **1B** (in 93%iger Reinheit; enthält 7% **1A**)

1A: Sdp. 180 °C/0,07 mbar (Luftbadtemperatur). Schmp. 70 °C (Mikroskop). IR (KBr): 3378 (NH) cm⁻¹. MS (EI, 40 °C): m/z (%) = 160 (100), 146 (2), 131 (44), 118 (5), 106 (14), 104 (14), 91 (89), 77 (19). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1,61–2,04 (m, 5 H, 4-H₂, 3b-H, NH₂ [aust.]), 2,17 (dd, ²J = -11,7 Hz, ³J_{1b',2'} = 3,1 Hz, 1 H, 1b'-H), 2,07–2,23 (m, 1 H, 3a-H), 2,27 (q', J' = 9 Hz, 1 H, 5a-H), 2,56 (t', J' = 11 Hz, 1 H, 1a'-H), 3,27 (dd, ³J_{2,3a} = 7,4 Hz, ³J_{2,3b} = 8,7 Hz, 1 H, 2-H), 3,47 (td', J' = 8 Hz, J' = 3 Hz, 1 H, 5b-H), 4,07 (dd, ³J_{2',1a'} = 11,1 Hz, ³J_{2',1b'} = 3,1 Hz, 1 H, 2'-H), 7,12–7,39 (m, 10 H, arom. H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 22,68 (C-4), 35,27 (C-3), 53,21 (C-5), 54,27 (C-2'), 63,04 (C-1'), 70,12 (C-2), 126,61, 126,94, 127,49, 128,19, 128,40 (o-, m-, p-C), 143,62, 144,42 (ipso-C). Zuordnung aufgrund von ¹³C/¹H-COSY in CDCl₃.

C₁₈H₂₂N₂ (266,4)

1B: Sdp. 170 °C/0,04 mbar (Luftbadtemperatur). IR (CHCl₃): 3365 (NH) cm⁻¹. MS (EI, 40 °C): m/z (%) = 160 (100), 146 (3), 131 (38), 118 (6), 106 (10), 104 (11), 91 (57), 77 (15). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) [Es liegt ein Gemisch von **1B** und **1A** im Verhältnis 93:7 vor – bestimmt aus der Integration bei 4,07 und 3,65 ppm. Die Signale von **1A** sind nachfolgend nicht aufgeführt]: δ (ppm) = 1,54–2,01 (m, 5 H, 4-H₂, 3b-H, NH₂ [aust.]), 2,06–2,25 (m, 1 H, 3a-H), 2,42 (q', J' = 9 Hz, 1 H, 5a-H), 2,53 (dd, ²J = -12,3 Hz, ³J_{1b',2'} = 7,9 Hz, 1 H, 1b'-H [ABX]), 2,66 (dd, ²J = -12,3 Hz, ³J_{1a',2'} = 6,1 Hz, 1 H, 1a'-H [ABX]), 3,29 (ddd, ²J = -8,9 Hz, ³J_{5b,4b} = 7,6 Hz, ³J_{5b,4a} = 2,9 Hz, 1 H, 5b-H), 3,35 (t', J' = 8 Hz, 1 H, 2a-H), 3,65 (dd, ³J_{2',1a'} = 6,1 Hz, ³J_{2',1b'} = 7,9 Hz, 1 H, 2'-H [ABX]), 7,11–7,50 (m, 10 H, arom. H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 23,30 (C-4), 35,67 (C-3), 54,78 (C-1'), 55,87 (C-5), 63,99 (C-2'), 70,55 (C-2), 126,79, 126,84, 127,25, 128,08, 128,16, 128,37 (o-, m-, p-C), 144,80, 145,02 (ipso-C). Zuordnung aufgrund von ¹³C/¹H-COSY in CDCl₃.

C₁₈H₂₂N₂ (266,4)

3.5. 1-(2-Amino-2-phenylethyl)-2-phenylpiperidin (2)

Nach AV 2: Aus α-Chloracetophenonoxim und 2-Phenylpiperidin (dargestellt nach Chivers und Crabb 1970). Nach Kugelrohrdestillation farbloses Öl von **2**. Ausb. 7,15 g (85 %). Sdp. 160 °C/0,03 mbar (Luftbadtemperatur). IR (CHCl₃): 3360 (NH) cm⁻¹. MS (EI, 40 °C): m/z (%) = 174 (56), 161 (26), 132 (47), 118 (26), 106 (10), 104 (100), 91 (65), 84 (53), 77 (16). ¹H NMR (80 MHz, CDCl₃) Diastereomergemisch aus **2A** und **2B**: δ (ppm) = 1,55–2,72 (m, 11 H, 1'-H₂, 6a-H, 3–5-H₂, NH₂ [aust.]), 2,97–3,59 (m, 2,5 H, 6b-H, 2-H; 2'-H von **2B**), 4,08 (dd, ³J = 11 Hz, ³J = 3 Hz, 0,5 H, 2'-H von **2A**), 6,90–7,36 (m, 10 H, arom. H). C₁₉H₂₄N₂ (280,4)

3.6. 1-(2-Amino-2-phenylethyl)-2-methylpiperidin (3)

