

Oxidative Cyclisierungsreaktionen von 1-(3-Nitro-3-phenylpropyl)piperidin

H. Möhrle* und W. Vetter

Institut für Pharmazeutische Chemie der Heinrich-Heine-Universität,
Universitätsstr. 1, D-40225 Düsseldorf

Oxidative Cyclization Reactions with 1-(3-Nitro-3-phenylpropyl)piperidine

The title compound **2** - prepared by *Kornblum* reaction - reacted with Hg(II)-edta in a two electron withdrawal to a bicyclic compound **6**, which showed in solution an equilibrium of two species probably of diastereomers, which was deduced from NMR-measurements. Additionally, resulting of an threefold dehydrogenation two diastereomeric bicyclic lactams **11A** and **11B** were isolated.

(Keywords: *Kornblum reaction, Hg(II)-edta dehydrogenation, intramolecular aminoalkylation*)

Einleitung

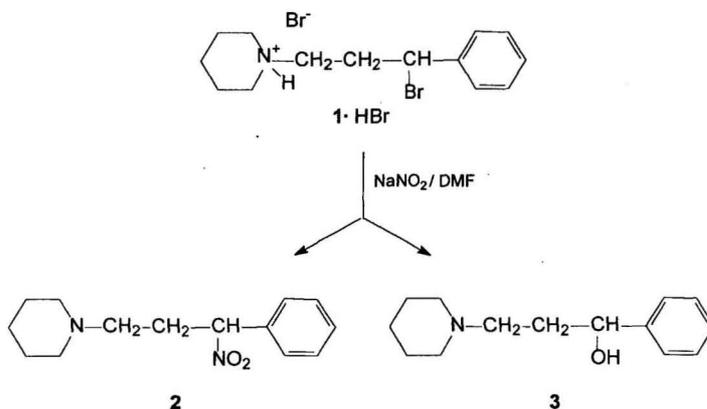
Bei der Dehydrierung von cyclischen tertiären Aminen mit Quecksilber(II)-EDTA wurde wiederholt eine Reaktionsbeteiligung von nucleophilen Nachbargruppen¹ beobachtet. Bislang waren aber fast ausschließlich Alkohol- und Amin-Funktionen untersucht worden. Es sollte daher erstmals das Verhalten einer Nitroalkylfunktion als CH-acider Gruppe in diesem Reaktionstyp untersucht werden, wozu als Substrat 1-(3-Nitro-3-phenylpropyl)piperidin (**2**) vorgesehen war. Hier könnte ein Nachbargruppeneffekt den Zugang zu Indolizidinen, einer wichtigen Naturstoff-Klasse², möglich machen.

Ergebnisse und Diskussion

a) *Modellsubstanz*

Für die Darstellung des nicht beschriebenen Nitroamins **2** musste die *Kornblum*-Reaktion³ in verschiedener Hinsicht verändert werden. Wegen der Empfindlichkeit der Halogenbase **1** konnte nur dessen Hydrobromid⁴ verwendet und bei tiefen Temperaturen in Dimethylformamid umgesetzt werden. Auch die übliche Ermittlung des Reaktionsendpunkts, gekennzeichnet durch die vollständige Umsetzung des organischen Halogenids und damit das Ausbleiben eines Niederschlags mit Silbernitrat in Acetonitril, war nicht möglich. Die hierzu notwendige vorgeschaltete Extraktion aus alkalischem Milieu würde zur Verseifung der Halogenbase führen. Deshalb wurde die Reaktionszeit von vornherein auf 24 Stunden verlängert. Dies erforderte andererseits

eine Sättigung der Reaktionslösung mit Natriumnitrit über diesen Zeitraum hinweg und gleichzeitig den Zusatz von Phloroglucin, um die Bildung von Nitritester zu verhindern.



Aus der so modifizierten Reaktion wurde aus 1·HBr ein Gemisch des Nitroamins **2** und des entsprechenden Aminoalkohols **3** erhalten. Dabei erlaubte die Thermolabilität von **2** keine normale Isolierung der Nitroverbindung durch fraktionierte Destillation. Merkwürdigerweise konnte auch das in alkalischem Milieu bei dieser Substanzklasse vorhandene Gleichgewicht zwischen Nitronat- und Nitro-Form nicht zur Trennung der Nitroverbindung **2** vom Alkohol **3** ausgenutzt werden. Die Isolierung von **2** aus dem Gemisch gelang schließlich durch Chromatographie an Kieselgel.

