

Cyclisierungen über Enamin-Zwischenstufen bei Amindehydrierungen

Cyclizations *via* Enamine Intermediates with Amine Dehydrogenations

H. Möhrle*, J. Mehrens

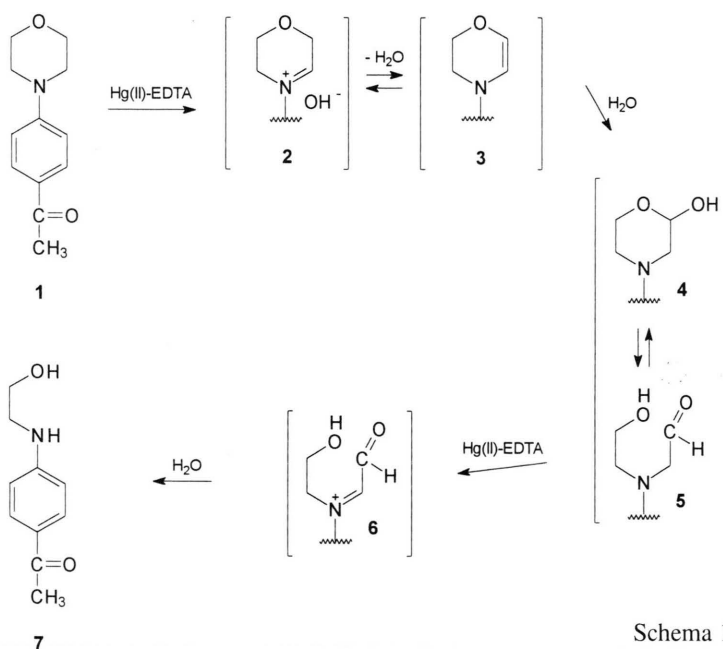
Institut für Pharmazeutische Chemie, Heinrich-Heine-Universität,
Universitätsstr. 1, D-40225 Düsseldorf

Herrn Prof. Dr. E. Breitmair zum 60. Geburtstag gewidmet

Z. Naturforsch. **54 b**, 214–224 (1999); eingegangen am 16. September 1998

Carbinolamine, Iminium Salt, Intramolecular Aminomethylation, Push Pull Effect

The mercury-edta dehydrogenation of the 4'-aminosubstituted-acetophenones **1**, **8a** and **9a** produced the ring cleaved derivatives **7**, **11a** and **12a**, while the piperidine and its derivatives **10a** - **10e** gave rise to tetracyclic compounds **16a** - **16e** and to methylenedi-enamines **19a** - **19d**, the additionally C-1-fragment in **19a** - **19d** probably coming from mercury edta. With addition of m-nitrobenzaldehyde to the mercury-edta dehydrogenation of substituted phenylpiperidines another route only generated the di-enamines **22**.



Schema 1.

Einleitung

Schon länger war bekannt [1], daß nucleophile Nachbargruppen bei der Dehydrierung cyclischer Amine häufig an der Reaktion teilhaben. Vor kurzem wurde jedoch gezeigt [2], daß *o*-substituierte Anilinderivate mit elektrophilen Nachbargruppen bei der Umsetzung mit Hg(II)-EDTA zu einer „inversen“ Cyclisierung des Carbinolamin-Intermediats fähig sind. Es erhob sich deshalb die Frage, wie

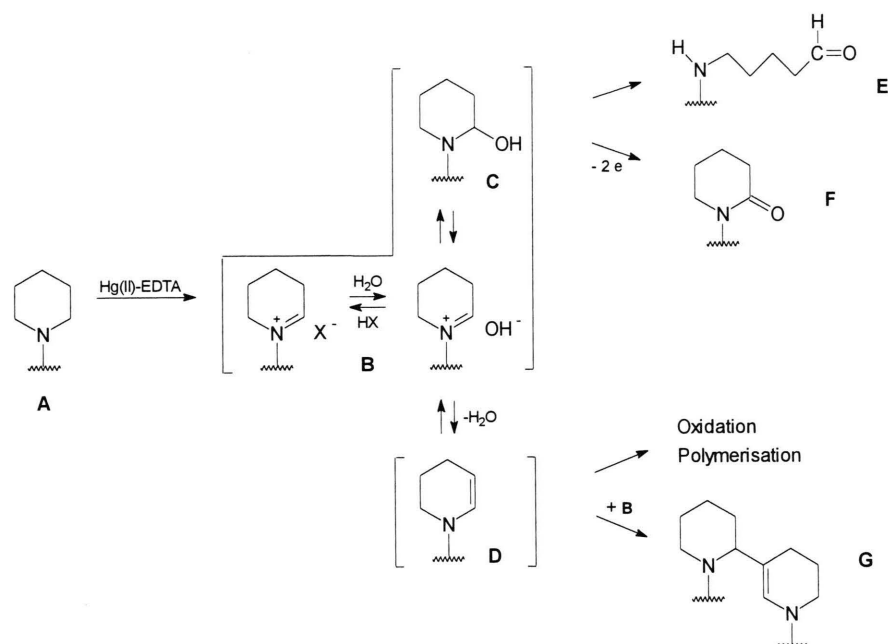
entsprechende Verbindungen reagieren würden, bei denen diese funktionellen Gruppen räumlich eine intramolekulare Reaktion nicht zulassen. Deshalb wurden gleichartig *p*-substituierte Anilinderivate in ihrem Verhalten bei der Dehydrierung untersucht.

Ergebnisse und Diskussionen

1. 4'-Morpholinoacetophenon

Beim Umsatz des *p*-Morpholino-Derivats **1** entstand bei der Dehydrierung mit Quecksilber(II)-EDTA erwartungsgemäß kein Lactam wie bei der

* Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. H. Möhrle.

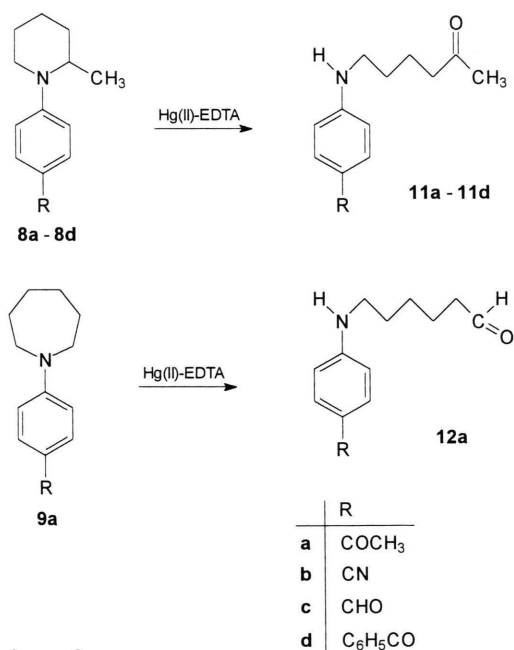


Schema 2.

o-Verbindung [2], was erneut bestätigte, daß keine Weiteroxidation eines Carbinolamins zur Oxoverbindung erfolgte. Dagegen kam es unter 4-Elektronenentzug ausschließlich zur Bildung des Ringspaltungsprodukts 7. Dies läßt sich aus der mit der Iminiumform 2 im Gleichgewicht stehenden „Enaminform“ 3 erklären. Wegen der Enolether-Struktur des Dihydrooxazins 3 entsteht bei der Wasseranlagerung das Halbacetal 4, das im Tautomerengleichgewicht mit 5 vorliegt. Dieser α -Aminoaldehyd kann erneut zur Iminiumverbindung 6 dehydriert werden [3], woraus durch Hydrolyse schließlich das Aminoethanol 7 hervorgeht.