Nach AV 2: Aus α-Chloracetophenonoxim und 2-Methylpyrrolidin. Nach Kugelrohrdestillation farbloses Öl von **3**. Ausb. 3,19 g (52 %). Sdp. 120 °C/0,13 mbar (Luftbadtemperatur). IR (CHCl₃): 3380, 3300 (NH) cm⁻¹. MS (EI, 40 °C): m/z (%) = 205 (0,8; [M + 1]⁺), 203 (0,6; [M - 1]⁺), 106 (20), 104 (17), 98 (100), 91 (7), 84 (16), 77 (26). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): Das Diastereomerenverhältnis von **3A** zu **3B** beträgt 55:45 bestimmt aus der Integration bei 3,27 und 3,00 ppm δ (ppm) = 1,05 (d, ³J = 6,0 Hz, 1,35 H, CH₃ **3B**), 1,10 (d, ³J = 5,9 Hz, 1,65 H, CH₃ **3A**), 1,29–1,49 (m, 1 H, 3b-H), 1,58–2,04 (m, 5 H, 4-H₂, 3a-H, NH₂ [aust.]), 2,12 (q', J' = 8,7 Hz, 5_{ax}-H **3A**) + 2,16 (dd, ²J = -11,9 Hz, ³J = 3,1 Hz, 1b'-H **3A** [ABX_A]) zusammen 1,1 H; 2,22–2,40 (m, 2-H **3A**) + 2,38 (q', J' = 8,6 Hz, 5_{ax}-H **3B**) zusammen 1 H; 2,50 (dd, ²J = -12,8 Hz, ³J = 8,7 Hz, 1b'-H **3B** [ABX_B]) + 2,55 (sext', J' = 6,4 Hz, 2-H **3B**) zusammen 0,9 H 2,77 (t', J' = 11,4 Hz, 1a' **3A** [ABX_A]) + 2,79 (dd, ²J = -12,8 Hz, ³J = 4,8 Hz, 1a'-H **3B** [ABX_B]) zusammen 1 H; 3,00 (ddd, ²J = -9,1 Hz, ³J_{cis} = 7,5 Hz, ³J_{trans} = 3,8 Hz, 0,45 H, 5_{eq}-H **3B**), 3,27 (dd, ²J = -8,7 Hz, ³J_{cis} = 7,6 Hz, ³J_{trans} = 3,3 Hz, 0,55 H, 5_{eq}-H **3A**), 4,04 (dd, ³J_{2',1a'} = 4,8 Hz, ³J_{2',1b'} = 8,7 Hz, 2'-H **3B** [ABX_B]) + 4,06 (dd,

$^3J_{2',1a'} = 11.0$ Hz, $^3J_{2',1b'} = 3.1$ Hz, 2'-H **3A** [ABX₃A]) zusammen 1 H; 7.18–7.43 (m, 5 H, arom. H). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 19.31 (CH₃, **3A**), 19.73 (CH₃, **3B**), 21.85 (C-4, **3B**), 22.45 (C-4, **3A**), 32.70 (C-3, **3A**), 32.76 (C-3, **3B**), 53.80 (C-5, **3A**), 54.06 (C-2', **3A**), 55.44 (C-5, **3B**), 55.71 (C-2', **3B**), 59.70 (C-2, **3A**), 60.46 (C-2, **3B**), 62.98 (C-1', **3A**), 63.12 (C-1', **3B**), 126.49 (*ortho*-C, **3B**[#]), 126.60 (*ortho*-C, **3A**[#]), 126.85 (*para*-C, **3A**[#]), 126.96 (*para*-C, **3B**[#]), 128.23 (*meta*-C, **3A** + **3B**), 144.60 (*ipso*-C, **3A**), 144.99 (*ipso*-C, **3B**). # Zuordnung austauschbar, nach Inkrementberechnungen und Signalintensitäten getroffen. Zuordnung basiert auf $^1\text{H}/^1\text{H}$ - und $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ -COSY-Experimenten in CDCl₃. C₁₃H₂₀N₂ (204.3)

3.7. 1-(2-Amino-2-phenylethyl)-2-methylpyrrolidin (4)

Nach AV 2: Aus α -Chloracetophenonoxim und 2-Methylpiperidin. Nach Kugelrohrdestillation farbloses Öl von 4. Ausb. 3.93 g (60 %). Sdp. 120 °C/0.03 mbar (Luftbadtemperatur). IR (CHCl₃): 3460 (NH) cm⁻¹. MS (EI, 50 °C): m/z (%) = 219 (2; [M + 1]⁺), 217 (0.3; [M - 1]⁺), 112 (100), 106 (11), 98 (5), 91 (2), 84 (9), 77 (8). ^1H NMR (80 MHz, CDCl₃): Diastereomerenmischung aus **4A** und **4B**: δ (ppm) = 1.01 d, $^3J = 6$ Hz, CH₃ **4B**), 1.07 (d, $^3J = 6$ Hz, CH₃ **4A**), 1.8 (s br, NH₂ [aust.]) überlagert 0.97–3.00 (m, 3–6-H₂, 1'-H₂, 2-H) insgesamt 16 H; 4.01 (dd, $^3J_{2',1a'} = 10$ Hz, $^3J_{2',1b'} = 4$ Hz, 2'-H **4B**), 4.10 (dd, $^3J_{2',1a'} = 11$ Hz, $^3J_{2',1b'} = 3$ Hz, 2'-H **4A**) insgesamt 1 H; 7.22–7.40 (m, 5 H, arom. H). C₁₄H₂₂N₂ (218.3) Hydrochlorid (4 · HCl): Schmp. 221 °C (EtOH/Et₂O). – C₁₄H₂₂N₂⁺ 2 Cl⁻ (291.3)

3.8. 2,5-Diphenyl-3,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrrolo[1,2-a]imidazol (5)