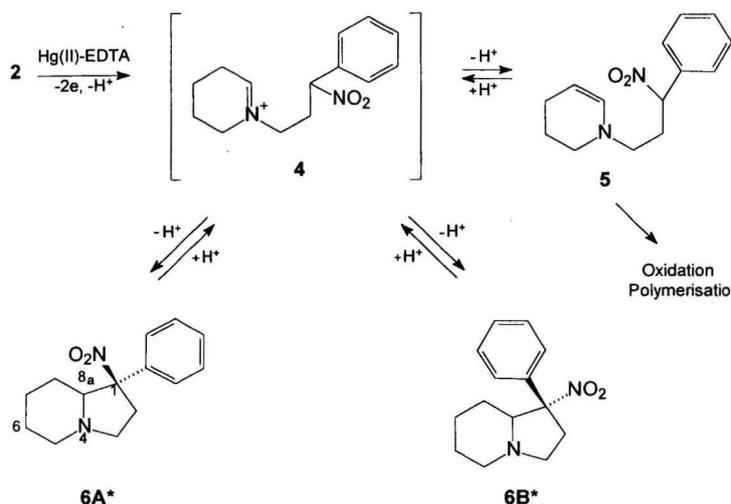
b) Dehydrierung

Die Dehydrierung von **2** wurde mit vier Oxidations-Äquivalenten Dinatriumquecksilber(II)-ethylendiamin-tetraacetat [= Hg(II)-EDTA] in 50 proz. Ethanol bei 80° C vorgenommen. Es trat dabei eine Quecksilber-Abscheidung entsprechend etwa 2 Oxidations-Äquivalenten, bezogen auf Hg(II)-EDTA, ein. Die Aufarbeitung des Ansatzes ergab eine Produktausbeute von circa 90%, bezogen auf die eingesetzte Substanz, und bestand zu 60% aus der Basen- und zu 30% aus der Neutralstoff-Phase.

α) Basenphase

Für den Reaktionsverlauf war in erster Stufe unter Zwei-Elektronen-Entzug die Bildung einer Iminium-Struktur **4** zu erwarten. Dieses Salz kann bei der alkalischen Aufarbeitung grundsätzlich in das Enamin **5** übergehen. Solche Spezies sind jedoch relativ instabil und unterliegen leicht Oxidationen und Polymerisationen. Tritt indessen eine Reaktionsbeteiligung der nucleophilen Nachbargruppe der Seitenkette ein, so

kommt es hier zu einer Aminoalkylierung der Nitroalkan-Struktur unter Cyclisierung zum stabileren Verbindungstyp **6**.



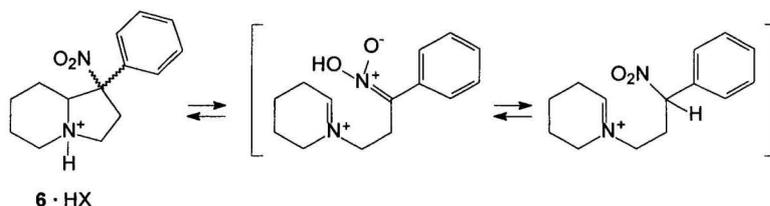
Tatsächlich konnte aus der rohen Basenphase über das Hydrochlorid ein analysenreines Perchlorat von **6** erhalten werden. Die Elementaranalyse und der Mol-Peak im Massenspektrum zeigte den Verlust von 2 Wasserstoffatomen gegenüber der Ausgangs-Verbindung **2** an, was eine Perhydroindolizinstruktur vermuten ließ. Dies wurde bestätigt durch das ¹³C-NMR-Spektrum von **6**-Perchlorat, in dem bei $\delta = 98.5$ ppm ein Signal registriert wird, das im Off-Resonanz-Spektrum ein Singulett ergibt. Dies weist damit quartären Charakter auf und muss C-1 zugeordnet werden. Gleichzeitig indiziert die deutliche Tieffeldverschiebung durch die größere Nähe zum Ammoniumstickstoff den Ringschluss im Vergleich zu dem tertiären γ -C-Atom mit der Nitrogruppe in **2**-Perchlorat, das bei 87.2 ppm erscheint. Weiterhin weist **6**-Perchlorat ein Dublett bei $\delta = 69.1$ ppm für ein tertiäres C-Atom aus, das etwa 17 ppm tieffeldiger als die Methylenkohlenstoffe neben dem protonierten Stickstoff in Resonanz tritt und damit C-8a repräsentieren muss. Die restlichen Signale lassen sich nach Lage und Multiplizität der Struktur des **6**-Perchlorats zuordnen.

Die dünnschichtchromatographische Untersuchung sowohl der rohen wie auch der über die Salze gereinigten Basen zeigen stets zwei Flecke. Dabei kann durch eine zweidimensionale Entwicklung mit einem Intervall von 12 Stunden nachgewiesen werden, dass beide Substanzen auseinander entstehen bzw. sich im Gleichgewicht befinden. Eine säulenchromatographische Trennung war deshalb nicht möglich.