2. Cyclische Anilinderivate mit elektronenziehender Gruppe in 4-Stellung

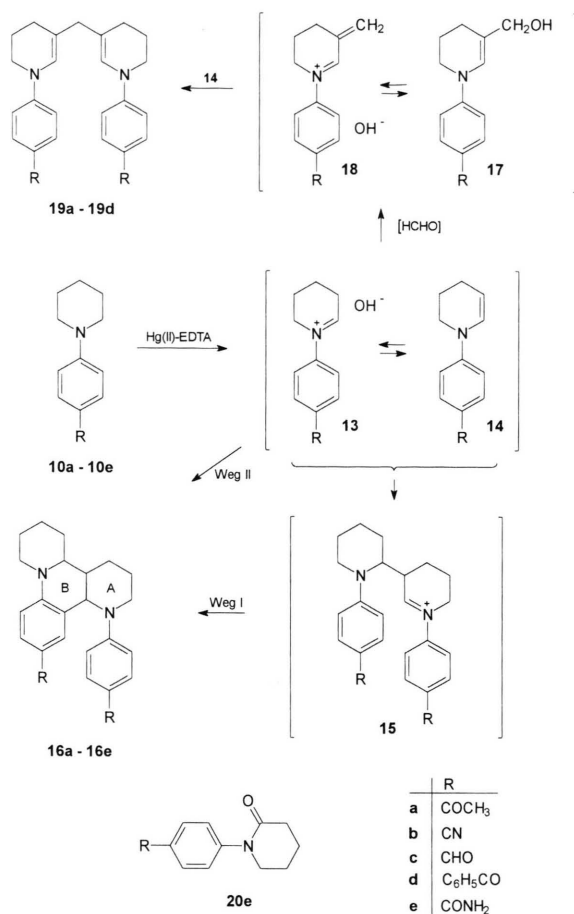
Bei der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von cyclischen Aminen A, die kein weiteres Heteroatom im Ring besitzen, wird das Produktspektrum weitgehend von der primären Stufe, die durch einen 2-Elektronenentzug entsteht, determiniert. Diese Iminiumverbindung B liegt mit dem Carbinolamin C und dem Enamin D im Gleichgewicht vor, wobei dieses durch das Substitutionsmuster von A und den pH-Wert der Reaktionslösung beeinflusst wird. Aus C resultiert entweder durch Ringöffnung die Carbonylverbindung E oder durch einen weiteren 2-Elektronenentzug das Lactam F. D ist äußerst



Schema 3.

empfindlich und liefert in Oxidations- oder Polymerisationsreaktionen häufig nicht charakterisierbare Produkte; bei sterisch günstigen Voraussetzungen können sich D und B zum Dimer G vereinigen.

Insoweit war die Reaktion der Verbindungen 8a und 9a zu den ringgeöffneten Carbonylver-



Schema 4.

bindungen **11a** und **12a** aus der Carbinolaminform **C** durchaus erklärbar und auch weitgehend unabhängig von der Art des elektronenziehenden *para*-Substituenten, wie die Dehydrierung von **8b** - **8d** zu **11b** - **11d** zeigte. Hierbei konnte bei den Pipercolinen **8a** - **8d** keine Veränderung des Produktspektrums gegenüber dem der entsprechenden *o*-Verbindungen beobachtet werden [2], weil dort das tertiäre Carbinolamin auch bei einer inversen Nachbargruppenbeteiligung zu keiner weiter dehydrierbaren Verbindung führte. Bei der Oxidation des Perhydroazepins **9a** zu **11a**, die vergleichsweise sehr langsam ablief, entstand erwartungsgemäß kein Lactam wie bei der *ortho*-Verbindung.

Dagegen reagierte das Piperidin **10a** bei der Hg(II)-EDTA-Behandlung unter merklicher Zersetzung, weshalb nach einer Stunde aufgearbeitet wurde. Danach konnte noch etwas Edukt und neben Zer-

setzungsprodukten als Hauptkomponente das Dimer **16a** in 46-proz. Ausbeute gewonnen werden. Ein ringgeöffneter Aldehyd war nicht nachweisbar. Die Quecksilberabscheidung entsprach einer Einstufendehydrierung.

Die Struktur des Dimers **16a** überraschte. Andere Dimer-Strukturen vom Typ **G** waren bereits bekannt und vorzugsweise bei Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierungen in essigsaurer Lösung beobachtet worden. Wie jedoch dort durch Reduktionsversuche gezeigt werden konnte, lag in der Reaktionslösung praktisch nur die Iminiumverbindung vor [4] vor und das Dimer vom Typ **G** entstand erst durch Erhöhung des pH-Werts bei der Aufarbeitung und stellte unter diesen Bedingungen nur ein Artefakt dar. Hieraus ging hervor, daß für diese Dimerisierung die partielle Bildung des Enamins **D** notwendig war, das beim alkalisch stellen des Gemisches vor der Extraktion gebildet wurde.

Dagegen war der pH-Wert um zwei Einheiten höher bei der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung in der modifizierten Form [5], d. h. ohne Zusatz von Essigsäure, so daß im Ansatz bereits ein Gleichgewicht der Iminium-Enamin-Spezies bestand. Dies führte direkt zum Dimer vom Typ **G** als Endprodukt.

Für die Entstehung des cyclisierten Dimers **16a**, das ebenfalls bereits im Ansatz nachgewiesen werden konnte, war **15** als Intermediat anzunehmen aber nicht zu isolieren, weil es offensichtlich sehr rasch zu **16a** weiterreagierte (Weg I). Dies ist mit dem push-pull-System in **15** zu erklären [6], wobei die elektronenreiche *ortho*-Position des phenylogenen Amids von dem Carbiminium-Ion als Nachbargruppe aminoalkyliert wird. Der „Enamin-Charakter“ des phenylogenen Systems ist deshalb zusammen mit der räumlich günstigen Nachbargruppe dafür verantwortlich, daß es hier zu einer zusätzlichen Cyclisierung kommt. Da ¹H-NMR-Untersuchungen an **16a** eine *cis*-Verknüpfung der Ringe A und B belegten, könnte grundsätzlich auch eine Diels-Alder-Reaktion mit dem Iminiumion **13** als Dien und dem Enamin **14** als Dienophil diskutiert werden (Weg II), was aber aufgrund der bisherigen Befunde bei Hg(II)-EDTA-Dehydrierungen weniger wahrscheinlich erscheint, da bislang mit dieser Methode noch nie eine direkte Cyclisierung von Enaminen zu beobachten war.

Durch Reduktion von 1-Arylpyrrolidin-2-onen und 1-Arylpiperidin-2-onen mit Lithiumaluminiumhydrid [7], oder Umsatz von 1-Arylpyrrolidinen

und 1-Arylpiperidinen mit Peroxiden [8] oder Ozon [9] konnten in geringer Ausbeute auch cyclisierte Dimere erhalten werden, die das Grundgerüst von **16a** oder eines Homologen aufwiesen.

Bei der säulenchromatographischen Auftrennung des Produktgemisches der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von **10a** wurden noch 4 mg des Methylen-di-enamins **19a** isoliert, das sich bei Tageslicht in wenigen Sekunden auf der Dünnschichtplatte rosa färbte und dessen Struktur durch vergleichende Spektroskopie ermittelt werden konnte.

Die Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von **10b** verlief unter extremer Zersetzung und Dunkelrotfärbung relativ langsam, so daß nach vier Stunden in wäßrigen Ansätzen noch Edukt nachzuweisen war. Es zeigte sich, daß ein Produkt sehr lichtempfindlich war und in rosafarbene, nicht definierbare Substanzen überging. Daher erfolgte die Oxidation und Aufarbeitung unter Lichtausschluß. Nach säulenchromatographischer Trennung wurden das Cyclodimer **16b** und das lichtempfindliche Di-enamin **19b** jeweils in 9-proz. Ausbeute isoliert. Bei **19a** und **19b** als Methylenverbindungen war überraschend der „Einbau“ einer C-1-Einheit erfolgt, wobei hierfür eine Reaktion von Formaldehyd oder einem Äquivalent angenommen werden konnte. Allgemein sind Alkylierungen von Enaminen mit Aldehyden bekannt [10], aber Versuche durch direkte Zugabe von Formaldehyd oder Paraformaldehyd zum Dehydrierungsansatz von **10b** die Ausbeute an **19b** zu erhöhen, scheiterten.