Nach AV 1: Aus 1.33 g (5 mmol) **1**, 4.33 g (20 mmol) HgO (8 Oxid.-Äquiv.), 7.45 g (20 mmol) Na₂EDTA · 2 H₂O, LM: 40 ml H₂O/EtOH (4 + 1). Hg-Abscheidung: 1.87 g (93 % bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). Die i. Vak. eingeeigneten CH₂Cl₂-Extrakte werden dreimal i. Vak. im Kugelrohr destilliert, woraus 1.05 g einer Mischung von 75 % **5** und 25 % **6** (NMR-spektroskopisch bestimmt; entspr. Ausb. 60 % **5** und 20 % **6**) resultiert. Aus 0.50 g dieser Mischung erfolgt die Trennung in die Komponenten über Säulenchromatographie (Kieselgel, Länge 12 cm, Durchmesser 2 cm), Elution mit CHCl₃/EtOH (100 + 20) ergibt 150 mg **6** (R_f = 0.55), Elution mit CHCl₃/EtOH/10 % NH₃-Lösung (100 + 20 + 1) **5** (R_f = 0.20). Anschließend werden die separierten Substanzen durch Kugelrohrdestillation gereinigt. Farbloses, zähflüssiges Öl (**5**) vom Sdp. 210 °C/0.08 mbar (Luftbadtemperatur). IR (CHCl₃): 1675, 1641 (C=N) cm⁻¹. MS (EI, 40 °C): m/z (%) = 262 (5; M⁺), 261 (4), 185 (4), 158 (13), 130 (7), 117 (7), 106 (8), 103 (18), 91 (20), 82 (6), 77 (12), 55 (100). ^1H NMR (200 MHz, CDCl₃) [Die NMR-Probe enthält 75 % Amidin **5** (bei 5.51–5.41, 3.65 und 3.35 ppm bestimmt) und 25 % Lactam **6** (bei 4.55, 3.91, 3.77 und 1.96–1.71 ppm bestimmt) – jeweils als Diastereomerenmischung. Die Signale von **6** können anhand der Spektren der Reinsubstanz eindeutig zugeordnet werden und sind nachfolgend nicht aufgeführt] δ (ppm) = 2.10–2.79 (m, 4.35 H, 6–7-H₂ + 3b-H **5B**), 3.20 (dd, $^2J = -9.0$ Hz, $^3J = 4.9$ Hz, 0.65 H, 3b-H **5A**), 3.35 (t', $J' = 9$ Hz, 0.65 H, 3a-H **5A**), 3.65 (t', $J' = 9$ Hz, 0.35 H, 3a-H **5B**), 4.01 (dd, $^3J = 8.7$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, 0.35 H, 5-H **5B**), 4.17 (t', $J' = 7$ Hz, 0.65 H, 5-H **5A**), 5.41–5.51 (m, 1 H, 2-H), 7.12–7.44 (m, 10 H, arom. H). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 22.55 (C-6, **5A**), 22.92 (C-6, **5B**), 35.92 (C-7), 54.11 (C-3, **5A**), 56.37 (C-2, **5B**), 62.03 (C-5, **5A**), 63.09 (C-5, **5B**), 75.76 (C-2), 125.95, 125.98, 126.26, 126.82, 127.49, 127.54, 128.24, 128.34, 128.58, 128.61 (*ortho*-, *para*-, *meta*-C), 141.17, 141.37, 143.21, 143.80 (*ipso*-C), 175.06, 175.10 (C-7a). Der Zuordnung liegt ein $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ -COSY-Experiment in CDCl₃ zugrunde. C₁₈H₁₈N₂ (262.4)

3.9. 2,5-Diphenyl-3,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrrolo[1,2-a]imidazol (Diastereomer 5A)

Nach AV 1: Aus 0.80 g (3 mmol) **1A**, 2.60 g (12 mmol) HgO (8 Oxid.-Äquiv.), 4.47 g (12 mmol) Na₂EDTA · 2 H₂O, LM: 40 ml H₂O/EtOH (4 + 1). Hg-Abscheidung: 1.17 g (97 % bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). Die i. Vak. eingeeigneten CH₂Cl₂-Extrakte werden dreimal i. Vak. im Kugelrohr destilliert, woraus 0.55 g einer Mischung von 65 % **5A**, 25 % **6A** und 10 % **19** (NMR-spektroskopisch bestimmt; entspr. Ausb. 45 % **5A**, 17 % **6A**, 7 % **19**) resultiert. Aus 0.30 g dieser Mischung erfolgt die Trennung in die Komponenten über Säulenchromatographie (Kieselgel, Länge 12 cm, Durchmesser 1.5 cm) Elution mit CHCl₃/EtOH (100 + 5) ergibt 30 mg **19** (R_f = 0.50), Elution mit CHCl₃/EtOH (100 + 5) 90 mg **6A** (R_f = 0.30), Elution mit CHCl₃/EtOH/10 % NH₃-Lösung (100 + 20 + 1) 180 mg **5A** (R_f = 0.20). Anschließend werden **5A** und **6A** durch Kugelrohrdestillation gereinigt. Farbloses, zähflüssiges Öl (**5A**) vom Sdp. 220 °C/0.11 mbar (Luftbadtemperatur). IR (CHCl₃): 1641 (C=N) cm⁻¹. MS (EI, 40 °C): m/z (%) = 262 (2; M⁺), 261 (1), 185 (3), 158 (7), 130 (5), 117 (9), 106 (33), 103 (22), 91 (27), 82 (5), 77 (20), 55 (100). ^1H NMR (200 MHz, CDCl₃) [Wegen der geringen Substanzmenge wurde das Rohprodukt NMR-spektroskopisch untersucht. Die NMR-Probe enthält 65 % Amidin **5A** (bei 5.46, 3.37 und 3.21 ppm bestimmt), 25 % Lactam **6A** (bei 3.91 und

1.96–1.71 ppm bestimmt) und 10 % Imidazol **19** (bei 5.28–5.23 und 3.14–2.92 ppm bestimmt). Die Signale von **6A** und **19** können anhand der Spektren der Reinsubstanz eindeutig zugeordnet werden und sind nachfolgend nicht aufgeführt] δ (ppm) = 2.11–2.81 (m, 4 H, 6–7-H₂), 3.21 (dd, $^2J = -9.1$ Hz, $^3J_{3b,2} = 4.9$ Hz, 1 H, 3b-H [ABX]), 3.37 (t', $J' = 10$ Hz, 1 H, 3a-H [ABX]), 4.20 (m, 1 H, 5-H), 5.46 (dd, $^3J_{2,3a} = 10.1$ Hz, $^3J_{2,3b} = 4.9$ Hz, 1 H, 2-H [ABX]), 7.12–7.41 (m, 10 H, arom. H). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 22.73 (C-6), 36.03 (C-7), 54.19 (C-3), 62.20 (C-5), 75.62 (C-2), 126.08, 126.38, 127.01, 127.68, 128.50, 128.77 (*ortho*-, *para*-, *meta*-C), 141.17, 143.83, (*ipso*-C), 175.23 (C-7a). Der Zuordnung liegt ein $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ -COSY-Experiment in CDCl₃ zugrunde. C₁₈H₁₈N₂ (262.4)