Aufgrund der bei der Cyclisierung zu **6** gebildeten neuen chiralen Zentren muss in den Salzen, in denen kein Durchschwingen des Stickstoffs erfolgt, mit 4-Diastereomerenpaaren gerechnet werden. Nimmt man an,

dass die Indolizidine praktisch ausschließlich in der energetisch günstigeren *trans*-verknüpften Indolizidin-Struktur⁵ vorliegen, so sind nur 2 Diastereomerenpaare möglich.

Aufgrund ihrer geringen Stabilität waren bei den Basen umfangreiche NMR-spektroskopische Untersuchungen nicht möglich. Das Perchlorat von **6** lässt im 270 MHz ¹H-NMR-Spektrum in DMSO - neben drei Multipletts für die aliphatischen Methylenprotonen - bei tieferem Feld zwei getrennte Signale bei $\delta_H = 5.2$ und $\delta_H = 4.4$ erkennen, die nach der Integration zusammen einem Proton entsprechen. Durch Doppelresonanz-Experimente wurde gesichert, dass diese Signale nicht miteinander koppeln. Nach dem Austausch mit Deuteriumoxid, erscheinen diese Signale als Dubletts mit weiterer Feinstruktur, was nach dem Kopplungscharakter und den chemischen Verschiebungen für 8a-H-Protonen spricht. Dabei war bei 30 °C ein Verhältnis 28:72 festzustellen, das nach Zusatz von 15% Deuteriumoxid und Erwärmung auf 64 °C eine Verschiebung auf 38:62 erfährt.

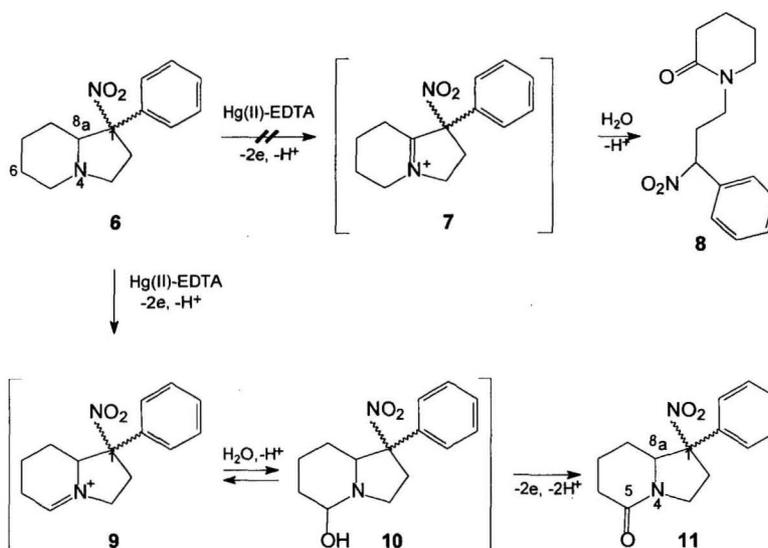


Die Möglichkeit durch Temperatur und Lösungsmiteleinflüsse das Mengenverhältnis der diastereomeren Salze zu verändern, zeigt, dass nicht nur die Basen **6** in einem Gleichgewicht vorliegen. Dieser Befund ist beim protonierten Indolizidin der Salze von **6** nicht ohne Weiteres verständlich, kann aber durch eine Art Retro-*Mannich*-Reaktion unter vorübergehender Ringöffnung im Gleichgewicht erklärt werden.

β) Neutralphase

Die Neutralphase bestand gemäß Dünnschichtchromatographie aus zwei Hauptprodukten und Polymerisat. Die säulenchromatographische Trennung lieferte die beiden Neutralstoffe in einer Ausbeute von 5% und 15%.

Wie aus früheren Arbeiten⁶ zum Mechanismus der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung bekannt ist, kann bei Vorliegen von stereoelektronischen Bedingungen im Cyclisierungsprodukt, also bei *trans*-diaxialer Anordnung des Stickstoff-Elektronenpaars und des angulären Wasserstoffatoms, eine weitere Dehydrierung zur bicyclischen Iminiumverbindung eintreten, die schließlich zum Lactam hydrolysiert. Diese zweite Dehydrierung verläuft bei einfachen Modellverbindungen erwartungsgemäß rascher als die erste, da tertiäre Carbonium-Ionen gegenüber sekundären thermodynamisch stabiler sind. So wird bei der Oxidation von 1-Phenyl-2-piperidinoethanol mit Hg(II)-EDTA das Intermediat 1-Oxa-2-phenylindolizidin so schnell weiter dehydriert, dass als Endprodukt nur das offenkettige Hydroxylactam zu isolieren ist.