Schepers [11] hatte in einem Fall die Entstehung von *ca.* 2 Mol Formaldehyd bezogen auf ein Mol eines 1-geminal substituierten Tetrahydroisochinolinderivats bei der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung in essigsaurer Lösung beschrieben und vermutete, daß der Formaldehyd aus dem Hg(II)-EDTA entstammte. Deshalb wurde überprüft, ob durch eine Hg(II)-acetat-Dehydrierung von **10b** in essigsaurer Lösung, aber ohne EDTA, **19b** auch entsteht. Tatsächlich war jedoch hierbei **19b** nicht und **16b** nur in Spuren nachweisbar. Dies bestärkte die Vermutung, daß das Formaldehyd-Äquivalent aus dem Hg(II)-EDTA geliefert wurde.

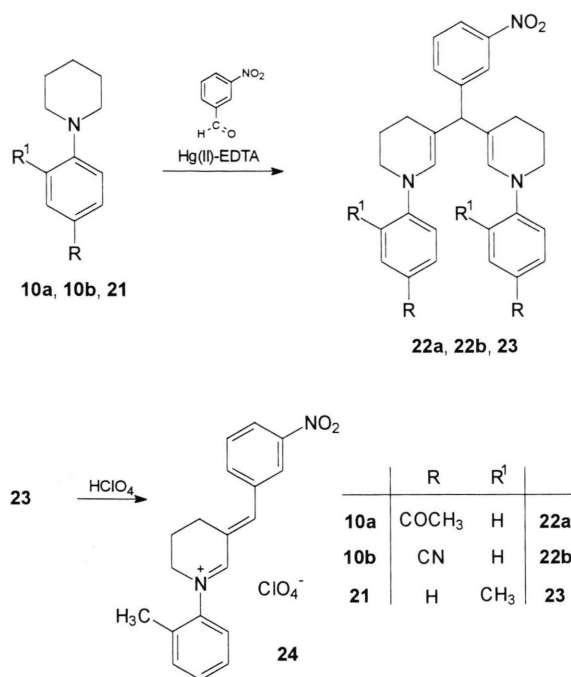
Der Versuch, das Dinatriumsalz von EDTA unter den üblichen Bedingungen mit Hg(II)-EDTA zu dehydrieren, ergab nach vier Stunden nur eine minimale Abscheidung von Quecksilber. Auch Glyoxylsäure erwies sich unter Dehydrierungsbedingungen als weitgehend stabil. Dagegen führ-

te Glyoxal zu einer spontanen Reaktion, die nach *ca.* 20 Minuten abgeschlossen war und dabei Glyoxylsäure generierte [12]. Danach schied Glyoxal als Komponente für das Kondensationsprodukt mit großer Wahrscheinlichkeit aus. Der Zusatz von Glyoxylsäure zur Dehydrierung von **10b** bewirkte sogar eine Verminderung der Ausbeute an **19b**. Damit deuteten alle Befunde indirekt auf Hg(II)-EDTA als Formaldehydäquivalent hin.

Die Dehydrierung des Formyl-Derivats **10c** ergab in ähnlichem Verhältnis wie bei **10a** das Cyclodimer **16c** und in Spuren die Methylendiverbindung **19c**. Mit dem Benzophenon **10d** verlief die Umsetzung langsamer, so daß in vergleichbarer Reaktionszeit neben einer größeren Menge an Edukt die Ausbeute des Cyclodimers **16d** etwas abfiel und **19d** nur dünn-schichtchromatographisch wahrscheinlich gemacht wurde. Aus dem Carbamoylderivat **10e** entstanden 26% Cyclisierungsprodukt **16e** aber kein Methylen-di-enamin, jedoch war zusätzlich 6% des 2-Piperidons **20e** zu isolieren, das hier offensichtlich aus der Oxidation des intermediären Carbinolamins resultierte.

Insgesamt handelt es sich bei den Cyclodimeren **16** und besonders bei den Di-enaminen **19** um außerordentlich empfindliche Substanzen, die im Falle von **16a** und **19b** analysenrein dargestellt und einwandfrei charakterisiert wurden. Durch spektroskopischen Vergleich konnten auch die Strukturen der Analogen gesichert werden. Die Carbonylverbindungen ergaben die höchsten Ausbeuten an Cyclodimeren **16**. Unter Berücksichtigung des umgesetzten Edukts korrelierten die Ausbeuten innerhalb der Carbonylderivate ungefähr mit den Hammett-Werten. Dies spricht für das push-pull System, das einerseits das Enamin „stabilisiert“ und deswegen die Polymerisation verringert und zum andern die intramolekulare Alkylierung im offenen Dimer **15** in *ortho*-Position begünstigt. Die Methylenverbindungen **19** waren dabei als Produkte quantitativ unbedeutend.

Der weitgehend induktiv wirkende Cyano-Substituent verminderte offensichtlich die push pull Qualität des Systems so, daß die Ausbeute an Cyclodimer **16b** sank, aber diese an Methylen-diverbindung **19b** deutlich anstieg. Eine Erklärung hierfür könnte die Stabilisierung der Iminiumstruktur sein, die als heteroanaloge Carbonylverbindung mit dem Aldehyd eine Aldolkondensation durchführt, wobei das entstehende Hydroxymethyl-Enamin **17** bzw.



Schema 5.

die Methyleniminiumverbindung **18** anschließend in das doppelt vinyloge Aminoal **19** übergeht.

Für eine Stabilisierung der empfindlichen Enaminstruktur in einem push pull System spricht auch die Tatsache, daß die einfachen Cycloamine 1-Phenyl-piperidin, - α -pipercolin und -perhydroazepin bei der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung alle nur Polymerisate aber keine definierten Produkte lieferten.

3. Hg(II)-EDTA-Dehydrierungen unter *m*-Nitrobenzaldehyd-Zusatz

Ein fremdes C-1-Fragment, das während der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung gebildet wurde, hatte als Verknüpfungsglied fungiert und die Methylen-di-enamine **19** hervorgebracht. Deshalb sollte untersucht werden, ob der gemeinsame Einsatz eines stark aktivierten Aldehyds zusammen mit dem Dehydrierungssubstrat die Zwischenstufen der Oxidation abfangen und auch die Gleichgewichte im Reaktionsgeschehen beeinflussen kann.

Zu diesem Zweck wurde *m*-Nitrobenzaldehyd ausgewählt, der bei der Reaktionstemperatur der Dehydrierung zumindest teilweise gelöst sonst aber geschmolzen vorlag. Aus Vorversuchen ging hervor, daß das Dehydrierungsreagens *m*-Nitrobenzal-

dehyd teilweise oxidierte und deshalb im Ansatz ein Überschuß und gleichzeitig die Durchführung eines Blindversuchs notwendig war.

Unter diesen Bedingungen entstanden aus **10a**, **10b** und *o*-Tolylpiperidin (**21**) bei der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung die Kondensationsprodukte **22a**, **22b** und **23** in Ausbeuten von 27 - 49%. Aus den Derivaten mußte geschlossen werden, daß die Primärstufe der Dehydrierung abgefangen wurde, wobei sicher die Enamin-Form beteiligt war. Ob die Produkte aber nur aus zwei Enaminen resultieren, von denen die eine Spezies mit dem Aldehyd das vinyloge Carbinolamin bildet, das mit einem weiteren Molekül des Enamins unter Kondensation reagiert, kann nicht entschieden werden. Der andere Weg des Umsatzes der Iminiumform zur Eniminium-Spezies (analog **18**) mit anschließender Enamin-Addition (entsprechend vinylog zur Entstehung von **15**) ist mindestens ebenso wahrscheinlich. Da beide Formen, Enamin und Iminiumstufe, miteinander im Gleichgewicht stehen, ist dies aber auch unerheblich.

Andererseits griff der zugesetzte Aldehyd in diese Gleichgewichte der ersten Dehydrierungsstufe nachhaltig ein, wie aus der erheblichen Steigerung der Ausbeute bei den Kondensationsprodukten **22** und **23** aber auch an dem völligen Ausbleiben der cyclischen Dimerverbindungen analog **16** und der Methylenverbindungen **19** abgelesen werden konnte.

Die Kondensationsprodukte **22** und **23** waren photolabil und bildeten dabei rosa bis violette Zersetzungsprodukte, weshalb unter Lichtausschluß gearbeitet werden mußte.