3.10. 1-(2-Amino-2-phenylethyl)-5-phenyl-2-pyrrolidinon (6)

Darstellung und Ausbeute s. **5**. Farbloses Öl, erstarrt im Kugelrohr zu weißen Kristallen (Diastereomerenmischung). Schmelzbereich: 70–110 °C. IR (KBr): 3367, 3322 (NH), 1687–1667 (NC=O) cm⁻¹. MS (EI, 130 °C): m/z (%) = 174 (1), 119 (8), 106 (100), 91 (10), 79 (12), 77 (6). ^1H NMR (200 MHz, CDCl₃) [Das Diastereomerenverhältnis von **6A**:**6B** beträgt 40:60 bestimmt aus der Integration bei 4.55, 4.19–4.12, 4.05, 3.91, 3.77, 2.90 und 2.61 ppm] δ (ppm) = 1.54 (s, 2 H, NH₂), 1.71–1.96 (m, 1 H, 4b-H), 2.23–2.58 (m, 3 H, 3-H₂, 4a-H), 2.61 (dd, $^2J = -13.9$ Hz, $^3J_{1b',2'} = 6.8$ Hz, 0.4 H, 1b'-H **6A** [ABX]), 2.90 (dd, $^2J = -13.9$ Hz, $^3J_{1b',2'} = 7.7$ Hz, 0.6 H, 1b'-H **6B**), 3.77 (dd, $^2J = -13.9$ Hz, $^3J_{1a',2'} = 5.2$ Hz, 0.6 H, 1a'-H **6B**), 3.91 (dd, $^2J = -13.9$ Hz, $^3J_{1a',2'} = 8.1$ Hz, 0.4 H, 1a'-H **6A** [ABX]), 4.05 (dd, $^3J_{2',1a'} = 5.2$ Hz, $^3J_{2',1b'} = 7.7$ Hz, 0.6 H, 2'-H **6B**), 4.12–4.19 (m, 0.8 H, 5-H **6A**, 2'-H **6A** [ABX]), 4.55 (dd, $^3J = 7.8$ Hz, $^3J = 5.2$ Hz, 0.6 H, 5-H **6B**), 7.00–7.15 (m, 2 H, arom. H), 7.18–7.41 (m, 8 H, arom. H). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 28.44 (C-4, **6B**), 28.60 (C-4, **6A**), 29.98 (C-3, **6B**), 30.18 (C-3, **6A**), 48.73 (C-1', **6A**), 49.10 (C-1', **6B**), 53.58 (C-2', **6A**), 54.89 (C-2', **6B**), 62.37 (C-5, **6A**), 64.02 (C-5, **6B**), 126.25, 126.54, 126.60, 126.65, 127.30, 127.57, 128.10, 128.47, 128.56, 128.92, 128.97 (*ortho*-, *para*-, *meta*-C), 140.72, 141.08, 143.65, 143.86 (*ipso*-C), 176.02, 176.13 (C-2). Der Zuordnung liegt ein $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ -COSY-Experiment in CDCl₃ zugrunde. C₁₈H₂₀N₂O (280.4)

3.11. 1-(2-Amino-2-phenylethyl)-5-phenyl-2-pyrrolidinon (6A)

Darstellung und Ausbeute s. **5A**. Farbloses Öl, erstarrt im Kugelrohr zu weißen Kristallen vom Schmp.: 118–120 °C (Mikroskop). IR (KBr): 3440, 3322, 3196 (NH), 1682 (NC=O) cm⁻¹. MS (EI, 130 °C): m/z (%) = 281 (6; [M + 1]⁺), 264 (3), 174 (3), 119 (8), 106 (100), 91 (14), 79 (16), 77 (8). ^1H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.71–1.90 (m, 1 H, 4b-H), 2.06 (s, 2 H, NH₂), 2.23–2.58 (m, 3 H, 3-H₂, 4a-H), 2.61 (dd, $^2J = -13.8$ Hz, $^3J_{1b',2'} = 6.8$ Hz, 1 H, 1b'-H [ABX]), 3.91 (dd, $^2J = -13.8$ Hz, $^3J_{1a',2'} = 8.1$ Hz, 1 H, 1a'-H [ABX]), 4.14 (dd, $^3J = 7.7$ Hz, $^3J = 5.8$ Hz, 5-H) + 4.16 (dd, $^3J_{2',1a'} = 8.1$ Hz, $^3J_{2',1b'} = 6.8$ Hz, 2'-H [ABX]) insgesamt 2 H; 7.00–7.06 (m, 2 H, arom. H), 7.18–7.41 (m, 8 H, arom. H). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 28.55 (C-4), 30.13 (C-3), 48.64 (C-1'), 53.52 (C-2'), 62.34 (C-5), 126.49, 126.55, 127.55, 128.02, 128.53, 128.87 (*ortho*-, *para*-, *meta*-C), 140.66, 143.71 (*ipso*-C), 176.15 (C-2). Der Zuordnung liegt ein $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ -COSY-Experiment in CDCl₃ zugrunde. C₁₈H₂₀N₂O (280.4)

3.12. 1-(2-Amino-2-phenylethyl)-5-phenyl-2-pyrrolidinon (6B)