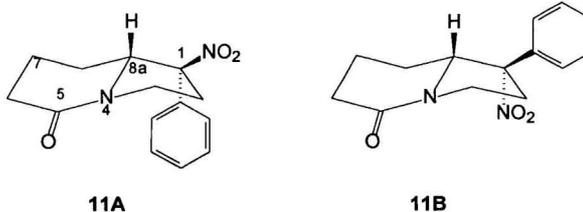
Wird ein analoger Verlauf bei der *trans*-verknüpften Verbindung **6** angenommen, so wäre via **7** das offenkettige Nitro-Lactam **8** zu erwarten. Bereits die geringere Ausbeute an Neutralstoffen im Vergleich zu den einfachen Dehydrierungsprodukten **6** deutete aber darauf hin, dass diese optimalen sterischen Voraussetzungen in **6** für eine weitere Dehydrierung zum tertiären Brückenwasserstoff 8a-H und damit für das Folgeprodukt **8** nicht ausreichend gegeben sind. Die identischen Elementaranalysen und Massenspektren der Neutralstoffe ließen vermuten, dass hier Isomere vorliegen. Allerdings konnte bereits die offenkettige Form **8** ausgeschlossen werden, da die Mol-Peaks bei m/z 260 nachwiesen, dass die Molmasse hierfür um zwei Masseeinheiten zu gering ist. Dies legt einen Ringerhalt nahe. Andererseits sprechen die IR-Spektren mit Carbonylschwingungen bei 1655 cm^{-1} und 1645 cm^{-1} für 6-Ring-Lactam-Strukturen. Weiterhin weisen Absorptionen bei 1545 cm^{-1} und 1540 cm^{-1} darauf hin, dass in beiden Fällen die Nitro-Gruppe an ein tertiäres C-Atom gebunden ist. Die Primärfragmentierung in den Massenspektren erfolgt unter Abspaltung von HNO_2 und $\text{NO}_2\cdot$ zu m/z 213 (Basispeak) und m/z 214; der weitere Zerfall ist charakteristisch für bicyclische Lactame⁷. Es war deshalb zu folgern, dass aus der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung der Diastereomere von **6** Verbindungen des Typs **11** resultieren. Als Ursachen für diesen ungewöhnlichen Verlauf der Reaktion von **6** sind zu diskutieren:

1) Durch die raumfüllenden Substituenten in 1-Stellung wird eine thermodynamisch günstige Konformation der Ringe erzwungen, die keine idealen stereoelektronischen Voraussetzungen von 8a-H und dem freien Stickstoffelektronenpaar erlauben. Dies scheint aber in dieser Ausschließlichkeit schwer verständlich, da bei

geringer Winkelabweichung immer noch, wenn auch verzögert bzw. in geringerer Ausbeute, mit der Entstehung von **8** zu rechnen wäre.

2) Da der erste Schritt einer Dehydrierungsreaktion mit Hg(II)-EDTA in der N-Mercurierung des tertiärenamins besteht, wird die starke 1,3-Wechselwirkung der pseudoaxialen 1-Substituenten durch Abschirmung des Stickstoffelektronenpaares die Annäherung des voluminösen Hg(II)-EDTA-Komplexes von dieser Seite verhindern. Dies hat zur Folge, dass das Hg-Reagenz von der anderen Seite her angreift, wobei unter Durchschwingen des Stickstoffs ein N-Mercurierungsprodukt des *cis*-verknüpften Indolizidins entsteht, das jetzt eine stereoelektronische Dehydrierung zu **9** zulässt. Diese Iminiumform steht im Gleichgewicht mit der Carbinolamin-Form **10**, die schließlich zum Lactam **11** oxidiert wird. Der Reaktionsverlauf steht mit dieser Erklärung in Einklang.

Da aus den bisherigen Daten keine Konfigurationszuordnung an C-1 möglich war, musste diese durch 270 MHz ¹H-NMR-Spektroskopie erfolgen.



Im ¹H-NMR-Spektrum von **11A** in CDCl₃ ist das Doppeldublett bei $\delta_{\text{H}} = 4.43$ aufgrund seiner chemischen Verschiebung und seiner Kopplungen von $^3J = 11$ Hz mit dem axialen 8-H und von $^3J = 4$ Hz mit dem equatorialen 8-H dem Brückenwasserstoffatom 8a-H in Axialstellung zuzuordnen. Durch Doppelresonanz-Experimente konnte sein Kopplungspartner in *trans*-Stellung bei $\delta_{\text{H}} = 0.82$ als axiales 8-H erkannt werden. Die Aufspaltung des Multipletts in 16 Linien stützt diese Zuordnung. Die ungewöhnliche Hochfeldverschiebung ist, wie Modellbetrachtungen zeigen, durch den Anisotropie-Effekt der am C-1 pseudoaxial angeordneten Phenyl-Gruppe bedingt. Eine derart starke Abschirmung durch eine axiale Nitro-Funktion kann, wie Untersuchungen⁹ an Cyclohexan-Derivaten mit fixierter Geometrie beweisen, in keinem Fall beobachtet werden. Mit weiteren Doppelresonanz-Experimenten wurde die übrige Protonensequenz festgelegt.