Exemplarisch wurde die *o*-Tolyl-Verbindung **23** ins Perchlorat überführt, wobei erwartungsgemäß das vinyloge Aminoal gespalten wurde und hieraus das Salz **24** entstand.

Insgesamt gelang es, die Enamin-Zwischenstufe bei der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von substituierten cyclischen Anilinderivaten nachzuweisen, durch Überführung in tetracyclische 1,6-Naphthyridinderivate und – bei gleichzeitigem Zusatz von *m*-Nitrobenzaldehyd – durch Herstellung der Di-enamine vom Typ doppelt vinyloger Aminoale.

Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Linström-Block. – CHN-Analysen: Analysator 2400 Perkin-Elmer. – IR: Perkin-Elmer 177, Perkin-Elmer FT 1600. – MS: Finnigan 3500,

Ionisierungsenergie 70 eV. – ^1H - und ^{13}C -NMR: Varian FT-80A, Varian VXR 300, Bruker AM 300 (TMS interner Standard; δ -Skala in ppm; J -Werte in Hz). – DC: Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck); Fließmittel: *n*-Butanol/Eisessig/Wasser (70+15+15); Detektion: a) UV-Löschung bei 254 nm; b) Besprühen mit 1-proz. ethanolischer Resorcinlösung, trocknen und nachsprühen mit konz. Schwefelsäure. – SC: „Aluminiumoxid“ (Aluminiumoxid, neutral, aktiviert, Korngröße 150); „Kieselgel“ (Kieselgel 60 Merck, Korngröße 0.04 - 0.063 mm). – Weiter exp. Angaben, insbesondere spektroskopische Daten vgl. Lit. [12].

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 4'-(2-Morpholinoacetophenon (1)

Nach AV 1 [13]: 1.00 g (4.88 mmol) **1**; 2.5 h. Hg-Abscheidung: 1.00 g (102% bez. auf 2 Ox.-Äq.). SC: 638 mg (64%) **1**; 179 mg (21%) **7** (Kieselgel, Länge 25 cm, Durchmesser 2 cm, Chloroform).

4'-(2-Hydroxyethylamino)acetophenon (**7**): Hellbraune Nadeln aus Toluol/Petrolether 40/60 °C, Schmp. 103 - 105 °C (Lit. [14] 105 - 107 °C).

4'-(2-Methylpiperidino)acetophenon (8a)

Aus 4.14 g (30 mmol) 4-Fluoracetophenon und 14.85 g (150 mmol) 2-Methylpiperidin nach AV 2 [13]; 76 h. SC: (Aluminiumoxid, Länge 3 cm, Durchmesser 2 cm, Chloroform). Ausb. 1.25 g (19%). Gelbe Plättchen aus Toluol/Petrolether 40/60 °C. Schmp. 67 - 69 °C. – IR (KBr): 2980; 2940; 2870; 2830; 1660; 1595 cm^{-1} . – MS (60 °C): $m/z(\%) = 217$ (20; M⁺); 202 (100); 174 (5); 146 (16); 132 (5); 91 (5); 77 (6). – ^1H -NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.85 ('d', 2H, 2'-H + 6'-H, $J' = 9.1$); 6.82 ('d', 2H, 3'-H + 5'-H, $J' = 9.1$); 4.40 - 4.05 (m, 1H, 2''-H); 3.75 - 3.45 ('d', 1H, 6''-H_{eq}, $^2J = 12.3$); 3.15 - 2.80 (m, 1H, 6''-H_{ax}); 2.50 (s, 3H, CO-CH₃); 1.84 - 1.50 (m, 6H, 3''-5''-H₂); 1.12 (d, 3H, Pip-CH₃, $^3J = 6.8$). Bei Einstrahlung mit Frequenz von 2''-H: 1.12 (s, 3H, Pip-CH₃). Bei Einstrahlung mit Frequenz von Pip-CH₃: 4.40 - 4.05 Veränderung der Signalform von (m, 1H, 2''-H).

C₁₄H₁₉NO (217.3)

Ber. C 77.38 H 8.81 N 6.45%,

Gef. C 77.49 H 8.71 N 6.44%.

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 4'-(2-Methylpiperidino)acetophenon (8a)

Nach AV 1 [13]: 1.00 g (4.61 mmol) **8a**; 1 h. Hg-Abscheidung: 0.80 g (87% bez. auf 2 Ox.-Äq.). SC: 160 mg (16%) **8a**; 614 mg (57%) **11a** (Kieselgel, Länge 30 cm, Durchmesser 2 cm, Chloroform).

4'-(5-Oxohexylamino)acetophenon (**11a**): Gelborange Kristalle aus Toluol/Petrolether 40/60 °C. Schmp. 104 - 106 °C. – IR (KBr): 3360; 2950; 2930; 2870; 1715; 1645; 1595; 1575 cm^{-1} . – MS (100 °C): $m/z(\%) = 233$ (12; M⁺); 215 (13); 148 (100); 105 (10); 91(9); 77 (8). – ^1H -NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.82 ('d', 2H, 2'-H + 6'-H, $J' = 8.9$); 6.54 ('d', 2H, 3'-H + 5'-H, $J' = 8.9$); 4.35 - 4.15 (m, 1H, NH, aust.); 3.27 - 3.11 (m, 2H, 1H₂); 2.58 - 2.42 (m, 2H, 4''-H₂); 2.49 (s, 3H, CH₃, Acetophenon); 2.15 (s, 3H, CH₃, aliph. Keton); 1.74 - 1.57 (m, 4H, 2''-3''-H₂).

C₁₄H₁₉NO₂ (233.3)

Ber. C 72.07 H 8.21 N 6.00%,

Gef. C 71.89 H 8.19 N 6.07%.

4-(2-Methylpiperidino)benzonitril (8b)

Aus 3.63 g (30 mmol) 4-Fluorbenzonitril und 5.94 g 2-Methylpiperidin nach AV 2 [13]; 56 h. SC: **8b** fiel analysenrein an (Aluminiumoxid, Länge 8 cm, Durchmesser 2 cm, Ether). Ausb. 2.53 g (42%). Weiße Kristalle. Schmp. 34 - 36 °C. – IR (KBr): 2940; 2850; 2210; 1600 cm^{-1} . – MS (60 °C): $m/z(\%) = 200$ (12; M⁺); 185 (100); 157 (16); 129 (48); 102 (49); 75 (6). – ^1H -NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.45 ('d', 2H, 2-H + 6-H, $J' = 9.2$); 6.80 ('d', 1H, 3-H + 5-H, $J' = 9.2$); 4.35 - 4.05 (m, 1H, 2''-H); 3.55 ('d', 1H, 6''-H_{eq}, $^2J = 12.2$); 3.15 - 2.75 (m, 1H, 6''-H_{ax}); 1.90 - 1.45 (m, 6H, 3''-5''-H₂); 1.11 (d, 3H, CH₃, $^3J = 6.8$). Bei Einstrahlung mit Frequenz von 2''-H: 1.11 (s, 3H, CH₃). Bei Einstrahlung mit Frequenz von CH₃: 4.35 - 4.05 Veränderung der Signalform von (m, 1H, 2''-H).

C₁₃H₁₆N₂ (200.3)

Ber. C 77.96 H 8.05 N 13.99%,

Gef. C 78.16 H 8.12 N 13.87%.

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 4-(2-Methylpiperidino)benzonitril (8b)

Nach AV 1 [13]: 1.00 g (5.0 mmol) **8b**; 4 h. Hg-Abscheidung: 2.78 g (277% bez. auf 2 Ox.-Äq.). SC: 93 mg (9%) **8b**; 654 mg (61%) **11b** (Kieselgel, Länge 40 cm, Durchmesser 3 cm, Chloroform).

4-(5-Oxohexylamino)benzonitril (**11b**): Hellbeige Kristalle. Schmp. 77 - 79 °C (Isopropanol). – IR (KBr): 3370; 2940; 2860; 2200; 1705; 1605; 1575 cm^{-1} . – MS (90 °C): $m/z(\%) = 216$ (6; M⁺); 131 (100); 102 (17); 77 (5). – ^1H -NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 7.43 ('d', 2H, 2-H + 6-H, $J' = 8.8$); 6.61 ('d', 2H, 3-H + 5-H, $J' = 8.8$); 6.70 - 6.45 (m, 1H, NH, aust.); 3.05 ('dt', 2H, 1''-H₂, $^3J_{\text{CHNH}} = 5.5$; nach Aust. t); 2.55 - 2.35 (m, 2H, 4''-H₂); 2.07 (s, 3H, CH₃); 1.60 - 1.40 (m, 4H, 2''-3''-H₂).