Nach AV 1: Aus 0.80 g (3 mmol) **1B**, 2.60 g (12 mmol) HgO (8 Oxid.-Äquiv.), 4.47 g (12 mmol) Na₂EDTA · 2 H₂O, LM: 40 ml H₂O/EtOH (4 + 1). Hg-Abscheidung: 1.20 g (100 % bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). Die i. Vak. eingeeigneten CH₂Cl₂-Extrakte werden dreimal i. Vak. im Kugelrohr destilliert, woraus 0.50 g einer – wie aus dem DC ersichtlich – Mischung von **5B** und **6B** resultiert. Beim Versuch der Trennung in die Komponenten mittels Säulenchromatographie [Kieselgel, Länge 12 cm, Durchmesser 1.5 cm, Elution mit CHCl₃/EtOH (100 + 5), CHCl₃/EtOH (100 + 20), CHCl₃/EtOH/10 % NH₃-Lösung (100 + 20 + 1) und EtOH/100 % NH₃-Lösung (100 + 1)] kann nur noch **6B** isoliert werden. Farbloses Öl, erstarrt im Kugelrohr zu weißen Kristallen. Schmp. 89–91 °C (Mikroskop). Ausb. 0.20 g (24 %). IR (KBr): 3420, 3368, 3310 (NH), 1685, 1670 (NC=O) cm⁻¹. MS (EI, 130 °C): m/z (%) = 281 (14; [M + 1]⁺), 264 (7), 174 (4), 119 (8), 106 (100), 91 (17), 79 (18), 77 (10). ^1H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.78–1.96 (m, 1 H, b-H), 2.11 (s, 2 H, NH₂), 2.28–2.60 (m, 3 H, 3-H₂, 4a-H), 2.92 (dd, $^2J = -13.9$ Hz, $^3J_{1b',2'} = 7.7$ Hz, 1 H, 1b'-H), 3.76 (dd, $^2J = -13.9$ Hz, $^3J_{1a',2'} = 5.1$ Hz, 1 H, 1a'-H), 4.07 (dd, $^3J_{2',1a'} = 5.1$ Hz, $^3J_{2',1b'} = 7.7$ Hz, 1 H, 2'-H), 4.54 (dd, $^3J = 7.8$ Hz, $^3J = 5$ Hz, 1 H, 5-H), 7.03–7.15 (m, 2 H, arom. H), 7.17–7.40 (m, 8 H, arom. H). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 28.42 (C-4), 29.99 (C-3), 49.03 (C-1'), 54.89 (C-2'), 64.07 (C-5), 126.29, 126.68, 127.38, 128.12, 128.52, 128.98 (*ortho*-, *para*-, *meta*-C), 141.06, 143.25, (*ipso*-C), 176.16 (C-2). Zuordnung basiert auf einem $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ -COSY-Experiment in CDCl₃. C₁₈H₂₀N₂O (280.4)

3.13. 2-(2-Oxo-5-phenyl-1-pyrrolidinyl)-1-phenylethylammoniumchlorid (6 · HCl)

In die Lösung von 1.00 g einer Mischung von **5** und **6** in 40 ml absol. Ether wird HCl bis zur stark sauren Reaktion eingeleitet, der Niederschlag abfiltriert und umkristallisiert. Weiße Kristalle aus EtOH/Et₂O. Ausb. 0.14 g. Schmp. 236 °C. IR (KBr): 3000–2400 (⁺NH₃), 1673 (NC=O) cm⁻¹. MS (EI, 150 °C): m/z (%) = 280 (0.1; M⁺), 206 (1), 174 (1), 119 (9), 106 (100), 91 (9), 77 (6). ¹H-NMR (200 MHz, [D₆]DMSO) [Die Bezeichnung des Diastereomerenmischungs **6** · HClA und **6** · HClB ist willkürlich gewählt und entspricht nicht zwangsläufig der der freien Base **6**. Das Diastereomerenverhältnis **6** · HClA : **6** · HClB wird aus der Integration bei 4.79–4.73, 4.23–4.17, 4.02, 3.74, 3.08 und 2.63 ppm zu 65 : 35 bestimmt]: δ (ppm) = 1.68–1.82 (m, 1 H, 4b'-H), 2.1–2.5 (m, 3 H, 3'-H₂, 4a'-H), 2.63 (dd, ²J = -14.0 Hz, ³J_{2b,1} = 6.6 Hz, 0.35 H, 2b-H **6** · HClB), 3.08 (dd, ²J = -14.0 Hz, ³J_{2b,1} = 7.5 Hz, 0.65 H, 2b-H **6** · HClA [ABX]), 3.74 (dd, ²J = -14.0 Hz, ³J_{2a,1} = 6.6 Hz, 0.65 H, 2a-H **6** · HClA [ABX]), 4.02 (dd, ²J = -14.0 Hz, ³J_{2a,1} = 8.0 Hz, 0.35 H, 2a-H **6** · HClB), 4.17–4.23 (m, 0.35 H, 5'-H **6** · HClB), 4.3–4.5 (m, 1 H, 1-H; [nach D₂O-Aust.: 4.33 (t', J' = 7 Hz, 0.65 H, 1-H **6** · HClA [ABX]) + 4.45 (t', J' = 7 Hz, 0.35 H, 1-H **6** · HClB)], 4.73–4.79 (m, 0.65 H, 5'-H **6** · HClA), 7.10–7.14 (m, 0.7 H, arom. H), 7.23–7.27 (m, 1.3 H, arom. H), 7.31–7.49 (m, 8 H, arom. H), 8.7–8.9 (m, 3 H, ⁺NH₃). C₁₈H₂₁N₂O⁺ Cl⁻ (316.8)

3.14. 2,5-Diphenyl-2,3,5,6,7,8-hexahydroimidazo[1,2-a]pyridin (10)