Durch Zusatz von Shift-Reagenz Eu(fod)₃ wurden die Signalgruppen bei $\delta_{\text{H}} = 4.14$ und $\delta_{\text{H}} = 3.65$ besonders stark tieffeldverschoben. Diese Tatsache wie überhaupt das durch Anisotropie-Effekte bedingte Auftreten bei tieferem Feld sichert die Zuordnung⁹ zu dem equatorialen bzw. axialen 3-H.

Im ¹H-NMR-Spektrum von **11B** in CDCl₃ konnte die Zuordnung der Signalgruppen ebenfalls durch Doppelresonanz-Experimente gesichert werden. Der erste Anhaltspunkt hierfür war das Doppeldublett bei $\delta = 4.37$, das dem axialen 8a-H zukommt und das beim Wechsel zu deuteriertem Benzol als Lösungsmittel

erwartungsgemäß am deutlichsten zu höherem Feld verschoben wird. Mittels $\text{Eu}(\text{fod})_3$ -Shift-Reagenz konnte das equatoriale 3-H erkannt werden. Ausgehend von diesen Protonen wurden durch Doppelresonanz die weiteren Zuordnungen getroffen.

Insgesamt ist festzuhalten, dass bei der Dehydrierung von cyclischen tertiären Aminen mit $\text{Hg}(\text{II})$ -EDTA Nitroalkyl-Nachbargruppen - in geeigneter Entfernung und sterischer Stellung - als CH-acide Funktionen eine Reaktionsbeteiligung durchführen können. Damit sind auf diese Weise bicyclische Ringsysteme vom Typ des Indolizidins zugänglich.

Herrn Prof. Dr. G. Höfle, Gesellschaft für Biotechnologische Forschung Braunschweig, danken wir für die Durchführung der 270 MHz- ^1H -NMR-Experimente und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Linström-Block und Kofler-Schmelzpunkts-Mikroskop. IR: Perkin-Elmer 237 und 421. MS: Varian CH-7 und CH-7A, Ionisierungsenergie 70 eV, Quelltemperatur 170 °C. ^1H - und ^{13}C -NMR: Varian CFT-20A und XL 100 Bruker WH-270, Tetramethylsilan als innerer Standard, δ in ppm. Dünnschichtchromatographie: Kieselgel-Fertigplatten 60 F_{254} (Merck); Detektion: a) UV-Löschung bei 254 nm b) Iodampf c) Dragendorff-Reagenz. Weitere exp. Details, insbesondere spektroskopische Daten vgl. Lit.⁴.

1-(3-Nitro-3-phenylpropyl)piperidin (2)

32.0 g (460 mmol) fein verriebenes Natriumnitrit und 36 g (610 mmol) Harnstoff werden zu 400 ml über Calciumhydrid getrocknetem Dimethylformamid gegeben. Die Mischung wird durch Eintauchen einer Ultraschallsonde innerhalb 1 h weitgehend gelöst (alternativ: unter Rühren 1 h auf dem Wasserbad bei 50-60 °C erwärmt) und danach schnell auf -20 °C abgekühlt. Im Eis/Kochsalz-Bad erfolgt sofort der Zusatz von 29.2 g (230 mmol) Phloroglucin und 84.2 g (230 mmol) 1-((3-Brom-3-phenylpropyl)-piperidin-Hydrobromid ($1\cdot\text{HBr}$)³. Der Ansatz wird in einem Kühlraum (0 °C) 12 h im Dunkeln unter Eis/Kochsalz-Kühlung gerührt, wobei die Temperatur auf -10 °C ansteigt. Die Aufarbeitung geschieht unmittelbar im Anschluss an die Umsetzung im Dunkeln. 65.0 g Natriumcarbonat-dihydrat werden in 1 l Wasser gelöst, mit Eis auf 2 l aufgefüllt und mit 500 ml Ether überschichtet. Hierin wird der Reaktionsansatz gegossen, geschüttelt und die etherische Phase abgetrennt. Im alkalischen Milieu verfärbt sich der Ansatz von gelbbraun zu dunkelgrün. Die wässrige Phase wird noch viermal mit 200 ml Ether extrahiert und nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Calciumchlorid der Ether bei mäßiger Temperatur i. Vak. abdestilliert. Das restliche Dimethylformamid im Rückstand der Ether-Phase wird im Kugelrohr unter Hochvak. bei Raumtemperatur entfernt, das verbliebene gelbliche Öl in trockenem Ether aufgenommen und in der Kälte trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Der weiße Niederschlag wird abgesaugt und i. Vak. über

Natriumhydroxid getrocknet. Ausbeute: 41.0 g weisses kristallines Pulver, das gemäß Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel mit basischem Fließmittel [Chloroform/Methanol/konz. Ammoniak (90+10+1)] zwei Flecke aufweist: $R_f = 0.40$ für 3-Piperidino-1-phenylpropanol (**3**)¹⁰ und $R_f = 0.70$ für **2**.