C₁₃H₁₆N₂O (216.3)

Ber. C 72.19 H 7.46 N 12.95%,

Gef. C 72.36 H 7.24 N 13.01%.

1-(4-Formylphenyl)-2-methylpiperidiniumperchlorat (8c · HClO₄)

Aus 3.72 g (30 mmol) 4-Fluorbenzaldehyd und 4.46 g (45 mmol) 2-Methylpiperidin nach AV 2 [13]; 24 h. Nach sc-Reinigung (Kieselgel, Länge 6 cm, Durchmesser 2 cm, Chloroform) wurde der Rückstand in Ethanol gelöst, mit 70-proz. Perchlorsäure bis zur sauren Reaktion versetzt und mit Ether das Perchlorat gefällt. Ausb. 3.89 g (43%). Weiße Kristalle aus Ethanol/Ether. Schmp. 141 - 143 °C. – IR (KBr): 3050; 2950; 2870; 2600; 1705; 1610 cm⁻¹. – MS (150 °C): *m/z*(%) = 203 (13; M⁺); 188 (100); 160 (14); 91 (10); 77 (41). – ¹H-NMR der Base (CDCl₃): δ (ppm) = 9.73 (s, 1H, CHO); 7.73 ('d', 2H, 2'-H + 6'-H, 'J' = 9.0); 6.87 ('d', 2H, 3'-H + 5'-H, 'J' = 9.0); 4.45 - 4.10 (m, 1H, 2-H); 3.65 ('d', 1H, 6-H_{eq}, ²J = 12.5); 3.25 - 2.85 (m, 1H, 6-H_{ax}); 1.95 - 1.55 (m, 6H, 3-5-H₂); 1.16 (d, 3H, CH₃, ³J = 6.9). Bei Einstrahlung mit Frequenz von 2-H: 1.16 (s, 3H, CH₃). Bei Einstrahlung mit Frequenz von CH₃: 4.45-4.10 Veränderung der Signalform von (m, 1H, 2-H).

C₁₃H₁₇NO · HClO₄ (303.7)

Ber. C 51.41 H 5.97 N 4.61%,
Gef. C 51.14 H 5.95 N 4.71%.

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 4-(2-Methylpiperidino)-benzaldehyd (8c)

Nach AV 1 [13]: 1.00 (4.93 mmol) **8c**; 2 h. Hg-Abscheidung: 0.98 g (100% bez. auf 2 Ox.-Äq.). SC: 820 mg (76%) **11c** fiel analysenrein an (Kieselgel, Länge 8 cm, Durchmesser 2 cm, Chloroform).

4-(5-Oxohexylamino)benzaldehyd (11c): Gelbes Pulver. Schmp. 79 - 81 °C. – IR (KBr): 3380; 2950; 2870; 2850; 1715; 1665; 1595 cm⁻¹. – MS (100 °C): *m/z*(%) = 219 (9; M⁺); 201 (3); 134 (100); 105 (6); 77 (20). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 9.71 (s, 1H, CHO); 7.69 ('d', 2H, 2-H + 6-H, 'J' = 8.7); 6.60 ('d', 2H, 3-H + 5-H, 'J' = 8.7); 4.55 - 4.35 (m, 1H, NH, aust.); 3.35 - 3.05 (m, 2H, 1'-H₂); 2.60 - 2.40 (m, 2H, 4'-H₂); 2.15 (s, 3H, CH₃); 1.80 - 1.55 (m, 4H, 2'-3'-H₂).

C₁₃H₁₇NO₂ (219.3)

Ber. C 71.21 H 7.81 N 6.39%,
Gef. C 71.14 H 7.87 N 6.36%.

1-(4-Benzoylphenyl)-2-methylpiperidiniumperchlorat (8d · HClO₄)

Aus 6.00 g (30 mmol) 4-Fluorbenzophenon und 5.94 g (60 mmol) 2-Methylpiperidin nach AV 2 [13]; 24 h. SC: (Aluminiumoxid, Länge 6 cm, Durchmesser 2 cm, Ether); aus der etherischen Lösung wurde mit 70-proz. Perchlorsäure gesättigtem Ether das Perchlorat **8d** · HClO₄ erhalten. Ausb. 3.82 g (34%). Hellgelbe Kristalle aus Ethanol/Diisopropylether. Schmp. 83 - 85 °C. – IR (KBr):

2700; 1650; 1605; 1575 cm⁻¹. – MS (150 °C): *m/z*(%) = 279 (8; M⁺); 264 (61); 208 (12); 146 (34); 105 (100); 77 (86). – ¹H-NMR der Base (CDCl₃): δ (ppm) = 7.78 ('d', 2H, 3'-H + 5'-H, 'J' = 9.1); 7.80 - 7.30 (m, 5H, C₆H₅); 6.84 ('d', 2H, 2'-H + 6'-H, 'J' = 9.1); 4.40 - 4.05 (m, 1H, 2-H); 3.60 ('d', 1H, 6-H_{eq}, ²J = 12.5); 3.20 - 2.80 (m, 1H, 6-H_{ax}); 1.90 - 1.45 (m, 6H, 3-5-H₂); 1.14 (d, 3H, CH₃, ³J = 6.8). Bei Einstrahlung mit Frequenz von 2-H: 1.14 (s, 3H, CH₃). Bei Einstrahlung mit Frequenz von CH₃: 4.40 - 4.05 Veränderung der Signalform von (m, 1H, 2-H).

C₁₉H₂₁NO · HClO₄ (379.8)

Ber. C 60.08 H 5.57 N 3.69%,
Gef. C 59.93 H 5.84 N 3.57%.

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 4-(2-Methylpiperidino)-benzophenon (8d)

Nach AV 1 [13]: 1.00 g (3.58 mmol) **8d** in 40 ml Wasser/Ethanol (1+1); 4 h. Hg-Abscheidung: 1.00 g (137% bez. auf 2 Ox.-Äq.). SC: 29 mg (3%) **8d**; 375 mg (35%) **11d** (Kieselgel, Länge 10 cm, Durchmesser 2 cm, Chloroform).

4-(5-Oxohexylamino)benzophenon (11d): Gelbliches Öl; wurde nach Lösung in Ethanol mit 70-proz. Perchlorsäure in 74-proz. Ausbeute überführt in

1-(4-Benzoylphenyl)-2-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-pyridinium-perchlorat: Weiße Kristalle. Schmp. 163 - 166 °C (Ethanol). – IR (KBr): 3100; 3060; 2950; 2880; 1660; 1650; 1605; 1595 cm⁻¹. – MS (195 °C): *m/z*(%) = 278 (1; M⁺); 277 (6); 276 (6); 262 (3); 105 (100); 77 (56). – ¹H-NMR (CD₃CN): δ (ppm) = 8.03 - 7.40 (m, 9H, arom.); 4.10 - 3.85 (m, 2H, 6-H₂); 3.15 - 2.90 (m, 2H, 3-H₂); 2.21 ('t', 3H, CH₃, ⁵J = 1.4); 2.25 - 1.95 (m, 4H, 4-5-H₂).

C₁₉H₂₀NO⁺ ClO₄⁻ (377.8)

Ber. C 60.40 H 5.34 N 3.71%,
Gef. C 60.24 H 5.39 N 3.70%.

4'-(Perhydroazepin-1-yl)acetophenon (9a)

Aus 4.14 g (30 mmol) 4-Fluoracetophenon und 5.94 g (60 mmol) Hexamethylenimin nach AV 2 [13]; 7 h. Ausb. 4.51 g (69%). Hellgelbe Plättchen aus Petrolether 40/60 °C. Schmp. 45 - 47 °C. – IR (KBr): 2930; 2850; 1655; 1595 cm⁻¹. – MS (60 °C): *m/z*(%) = 217 (100; M⁺); 202 (61); 188 (67); 174 (61); 132 (54); 91 (18); 77 (31). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.84 ('d', 2H, 2'-H + 6'-H, 'J' = 9.1); 6.65 ('d', 2H, 3'-H + 5'-H, 'J' = 9.1); 3.59 - 3.44 (m, 4H, 2''-H₂ + 7''-H₂); 2.48 (s, 3H, CH₃); 1.90 - 1.45 (m, 8H, 3''-6''-H₂).