Nach AV 1: Aus 1.40 g (5 mmol) **2**, 4.33 g (20 mmol) HgO (8 Oxid.-Äquiv.), 7.45 g (20 mmol) Na₂EDTA · 2 H₂O, LM: 40 ml H₂O/EtOH (3 + 1); Reaktionszeit: 15 min. Hg-Abscheidung: 1.95 g (97 % bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). Nach Aufarbeitung und Kugelrohrdestillation: Zähflüssiges, farbloses Öl vom Sdp. 200–220 °C/0.04 mbar (Luftbadtemperatur). Ausb. 1.27 g (92 %). IR (CHCl₃): 1615 (C=N) cm⁻¹. MS (EI, 120 °C): m/z (%) = 276 (5; M⁺), 275 (63), 199 (86), 185 (9), 173 (23), 158 (23), 117 (49), 103 (54), 91 (100), 82 (29), 77 (74). ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) [Das Diastereomerenverhältnis **10A** : **10B**, bestimmt aus der Integration bei 3.96 und 3.83 ppm, beträgt 65 : 35. Die Signalzuordnung ist nach Einstrahlsversuchen bei 4.89, 3.96, 3.83 und 3.57 ppm getroffen worden.]: δ (ppm) = 1.63–1.84 (m, 2 H, 7-H₂), 1.88–2.15 (m, 2 H, 6-H₂), 2.38–2.79 (m, 2.35 H, 3b-H **10B**, 8-H₂), 3.22 (dd, ²J = -9.5 Hz, ³J = 4.9 Hz, 3b-H **10A**, [ABX]) + 3.30 (t', J' = 10 Hz, 3a-H **10A** [ABX]) zusammen 1 H, 3.57 (t', J' = 9.5 Hz, 0.35 H, 3a-H **10B**), 3.83 (dd, ³J = 10.1 Hz, ²J = 4.0 Hz, 0.35 H, 5-H **10B**), 3.96 (dd, ³J = 9.9 Hz, ²J = 4.1 Hz, 0.65 H, 5-H **10A**), 4.89 (dd, ³J_{2,3a} = 9.8 Hz, ³J_{2,3b} = 2.6 Hz, 2-H **10B**) + 4.97 (dd, ³J_{2,3a} = 10.0 Hz, ³J_{2,3b} = 4.9 Hz, 2-H **10A** [ABX]) zusammen 1 H, 7.17–7.40 (m, 10 H, arom. H). Perchlorat: Schmp. 100–103 °C (EtOH/Et₂O) C₁₉H₂₁N₂⁺ ClO₄⁻ (376.8)

3.15. 5-Methyl-2-phenyl-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-1-H-pyrrolo[1,2-a]imidazol (12); 7a-Methyl-2-phenyl-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]imidazol (14)

Nach AV 1: Aus 1.02 g (5 mmol) **3**, 4.33 g (20 mmol) HgO (8 Oxid.-Äquiv.), 7.45 g (20 mmol) Na₂EDTA · 2 H₂O, LM: 40 ml H₂O. Hg-Abscheidung: 1.06 g (106 % bez. auf 2 Oxid.-Äquiv.). Nach Aufarbeitung und Kugelrohrdestillation: Farbloses Öl vom Sdp. 110–120 °C/0.04 mbar (Luftbadtemperatur). Ausb. 0.71 g eines Gemischs aus 85 % **14** und 15 % **12** (entspr. 60 % **14** und 10 % **12**). IR (CHCl₃): 3500–3100 (NH) cm⁻¹. MS (EI, 35 °C): m/z (%) = 202 (0.5; M⁺), 201 (1), 187 (5), 125 (43), 104 (20), 97 (100), 91 (5), 84 (6), 77 (33). ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) [Es liegen die Diastereomere **14A** und **14B** vor, sowie zu 15 % - bestimmt aus der Integration bei 4.70, 4.58, 1.42, 1.41, 1.17 und 1.13 ppm - das Isomer **12** als Diastereomerenmischungs **12A** und **12B**]: δ (ppm) = 1.13 (d, ³J = 6.2 Hz, CH₃ **12B**^{*}) + 1.17 (d, ³J = 6.2 Hz, CH₃ **12A**^{*}) zusammen 0.45 H; 1.41 (s, CH₃ **14B**) + 1.42 (s, CH₃ **14A**) zusammen 2.55 H; 1.32–2.22 (m, 5 H, 6-H₂, 7-H₂, NH [aust.] **14** und **12**), 2.55 (t', J' = 10 Hz, 3b-H **14B**) + 2.46–2.75 (m, 5-H_{ax} **14**) + 2.82 (dd, ²J = -11.8 Hz, ³J = 10.0 Hz, 3b-H **14A** [ABX]) + zusätzliche Signale von **12** zusammen 2 H; 3.00–3.11 (m, 5-H_{eq} **14B**) + 3.14 (dd, ²J = -11.8 Hz, ³J = 5.4 Hz, 3a-H **14A** [ABX]) insgesamt 0.85 H; 3.20–3.31 (m, 0.65 H, 5-H_{eq} **14A**); zusätzliche Signale von **12**), 3.54 (dd, ²J = -9.5 Hz, ³J = 6.4 Hz, 0.35 H, 3a-H **14B**); zusätzliche Signale von **12**), 4.23 (dd, ³J = 5.4 Hz, ²J = 10 Hz, 0.65 H, 2-H **14A** [ABX]); zusätzliche Signale von **12**), 4.49 (dd, ³J_{2,3a} = 6.4 Hz, ³J_{2,3b} = 9.4 Hz, 0.35 H, 2-H **14B**); zusätzliche Signale von **12**), 4.58 (dd, ³J = 6 Hz, ²J = 4 Hz, 7a-H **12B**) + 4.70 (t', J' = 6 Hz, 7a-H **12A**) insgesamt 0.15 H; 7.19–7.41 (m, 5 H, arom. H). ^{*}Die Zuordnung der Diastereomeren ist hier willkürlich gewählt. ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): s. Tab. Die Zuordnungen basieren auf ¹H/¹H- und ¹³C/¹H-COSY-Experimenten in CDCl₃. C₁₃H₁₈N₂ (202.3)