Trennung von 3 und 2: 7.0 g Hydrochlorid-Gemisch werden in 50 ml Wasser gelöst, mit konz. Ammoniak alkalisch gestellt und wiederholt mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Trocknung der Chloroform-Extrakte und Entfernung des Lösungsmittels verbleiben 4.8 g gelbliches Öl, das vorwiegend aus Nitro-Derivat **2** und Hydroxyderivat **3** besteht; es wird in 5 ml Methylenchlorid aufgenommen und auf eine Kieselgel-Säule, die in Essigester angeschlämmt ist, gegeben. Säule: Länge 180 cm, Durchmesser 3 cm, 400 g Kieselgel (0.063-0.2 mm), Elutionsmittel: Essigester. Detektion über UV-Durchflusszelle (LKB 8300 Uvicord II, Schichttiefe der Messzelle 3 mm (Volumen 0.1 ml), Wellenlänge 254 nm. Elution-Verlauf: Aufzeichnung mit 2-Kanal-Fallbügelschreiber LKB 6520, Geschwindigkeit 10 cm/h. Fraktionssammler mit Eluat-Tropfenzähler und magnetischem Ventil: Ultrorac 7000; Fraktionsgröße: 900 Tropfen; Tropfventil: Durchmesser 2 mm; Tropfgeschwindigkeit: 40 Tropfen/min. Fraktionen: Fraktion 1 - 36: Verunreinigungen (ca. 100 mg); Fraktion 39 - 150: Nitro-Verbindung **2** (3.0 g); Fraktion 160 - 220: Hydroxyverbindung **3** (1.4 g).

Nach Trennungswiederholungen Ausbeute an **2** insgesamt: 17.7 g (31%) hellgelbes Öl. - IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 3030, 1500 (Aromat), 1585, 1360 (NO_2). - MS: m/z (%) = 248 (2; M^+), 202 (3), 201 (8), 117 (4), 115 (4), 110 (4), 104 (9), 103 (3), 99 (7), 98 (100), 97 (7), 91 (5), 78 (4), 77 (3), 70 (3), 55 (5). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.37 ('s', 5H, arom. H), 5.8-5.4 ('dd', 1H, H-C- NO_2), 3.0-1.8 (m, 8H, 3 · $\text{H}_2\text{C-N}$, $\text{H}_2\text{C-H}_2\text{C-N}$), 1.8-1.0 (m, 6H, Pip 3-5- H_2).

Perchlorat: Schmp. 165 °C (Ethanol/Ether). - $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , off-resonance): $\delta = 133.8$ (s, Ph-1), 129.9 (d, Ph-4), 129.1 (d, Ph-3*), 127.7 (d, Ph-2*), 87.2 (d, C-3'), 52.3 (t, C-2, C-6, C-1'), 27.0 (t, C-2'), 22.6 (t, C-3, C-5), 21.0 (t, C-4). $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HClO}_4$ (348.8); Ber. C 48.21 H 6.06 N 8.03; Gef. C 48.19 H 6.04 N 7.80.

Dehydrierung von 1-(3-Nitro-3-phenylpropyl)piperidin (2) mit Hg(II)-EDTA

Die Lösung von 1.74 g (8 mmol) gelbem Quecksilberoxid und 3.00 g (8 mmol) Dinatriummethylen-diamin-tetraessigsäure-Dihydrat in 20 ml Wasser wird unter Durchleiten von Stickstoff auf 70-80 °C erwärmt, dann 1.00 g (4 mmol) **2** zugegeben und 60 min bei 80-90 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird vom abgeschiedenen Quecksilber und von der ausgefallenen Ethylendiamintetraessigsäure abfiltriert und der Rückstand mit Ethanol und Aceton gewaschen. Die Bestimmung des Quecksilbers erfolgt rhodanometrisch. Die wässrige Phase wird nach Entfernen des organischen Lösungsmittels i. Vak. erschöpfend mit Chloroform extrahiert. Nach Abziehen des Chloroforms beträgt die Rohausbeute 900 mg.

Der Gesamtextrakt wird in Ether aufgenommen und wiederholt mit 2 proz. Salzsäure extrahiert. Die Ether-Phase wird mit einer 5 proz. Natriumcarbonat-Lösung gegengeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Ethers resultiert die *Neutralphase*.

Der salzsaure Auszug wird unter Eiskühlung mit konz. Ammoniak alkalisieret und mit Ether erschöpfend extrahiert (*Basenphase*). Nach Trocknung der Ether-Extrakte wird unter Eiskühlung Chlorwasserstoff eingeleitet. Die ausgefallenen Hydrochloride (680 mg) werden abgesaugt und mit einer konz. Natrium-

perchlorat-Lösung in die entsprechenden Perchlorate überführt, die sich aus Ethanol/Ether umkristallisieren ließen.