C₁₄H₁₉NO (217.3)

Ber. C 77.38 H 8.81 N 6.45%,
Gef. C 77.59 H 8.67 N 6.37%.

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 4'-(Perhydroazepin-1-yl)acetophenon (9a)

Nach AV 1 [13]: 1.00 g (4.61 mmol) **9a** in 40 ml Wasser/Ethanol (1+1); 5 h. Hg-Abscheidung: 0.49 g (53% bez. auf 2 Ox.-Äq.). SC: 721 mg (72%) **9a**; 81 mg (8%) **12a** (Kieselgel, Länge 25 cm, Durchmesser 2 cm, Chloroform).

6-(4-Acetylphenylamino)hexanal (**12a**): Gelbliches Öl; wurde mit Dianilinoethan [15] in 79-proz. Ausbeute überführt in

4'-[5-(1,3-Diphenyl-2-imidazolidinyl)pentylamino]acetophenon: Weiße Kristalle. Schmp. 128 - 130 °C. – IR (KBr): 3310; 3030; 1655; 1600 cm⁻¹. – MS (130 °C): *m/z*(%) = 223 (10); 119 (34); 104 (15); 91 (100); 77 (45). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.78 ('d', 2H, 2'-H + 6'-H, 'J' = 8.8); 7.37 - 7.05 (m, 4H, 2-Ph 3/5-H); 6.84 - 6.58 (m, 6H, 2-Ph 2/4/6-H); 6.44 (d, 2H, 3'-H + 5'-H, 'J' = 8.8); 5.42 ('t', 1H, N-CH-N, ³J = 3.3); 4.10 - 3.90 (m, 1H, NH, aust.); 3.75 - 3.48 (m, 4H, N-CH₂-CH₂-N); 3.10 - 2.90 (m, 2H, 1''-H₂); 2.47 (s, 3H, CH₃); 2.10 - 1.75 (m, 2H, 5''-H₂); 1.70 - 1.10 (m, 6H, 2''-4''-H₂).

C₂₈H₃₃N₃O (426.6)

Ber. C 78.65 H 7.78 N 9.83%,

Gef. C 78.86 H 7.70 N 9.92%.

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 4'-Piperidinoacetophenon (10a)

Nach AV 1 [13]: 1.00 g (4.93 mmol) **10a**; 1 h. Dehydrierung und Aufarbeitung unter Lichtausschluß! Hg-Abscheidung: 0.93 g (94% bez. auf 2 Ox.-Äq.). SC: 138 mg (14%) **10a**; 460 mg (46%) **16a**; 4 mg (0.4%) **19a** (Kieselgel, Länge 55 cm, Durchmesser 3 cm, Chloroform).

4'-(12-Acetyl-1,3,4,4a,4b,5,6,7,8,13b-decahydro-2H-benzo[h]pyrido[2.1-f][1.6]naphthyridin-1-yl)-

acetophenon (**16a**): Hellbeiges Pulver aus Toluol/Petrolether 40/60 °C. Schmp. 157 - 159 °C. – IR (KBr): 3050; 2930; 2855; 1660; 1590 cm⁻¹. – MS (150 °C): *m/z*(%) = 402 (2; M⁺); 373 (0.1); 226 (100); 148 (6); 43 (21); Strukturen der Fragmente [12]. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.89 (dd, 2H, 2'-H + 6'-H, ³J = 7.3, ⁴J = 1.9); 7.78 (dd, 1H, 11''-H, ³J = 8.8, ⁴J = 2.2); 7.61 - 7.60 (m, 1H, 13''-H); 6.93 (dd, 2H, 3'-H + 5'-H, ³J = 7.3, ⁴J = 1.9); 6.75 (d, 1H, 10''-H, ³J = 8.8); 5.18 (d, 1H, 13b''-H, ³J = 5.1); 4.13 ('d', 1H, 8''-H_{eq}?, ²J = 13.9); 3.80 ('d', 1H, 2''-H_{eq}?, ²J = 13.4); 3.14 - 2.92 (m, 3H, 2''-H_{ax}, 8''-H_{ax}, 4b''-H); 2.52/2.34 (2s, 2-3H, 2-CH₃); 2.02 - 1.39 (m, 11H, 3''-7''-H₂ + 4a''-H). – ¹³C-NMR (CDCl₃, DEPT): δ (ppm) = 196.14/196.07 (CO); 154.41 (C-4'); 148.75 (C-9a''); 130.92 (C-2' + C-6'); 129.53 (C-13''); 128.35 (C-11''); 126.78 (C-1'); 125.94 (C-12''); 118.93 (C-13a''); 112.56 (C-3' + C-5'); 110.83 (C-10''); 63.16 (C-13b''); 53.12 (C-4b''); 48.74 (C-8''); 41.85 (C-2''); 38.04 (C-4a'');

26.02/25.86 (CH₃); 31.88 / 26.46 / 25.41 / 24.83 / 24.73 (C-3''-7'').

C₂₆H₃₀N₂O₂ (402.5)

Ber. C 77.58 H 7.51 N 6.96%,

Gef. C 77.53 H 7.52 N 6.76%.

4',4''-[3,3'-Methylendi(1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridyl)]-diacetophenon (**19a**): Rosafarbenes Pulver. – IR (KBr): 2920; 2850; 1650; 1595 cm⁻¹. – MS (120 °C): *m/z*(%) = 414 (32; M⁺); 413 (14); 214 (56); 213 (100); 207 (21); 200 (29); 148 (38); 146 (33); 119 (21); 91 (41); 77 (39); Strukturen der Fragmente [12]. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.88 ('d', 4H, 2-[2-H + 6-H, arom.], 'J' = 9.0); 6.85 ('d', 4H, 2-[3-H + 5-H, arom.], 'J' = 9.0); 6.52 (s, 2H, 2-2-H, Pip); 3.57 - 3.40 (m, 4H, 2-6-H₂, Pip); 2.78 (s, 2H, Brücken-CH₂); 2.52 (s, 6H, 2-CH₃); 2.05 - 1.90 (m, 8H, 2-[4-H₂ + 5-H₂, Pip]).

C₂₇H₃₀N₂O₂ (414.5).

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 4-Piperidinobenzonitril (10b)

Nach AV 1 [13]: 1.00 g (5.38 mmol) **10b** [16]; 4 h. Dehydrierung und Aufarbeitung unter Lichtausschluß! Hg-Abscheidung: 2.00 g (186% bez. auf 2 Ox.-Äq.). SC: 185 mg (19%) **10b**; 94 mg (9%) **16b**; 90 mg (9%) **19b** (Kieselgel, Länge 50 cm, Durchmesser 3 cm, Chloroform).

4-(12-Cyan-1,3,4,4a,4b,5,6,7,8,13b-decahydro-2H-benzo[h]-pyrido[2.1-f][1.6]naphthyridin-1-yl)benzonitril (**16b**): Hellbeiges Pulver. Schmp. 110 - 115 °C. – IR (KBr): 2930; 2850; 2210; 1600 cm⁻¹. – MS (180 °C): *m/z*(%) = 368 (6; M⁺); 339 (0.2); 209 (100); 131 (13); 102 (9); Strukturen der Fragmente [12]. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.60 - 7.08 (m, 4H, 2-H, 6-H, 11'-H, 13'-H); 6.95 - 6.60 (m, 3H, 3-H, 5-H, 10'-H); 5.03 (d, 1H, 13b'-H, ³J = 5.1); 4.20 - 3.55 (m, 2H, 2'-H_{eq}, 8'-H_{eq}); 3.25 - 2.75 (m, 3H, 2'-H_{ax}, 4b'-H_{ax}, 8'-H_{ax}); 2.15 - 1.20 (m, 11H, 3'-7'-H₂ + 4a'-H).