3.16. 8a-Methyl-2-phenyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydroimidazo[1,2-a]pyridin (15)

Nach AV 1: Aus 1.09 g (5 mmol) **4**, 4.33 g (20 mmol) HgO (8 Oxid.-Äquiv.), 7.45 g (20 mmol) Na₂EDTA · 2 H₂O, LM: 40 ml H₂O/EtOH (3 + 1). Hg-Ab-

scheidung: 1.22 g (122 % bez. auf 2 Oxid.-Äquiv.). Die eingengten CH₂Cl₂-Extrakte werden i. Vak. im Kugelrohr destilliert. Anschließend erfolgt säulenchromatographische Trennung des Aminals **15** und des Amidins **16**: (Kieselgel, Länge 40 cm, Durchmesser 2 cm), Elution mit CHCl₃/EtOH (100 + 20) liefert **15** (R_f = 0.40), mit CHCl₃/EtOH/10 % NH₃-Lösung (100 + 20 + 1) **16** (R_f = 0.30). Beide Komponenten werden jeweils durch Kugelrohrdestillation gereinigt, **15** zusätzlich umkristallisiert.

15: Weiße Kristalle aus Acetonitril. Schmelzbereich: 55–59 °C. Ausb. 0.69 g (64 %). IR (KBr): ν = 3270 (NH) cm⁻¹. MS (EI, 40 °C): m/z (%) = 216 (6; M⁺), 201 (24), 139 (43), 111 (39), 104 (37), 91 (24), 77 (33), 55 (100). ¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃) Diastereomerenmischungs aus **15A** und **15B**: δ (ppm) = 1.31 (s, 3 H, CH₃) [nach D₂O-Aust.: 1.30 (s, CH₃ **15B**) + 1.31 (s, CH₃ **15A**) insgesamt 3 H], 1.60 (s, br, 6 H, 6–8-H₂), 2.14 (s, 1 H, NH [aust.]), 2.82–3.48 (m, 4 H, 3-H₂, 5-H₂), 4.50 (t', J' = 7 Hz, 1 H, 2-H) [nach D₂O-Aust.: 4.50 (td', 1 H, 2-H **15A** + **15B**), 7.20–7.40 (m, 5 H, arom. H). MS (EI, 40 °C): m/z (%) = 216 (6; M⁺), 201 (24), 139 (43), 111 (39), 104 (37), 91 (24), 77 (33), 55 (100). C₁₄H₂₀N₂ (216.3)

3.17. 5-Methyl-2-phenyl-2,3,5,6,7,8-hexahydroimidazo[1,2-a]pyridin (16)

Darstellung s. 3.16. Farbloses Öl vom Sdp. 130 °C/0.03 mbar (Luftbadtemperatur). Ausb. 0.23 g (21 %). IR (KBr): 1610 (C=N) cm⁻¹. MS (EI, 40 °C): m/z (%) = 214 (54; M⁺), 213 (98), 199 (27), 137 (100), 103 (23), 96 (13), 91 (32), 82 (41), 77 (26). ¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃) Diastereomerenmischungs aus **16A** und **16B**): δ (ppm) = 1.13 (d, ³J = 6 Hz, CH₃ **16B**) + 1.17 (d, ³J = 6 Hz, CH₃ **16A**) insges. 3 H; 1.29–2.12 (m, 4 H, 6–7-H₂), 2.26–4.03 (m, 5 H, 3-H₂, 5-H, 8-H₂), 4.35–5.02 (m, 1 H, 2-H), 7.26–7.46 (m, 5 H, arom. H). C₁₄H₁₈N₂ (214.3)

3.18. 2-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin (18)

Darstellung: a) Nach Martin et al. (1968) modifiziert: 1.50 g (7.5 mmol) 2-Phenyl-2,3,5,6,7,8-hexahydroimidazo[1,2-a]pyridin (**17**), dargestellt nach Möhrle und Berkenkemper (2002), werden in 30 ml CHCl₃ mit 6.0 g aktiviertem MnO₂ versetzt und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Danach erfolgt säulenchromatographische Aufarbeitung (Al₂O₃ neutral, Länge 2 cm, Durchmesser 2 cm), Elution mit CHCl₃ liefert **18**.

c) Nach Amemiya et al. (1990) modifiziert: 300 mg (1.5 mmol) **17** in 10 ml Toluol werden mit 0.6 g Pd/C (10 %, angefeuchtet) versetzt und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Aufarbeitung wie bei a). Weiße Kristalle aus Ether. Schmp. 106 °C (Lit. Schmp. 105 °C, Gehlen 1990). R_f = 0.50 (CHCl₃/EtOH 100 + 5). Ausb. a.) 1.09 g (74 %). c) 220 mg (74 %).

3.19. 2,5-Diphenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-a]imidazol (19)

Darstellung analog 3.18.: a) 300 mg (1.1 mmol) **5**, 1.2 g aktiviertes MnO₂, 10 ml CHCl₃. c) 300 mg (1.1 mmol) **5**, 0.6 g Pd/C (10 %, 10 ml Toluol). Ausb. a) 202 mg (68 %), b) 164 mg (55 %) **19**. Zähflüssiges Öl. IR (CHCl₃): 1604, 1543, 1528, 1494 (aromat. C=C, C=N) cm⁻¹. MS (EI, 60 °C): m/z (%) = 260 (65; M⁺), 245 (4), 183 (6), 158 (100), 129 (21), 117 (20), 104 (90), 91 (62), 77 (58). ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.39–2.56 (m, 1 H, 6b-H), 2.92–3.14 (m, 3 H, 6a-H, 7-H₂), 5.23–5.28 (m, 1 H, 5-H), 7.02 (s, 1 H, 3-H), 7.09–7.54 (m, 8 H, meta-, para-H (2-Ph) + arom. H (5-Ph)), 7.72–7.76 (d', J' = 8 Hz, 2 H, ortho-H (2-Ph)). Perchlorat: **19** · HClO₄: Schmp. 199 °C (EtOH/Et₂O) hygroskopisch. C₁₈H₁₇N₂⁺ ClO₄⁻ × 0.1 H₂O (362.6)

3.20. 2,5-Diphenyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin (20)

Darstellung analog 3.18.: Aus **10** resultieren nach a) 245 mg (82 %), nach c) 245 mg (82 %) **20**. Weiße Kristalle aus Petroläther (60/80) vom Schmp. 140 °C (Lit. 141 °C, Gehlen 1990). IR-, MS- und NMR-Spektren entsprechen den Angaben von Gehlen (1990).