1-Nitro-1-phenyl-perhydroindolizinium-perchlorat (6·HClO₄)

Die *Basenphase* aus der Dehydrierung von **2** weist in der Dünnschichtchromatographie (Kieselgel; Chloroform) zwei Flecke mit $R_f = 0.40$ und $R_f = 0.50$ aus. Wird unmittelbar nach der Trocknung der Platte eine weitere Entwicklung in der zweiten Dimension angeschlossen, so zeigt sich keine Veränderung. Besteht jedoch ein Intervall von 12 h zwischen den beiden Entwicklungen ergeben sich 4 Flecke mit paarweise gleichen R_f -Werten. Offensichtlich liegt also ein Gleichgewicht von wahrscheinlich zwei Diastereomerenpaaren vor, die eine säulenchromatographische Trennung unmöglich macht. - MS: m/z (%) = 246 (14; M^+), 200 (50), 199 (50), 172 (14), 158 (9), 156 (7), 144 (8), 143 (8), 115 (23), 103 (6), 97 (100), 91 (17), 77 (9), 69 (17), 65 (8).

Perchlorat: Weiße Kristalle. Schmp. ab 150 °C Zers. (Ethanol/Ether). - IR (KBr, cm^{-1}): 2950-2850 (NH^+), 1540, 1345 (NO_2). - 1H -NMR (DMSO- d_6): 9.6 ('s' br, 1H, *NH, aust.), 7.52 ('s', 5H, arom. H), 5.21 ('s' br, 0.28H, 8a-H [**6A**]; nach D_2O -Aust.: 'd' br), 4.45 ('d' br, 0.72H, 8a-H [**6B**]; nach D_2O -Aust.: dd), 4.0-3.0 (m, 5H, aliph. H), 2.9-2.2 (m, 2H, aliph. H, teilweise überlagert durch DMSO), 2.1-1.0 (m, 5H, aliph. H). - ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , off-resonance) vermutlich nur von Diastereomer **6B** (da **6A** wegen geringer Konzentration im Rauschpegel untergeht): $\delta = 135.1$ (s, Ph-1), 129.7 (d, Ph-4), 129.0 (d, Ph-3*), 126.6 (d, Ph-2*), 98.5 (s, C-1), 69.1 (d, C-8a), 53.9 (t, C-3*), 50.3 (t, C-5*), 35.4 (t, C-2), 25.5 (t, C-6*), 22.1 (t, C-8*), 21.5 (C-7*). $C_{14}H_{18}N_2O_2 \cdot HClO_4$ (346.8): Ber. C 48.49 H 5.52 N 8.07; Gef. C 48.54 H 5.58 N 7.96.

(1RS,8aRS)-1-Nitro-1-phenyl-octahydroindolizin-5-on (11A) und

(1RS,8aSR)-1-Nitro-1-phenyl-octahydroindolizin-5-on (11B)

Die *Neutralphase* aus der Dehydrierung von **2** besteht aus 300 mg (29%) rotbraunem Öl, das in der Dünnschichtchromatographie [Kieselgel; Fließmittel: Essigester/Ethanol (9+1)] zwei Flecke mit $R_f = 0.30$ und $R_f = 0.40$ ausweist. Dieses Neutralstoffgemisch wird säulenchromatographisch getrennt. Experimentelle Bedingungen wie bei Trennung von **2** und **3**. Aufgabe: 1.49 g rohes Neutralstoffgemisch; Elutionsmittel: Essigester/Ethanol (9+1) bis (8+2) [Gradientenelution]. Fraktion: 1 - 143: Verunreinigungen; 144 - 158: 270 mg **11A** (5.2%) weiße Kristalle; 159 - 162 leer; 163 - 180: 790 mg **11B** (15.4%) weiße Kristalle.