C₂₄H₂₄N₄ (368.5).

4,4'-[3,3'-Methylendi(1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridyl)]-dibenzonitril (**19b**): Hellrosa Kristalle. Schmp. 199 - 201 °C (Isopropanol). – IR (KBr): 2960; 2930; 2890; 2870; 2210; 1655; 1590 cm⁻¹. – MS (220 °C): *m/z*(%) = 380* (31; M⁺); 379 (12); 197 (40); 196* (100); 190 (37); 183 (14); 131 (26); 129* (50); 102* (67); 91 (14); 77 (14); *Hochauflösungen; Strukturen der Fragmente [12]. DCI-MS (NH₃): *m/z*(%) = 398 ([M+NH₄]⁺); 381 ([M+H]⁺). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.48 ('d', 4H, 2-[2-H + 6-H, arom.], 'J' = 9.1); 6.85 ('d', 4H, 2-[3-H + 5-H, arom.], 'J' = 9.1); 6.47 (s, 2H, 2-2-H, Pip); 3.48 ('t', 4H, 2-6-H₂, Pip, 'J' = 5.5); 2.78 (s, 2H, Brücken-CH₂); 2.05-1.95 (m, 8H,

2·[4-H₂ + 5-H₂, Pip]). – ¹³C-NMR (CDCl₃; aus 2 Messungen: Waltz-Entkopplung und gated decoupling): δ (ppm) = 148.82 (t, ²J = 9; 2-C-4); 133.42 (dd, ¹J = 163, ²J = 7; 2·[C-2 + C-6]); 123.50 (d, ¹J = 170; 2-C-2'); 120.18 (t, ³J = 5; 2-CN); 115.62 (s; 2-C-3'); 113.38 (dd, ¹J = 149, ²J = 5; 2·[C-3 + C-5]); 99.79 (t, ²J = 9; 2-C-1); 44.50 (t, ¹J = 138; 2-C-6'); 41.76 (t, ¹J = 126; Brücken-CH₂); 24.33 (t, ¹J = 130; 2-C-4'); 22.44 (t, ¹J = 130; 2-C-5'). ¹³C, ¹H-COSY- und ¹³C, ¹H-COLOC-Korrelationen bestätigen die Zuordnungen.

C₂₅H₂₄N₄ (380.5)

Ber. C 78.92 H 6.36 N 14.72%,

Gef. C 78.87 H 6.28 N 14.82%.

Hg(II)-EDTA-Dehydrierungen von 4-Piperidinobenzonitril (10b) unter alternativem Zusatz von Formaldehyd, Paraformaldehyd und Essigsäure

Nach AV 1 [13] wurde **10b** dehydriert mit a) zusätzlich 0.4 ml 35-proz. Formaldehydlösung bei Edukt-Zugabe und anschließend in 15 min Abständen jeweils 0.1 ml 35-proz. Formaldehydlösung; b) zusätzlich 0.35 g Paraformaldehyd; c) 40 ml 5-proz. Essigsäure anstelle von Wasser (Ansatz: ~ pH 4). – Die Aufarbeitung der Reaktionsansätze ergab jeweils keine signifikante Änderung der Ausbeute an **19b**.

Hg(II)-acetat-Dehydrierung von 4-Piperidinobenzonitril (10b)

Nach [4] modifiziert: 1.00 g (5.38 mmol) **10b**; 13.7 g (43.1 mmol) Hg(II)-acetat, 40 ml 5-proz. Essigsäure, 4 h. Hg(I)-acetat-Abscheidung: 2.66 g (10.28 mmol bzw. 96% bez. auf 2 Ox.-Äq.). Der Chloroformextrakt zeigte im DC kein **19b**.

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von und mit Glyoxylsäure

a) 0.50 g (6.76 mmol) Glyoxylsäure wurde nach AV 1 [13] 4 h umgesetzt. Hg-Abscheidung: 246 mg (18% bez. auf 2 Ox.-Äq.).

b) Nach AV 1 [13]: 1.00 g (5.38 mmol) **10b** wurde mit zusätzlich 0.4 g (5.4 mmol) Glyoxylsäure umgesetzt. Hg-Abscheidung: 1.98 g (183% bez. auf 2 Ox.-Äq.). SC: 282 mg (28%) **10b**; 13 mg (1%) **19b** (Kieselgel, Länge 40 cm, Durchmesser 3 cm, Chloroform).

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von Glyoxal

Nach AV 1 [13]: 0.50 g (2.43 mmol) Glyoxal (trimer, Dihydrat); 1 h. Hg-Abscheidung: 1.49 g (102% bez. auf 2 Ox.-Äq.). Nachweis der Glyoxylsäure im Ansatz: α

Nach Lit [17]: Blaufärbung; β) DC: R_f = 0.31; a) UV-Löschung; b) gelbbraun. [Glyoxal: R_f = 0.72; a) keine UV-Löschung; b) hellblau].

Dinatriumethylendiamintetraacetat-Dihydrat als Dehydrierungssubstrat

Nach AV 1 [13] wurde 1.00 g (2.69 mmol) Na₂EDTA·2H₂O 4 h umgesetzt. Hg-Abscheidung: 60 mg (11% bez. auf 2 Ox.-Äq.).

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 4-Piperidino-benzaldehyd (10c)

Nach AV 1 [13]: 1.00 g (5.29 mmol) **10c** [16]; 1 h. Dehydrierung und Aufarbeitung unter Lichtausschluß! Hg-Abscheidung: 1.30 g (123% bez. auf 2 Ox.-Äq.). SC: 107 mg (10%) **10c**; 415 mg (42%) **16c**; 1.2 mg (1%) **19c** (Kieselgel, Länge 60 cm, Durchmesser 3 cm, Chloroform).

4-(12-Formyl-1,3,4,4a,4b,5,6,7,8,13b-decahydro-2H-benzo[h]pyrido[2,1-f][1,6]naphthyridin-1-yl)benzaldehyd (**16c**): Hellgelbes Pulver. Schmp. 85 - 87 °C. – IR (KBr): 2930; 2860; 2720; 1670; 1595 cm⁻¹. – MS (250 °C): m/z(%) = 374 (4; M⁺); 212 (100); 134 (80); 105 (17); 91 (21); 77 (47); Strukturen der Fragmente [12]. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 9.76 (s, 1H, CHO); 9.61 (s, 1H, CHO); 7.80 - 7.35 (m, 4H, 2-H, 6-H, 11'-H, 13'-H); 7.05 - 6.65 (m, 3H, 3-H, 5-H, 10'-H); 5.19 (d, 1H, 13b'-H, ³J = 4.5); 4.35 - 2.70 (m, 5H, 2'-H₂, 4b'-H, 8-H₂); 2.20 - 1.35 (m, 11H, 3'-7'-H₂ + 4a'-H).

C₂₄H₂₆N₂O₂ (374.5).

4,4'-[3,3'-Methylendi(1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridyl)]-dibenzaldehyd (**19c**): Hellrosa Pulver. – MS (250 °C): m/z(%) = 386 (27; M⁺); 385 (9); 200 (39); 199 (41); 193 (8); 186 (26); 134 (77); 132 (55); 120 (100); 105 (41); 91 (52); 77 (86); Strukturen der Fragmente [12].

C₂₅H₂₆N₂O₂ (386.5).

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 4-Piperidinobenzophenon (10d)

Nach AV 1 [13]: 1.00 g (3.77 mmol) **10d** vom Schmp. 96 - 98 °C (Lit. [18] 85 - 87 °C) in 40 ml Wasser/Ethanol (1+1); 6 h. Dehydrierung und Aufarbeitung unter Lichtausschluß! Hg-Abscheidung: 1.01 g (133% bez. auf 2 Ox.-Äq.). SC: 332 mg (33%) **10d**; 271 mg (27%) **16d** (Kieselgel, Länge 50 cm, Durchmesser 3 cm; Elution des Edukts mit Chloroform, anschließend **16d** mit Chloroform/Ethanol (1+1)).