3.21. 5-Methyl-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin (21)

Darstellung analog 3.18.: Aus **16** resultieren nach a) 196 mg (66 %), nach c) 178 mg (60 %) **21**. Weiße Kristalle aus Ethylacetat/Ether vom Schmp. 78 °C. IR (CHCl₃): 1607, 1514 (aromat. C=C, C=N) cm⁻¹. MS (EI, 50 °C): m/z (%) = 212 (36; M⁺), 197 (14), 183 (6), 157 (9), 135 (13), 127 (84), 112 (100), 105 (64), 98 (75), 91 (18), 84 (29), 77 (100). ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.52 (d, ³J = 6.6 Hz, 3 H, CH₃), 1.56–2.19 (m, 4 H, 6–7-H₂), 2.86–3.04 (m, 2 H, 8-H₂), 4.11–4.21 (m, 1 H, 5-H), 7.17 (s, 3-H) + 7.16–7.38 (m, meta-, para-H) insgesamt 4 H; 7.72–7.78 (d, J' = 8 Hz, 2 H, ortho-H). C₁₄H₁₆N₂ (212.3)

Acknowledgements: 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.

Literatur

- Amemiya Y, Miller DD, Hsu F-L (1990) Dehydrogenation of imidazolines to imidazoles with Pd-Carbon. *Synth Commun* 20: 2483–2489.
- Banting L, Crabb TA, Trethewey AN (1987) Compounds with bridgehead nitrogen – the NMR spectra and stereochemistry of the 6-ethylindolizidines. *Magn Reson Chem* 25: 352–355.
- Berlitz J (1994) Dehydrierungsrichtungen bei Pyrrolidinen und Piperidinen als Nicotin-Analoga. Dissertation Universität Düsseldorf.
- Breuer E, Stein Y (1968) Reactions of cyclopropane derivatives with nitrogen compounds, I. The synthesis of pyrrolidines by the Leuckart reaction of cyclopropyl ketones. *Isr J Chem* 6: 901–908.
- Chivers PJ, Crabb TA (1970) Proton magnetic resonance studies of compounds with bridgehead nitrogen atoms-XV. The NMR spectra of *syn* and *anti* perhydro 7,11-methanopyrido[1.2-c] (1,3) diazocine and the influence of the nitrogen lone pair on the geminal coupling constant of an adjacent methylene group. *Tetrahedron* 26: 3389–3399.
- Edwards III WB, Glenn DF, Green F, Newman RH (1978) The preparation of tobacco constituents incorporating stable isotopes, I. The synthesis of d,l-nornicotine-1'-¹⁵N and d,l-nicotine-1'-¹⁵N. *J Labelled Compd Radiopharm* 14: 255–261.
- Fischer HP, Grob CA (1962) Preparation and determination of configuration of *syn*- and *anti*- α -aminoketoxime derivatives. *Helv Chim Acta* 45: 2528–2538.
- Gehlen M (1990) Bicyclische Mannichbasen als maskierte Iminium-Species. Dissertation Universität Düsseldorf.
- Gianni MH, Stogryn EL, Orlando Jr. CM (1963) Nuclear magnetic resonance spectral correlation of some symmetrically substituted epoxides and olefins. *J Phys Chem* 67: 1385–1386.
- Hughey IV JL, Knapp S, Schugar H (1980) Dehydrogenation of 2-imidazolines to Imidazoles with barium manganate. *Synthesis*: 489–490.
- Martin PK, Matthews HR, Rapoport H, Thyagarajan G (1968) The synthesis of 1,4-substituted imidazoles. *J Org Chem* 33: 3758–3761.
- Möhrle H, Gundlach P (1969) Raumerfüllung und Acidität bei Amindehydrierungen. *Arch Pharm (Weinheim, Ger.)* 302: 291–296.
- Möhrle H, Engelsing R (1973) Intramolekulare Umsetzung von Oximen mit Imoniumverbindungen. *Chem Ber* 106: 1172–1181.
- Möhrle H, Berkenkemper Th (2002) Dehydrierung cyclischer tertiärer Amine unter Reaktionsbeteiligung von enantiomeren nucleophilen Nachbargruppen. *Z. Naturforsch.* 57b: 435–443.
- Möhrle H, Berlitz J (2008) Oxidation von Nicotin und Chelatbildner durch Quecksilber(II)-Verbindungen. *Pharmazie* 63: 7–13.
- Möhrle H, Berlitz J (2008) Oxidation 2-substituierter Pyrrolidine und Piperidine als Nicotinanaloga. *Z Naturforsch* 63b: 985–992.
- Möhrle H, Berlitz J (2009) Enamin-Trapping bei der Oxidation von Nicotin und Analoga. *Pharmazie* 64: 219–226.
- Skvortsov IM, Elvidge JA (1968) The proton magnetic resonance spectra of hexahydropyrrolizine, its salts, its 3-methyl derivatives, and its methiodide. *J Chem Soc (B)*: 1589–1595.
- Staskun B, van Es T (1966) Reductions with Raney alloy in alkaline solution. *J Chem Soc C*: 531–532.