11A: Schmp. 118.5 °C (Ether/Petrolether 40-60 °C). - IR (KBr, cm^{-1}): 1655 (N-C=O), 1545, 1352 (NO_2). - MS: m/z (%) = 260 (1; M^+), 214 (68), 213 (100), 186 (7), 184 (7), 160 (11), 158 (10), 156 (9), 144 (18), 143 (18), 128 (4), 115 (30), 111 (36), 98 (17), 91 (18), 83 (25), 77 (14), 55 (50). - 1H -NMR ($CDCl_3$): 7.41 ('t', 3H, m/p-Ph), 7.10 ('dd', 2H, o-Ph), 4.43 (dd, 1H, 8a- H_{ax} , $^3J_{8ax,8ax} = 11$, $^3J_{8ax,8eq} = 4$), 4.14 ('dt', 1H, 3- H_{eq} , $^2J_{3eq,3ax} = 12.5$, $^3J_{3eq,2eq} = 9$, $^3J_{3eq,2ax} = 8.5$), 3.65 ('td', 1H, 3- H_{ax} , $^2J_{3ax,3eq} = 12.5$, $^3J_{3ax,2ax} = 10$, $^3J_{3ax,2eq} = 4.5$), 2.87 zentr. (m, 2H, 2- $H_{eq} + 2-H_{ax}$, $^2J_{2eq,2ax} = 14$, $^3J_{2eq,3eq} = 9$, $^3J_{2eq,3ax} = 4.5$, $^3J_{2ax,3ax} = 10$, $^3J_{2ax,3eq} = 8.5$), 2.38 ('dd', 1H, 6- H_{eq} , $^2J = 18$), 2.22 (dtd, 1H, 8- H_{eq} , $^2J_{8eq,8ax} = 13$, $^3J_{8eq,8ax} = 4$, $^3J_{8eq,7ax} = 4$, $^3J_{8eq,7eq} = 3$), 2.08 (ddd, 1H, 6- H_{ax} , $^2J_{6ax,6eq} = 18$, $^3J_{6ax,7ax} = 11.5$, $^3J_{6ax,7eq} = 6.5$), 1.79 Schwerp. (m, 2H, 7- $H_{ax} + 7_{eq}$, Kopplungen nicht bestimmbar), 0.82 (dddd,

1H, 8_{ax}, ²J_{8ax,8eq} = 13, ³J_{8ax,7ax} = 12, ³J_{8ax,8aax} = 11, ³J_{8ax,7eq} = 4). C₁₄H₁₆N₂O₃ (206.4): Ber. C 64.57 H 6.19 N 10.76; Gef. C 64.59 H 6.28 N 10.68.

11B: Schmp. 113 °C (Ether/Petrolether 40-60 °C). - IR (KBr, cm⁻¹): 1645 (N-C=O), 1540, 1357 (NO₂). - MS: m/z (%) = 260 (1; M⁺) Fragmentierung praktisch identisch mit der von **11A**. - ¹H-NMR (CDCl₃): 7.40 ('t', 3H, m/p-Ph), 7.30 ('dd', 2H, o-Ph), 4.37 (dd, 1H, 8a-H_{ax}, ³J_{8aax,8ax} = 11, ³J_{8aax,8eq} = 4), 4.07 ('dt', 1H, 3-H_{eq}, ²J_{3eq,3ax} = 11, ³J_{3eq,2eq} = 9, ³J_{3eq,2ax} = 10), 3.66 ('t', 1H, 3-H_{ax}, ²J_{3ax,3eq} = 11, ³J_{3ax,2ax} = 10, ³J_{3ax,2eq} = 2), 3.26 (ddd, 1H, 2-H_{eq}, ²J_{2eq,2ax} = 15, ³J_{2eq,3eq} = 9, ³J_{2eq,3ax} = 2), 2.58-2.41 (m, 2H, H-8_{eq} + H-6_{eq}) 2.41-2.26 (m, 2H, 6-H_{ax} + 2-H_{ax}, ²J_{2ax,2eq} = 15, ³J_{2ax,3ax} = 10, ³J_{2ax,3eq} = 10), 2.17-2.01 (m, 1H, 7-H_{eq}), 1.94-1.74 (m, 1H, 7-H_{ax}), 1.48 (dddd, 1H, 8-H_{ax}, ²J_{8ax,8eq} = 14, ³J_{8ax,7ax} = 13, ³J_{8ax,8aax} = 11, ³J_{8ax,7eq} = 3). C₁₄H₁₆N₂O₃ (206.4): Ber. C 64.57 H 6.19 N 10.76; Gef. C 64.67 H 6.31 N 10.71.

Literatur

- 1 Möhrle H., Jeandree M. (1999), Z. Naturforsch. **54b**: 1577
- 2 Takahata H., Momose T. (1993), Simple Indolizidine Alkaloids, editor Cordell G. A. The Alkaloids Vol.44, Academic Press, San Diego, p. 189
- 3 Kornblum N., Larson H. O., Blackwood R. K., Mooberry D. D., Oliveto E. P., Graham G. E., (1956), J. Am. Chem. Soc. **78**: 1497
- 4 Vetter, W. (1977), Diss. Freie Universität Berlin
- 5 Skvortsov I. M. (1979), Russ. Chem. Rev. **48**: 262
- 6 Möhrle H. (1966), Arch. Pharm. (Weinheim) **299**: 122
- 7 Hussain M., Robertson J. S., Watson T. R. (1970), Aust. J. Chem. **23**: 1057
- 8 Huitric A. C., Traeger W. F. (1962), J. Org. Chem. **27**: 1926
- 9 Bohlmann F., Schumann D. (1965), Tetrahedron Lett.: 2435
- 10 Mannich C., Lammering D. (1922), Ber. Dtsch. Chem. Ges. **55**: 3515

*Eingelangt am 7. März 2002
Angenommen am 11. April 2002*