4-(12-Benzoyl-1,3,4,4a,4b,5,6,7,8,13b-decahydro-2H-benzo[h]-pyrido[2,1-f][1,6]naphthyridin-1-yl)-benzophenon (**16d**): Beiges Pulver. Schmp. 74 - 76 °C. – IR (KBr): 2930; 2850; 1640; 1595 cm⁻¹. – MS (170 °C):

$m/z(\%) = 526$ (2; M^+); 288 (34); 210 (6); 105 (100); 77 (51); Strukturen der Fragmente [12]. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.80 - 7.20 (m, 14H, 2-H, 6-H, 11'-H, 13'-H, 2-C₆H₅); 6.88 ('d', 2H, 3-H + 5H, $J' = 7.2$); 6.77 ('d', 1H, 10'-H, $J' = 6.9$); 5.22 (d, 1H, 13b'-H, $^3J = 4.5$); 4.25 - 3.55 (m, 2H, 2'-H_{eq}, 8'-H_{eq}); 3.25 - 2.75 (m, 3H, 2'-H_{ax}, 4b'-H, 8'-H_{ax}); 2.25 - 1.40 (m, 11H, 3'-7'-H₂ + 4a-H). $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$ (526.7).

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 4-Piperidinobenzamid (**10e**)

Nach AV 1 [13]: 1.00 g (4.90 mmol) **10e** [16] in 40 ml Wasser/Ethanol (1+1); 4 h. Dehydrierung und Aufarbeitung unter Lichtausschluß! Hg-Abscheidung: 1.64 g (166% bez. auf 2 Ox.-Äq.). SC: 32 mg (3%) **10e**; 258 mg (26%) **16e**; 62 mg (6%) **20e** (Kieselgel, Länge 30 cm, Durchmesser 3 cm; Chloroform/Ethanol (1+1)).

4-(12-Carbamoyl-1,3,4,4a,4b,5,6,7,8,13b-decahydro-2H-benzo[h]pyrido[2,1-f][1,6]naphthyridin-1-yl)benzamid (**16e**): Graubweißes Pulver. Schmp. 180 - 183 °C. – IR (KBr): 3460; 3360; 3200; 2930; 2850; 1650; 1600 cm^{-1} . – MS (300 °C): $m/z(\%) = 404$ (2; M^+); 227 (100); 149 (7); Strukturen der Fragmente [12].

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$ (404.5).

4-(2-Oxopiperidino)benzamid (**20e**): Weiße Kristalle aus Methanol/Diisopropylether. Schmp. 214 - 216 °C. – IR (KBr): 3380; 3170; 1680; 1645 cm^{-1} . – MS (150 °C): $m/z(\%) = 218$ (81; M^+); 162 (100); 149 (97); 146 (31); 132 (25); 118 (28); 77 (28). – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 8.0 - 7.0 (m, 2H, NH₂, aust.); 7.87 ('d', 2H, 2-H + 6-H, $J' = 8.6$); 7.36 ('d', 2H, 3-H + 5-H, $J' = 8.6$); 3.70 - 3.50 (m, 2H, 6'-H₂); 2.55 - 2.30 (m, 2H, 3'-H₂); 1.95 - 1.70 (m, 4H, 4'-5'-H₂).

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (218.3)

Ber. C 66.04 H 6.47 N 12.84%,

Gef. C 66.17 H 6.28 N 12.84%.

m-Nitrobenzaldehyd als Dehydrierungssubstrat

Nach AV 1 [13] wurde 1.00 g (6.62 mmol) *m*-Nitrobenzaldehyd 1 h und 4 h umgesetzt. Hg-Abscheidungen: α (1 h): 80 mg (6% bez. auf 2 Ox.-Äq.); β (4 h): 667 mg (50% bez. auf 2 Ox.-Äq.).

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 4'-Piperidinoacetophenon (**10a**) unter Zusatz von *m*-Nitrobenzaldehyd

In Abwandlung der Vorschrift zur Dehydrierung von **10a** wurden bei Zugabe des Edukts zusätzlich 0.74 g (200% d. Th.) *m*-Nitrobenzaldehyd zugesetzt. Dehydrierung und Aufarbeitung unter Lichtausschluß! Hg-Abscheidung: 1.62 g - 0.49 g (Reagenzienblindwert) = 1.13

(114% bez. auf 2 Ox.-Äq.). SC: 350 mg (27%) **22a** (Kieselgel, Länge 55 cm, Durchmesser 3 cm, Chloroform).

4',4''-[3,3'-(3-Nitrophenylmethylendi(1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridyl)]diacetophenon (**22a**): Oranges Pulver aus Isopropanol. Schmp. 83 - 85 °C. – IR (KBr): 2920; 2850; 1665; 1595; 1515; 1350 cm^{-1} . – MS (200 °C): $m/z(\%) = 535$ (5; M^+); 413 (20); 335 (7); 334 (13); 267.5 (6; M^{2+}); 214 (6); 213 (3); 200 (8); 148 (31); 146 (28); 119 (16); 91 (41); 77 (22); 43 (100); Strukturen der Fragmente [12]. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.20 - 7.35 (m, 4H, Nitrophenyl-H); 7.86 ('d', 4H, 2-[2'-H + 6'-H], $J' = 8.9$); 6.78 ('d', 4H, 2-[3'-H + 5'-H], $J' = 8.9$); 6.42 (s, 2H, 2-2-H, Pip); 4.19 (s, 1H, Brückenmethin); 3.70 - 3.40 ('s', 4H, 2-6-H₂, Pip); 2.50 (s, 6H, 2-CH₃); 2.20 - 1.90 (m, 8H, 2-[4-H₂ + 5-H₂, Pip]). $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4$ (535.6)

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 4-Piperidinobenzonitril (**10b**) unter Zusatz von *m*-Nitrobenzaldehyd

In Abwandlung der Vorschrift zur Dehydrierung von **10b** wurden bei Zugabe des Edukts zusätzlich 0.81 g (200% d. Th.) *m*-Nitrobenzaldehyd zugesetzt. Dehydrierung und Aufarbeitung unter Lichtausschluß! Hg-Abscheidung: 1.63 g - 0.54 g (Reagenzienblindwert) = 1.09 (101% bez. auf 2 Ox.-Äq.). SC: 121 mg (12%) **10b** + 273 mg *m*-Nitrobenzaldehyd; 659 mg (49%) **22b** (Kieselgel, Länge 40 cm, Durchmesser 3 cm, Chloroform/Petrolether 40/60 °C/Ethanol (100+100+1)).

4,4''-[3,3'-(3-Nitrophenylmethylendi(1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridyl)]dibenzonitril (**22b**): Oranges Pulver aus Isopropanol. Schmp. 105 - 110 °C. – IR (KBr): 2940; 2850; 2220; 1650; 1600; 1510; 1350 cm^{-1} . – MS (220 °C): $m/z(\%) = 501$ (18; M^+); 379 (17); 318 (2); 317(4); 250.5 (4; M^{2+}); 197 (23); 196 (26); 183 (31); 131 (71); 129 (97); 102 (100); 91 (34); 77 (30); Strukturen der Fragmente [12]. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.15 - 8.00 (m, 2H, 2-H, 4-H, Nitrophenyl); 7.60 - 7.25 (m, 6H, 5-H + 6-H, Nitrophenyl; 2-[2-H + 6-H, Benzonitril]); 6.77 ('d', 4H, 2-[3-H + 5-H, Benzonitril], $J' = 8.8$); 6.34 (s, 2H, 2-2-H, Pip); 4.19 (s, 1H, Brückenmethin); 3.70 - 3.35 ('s', 4H, 2-6-H₂, Pip); 2.25 - 1.75 ('s', 8H, 2-[4-H₂ + 5-H₂, Pip]).

$\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$ (501.6)

Ber. C 74.23 H 5.43 N 13.96%,

Gef. C 73.91 H 5.70 N 13.58%.

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 1-(2-Methylphenyl)piperidin (**21**) unter Zusatz von *m*-Nitrobenzaldehyd

1.00 g (5.71 mmol) 1-(2-Methylphenyl)piperidin (**21**) [1] wurde nach AV 1 [13] 1 h umgesetzt. In Abwandlung dieser Vorschrift wurden zusammen mit dem Edukt 0.86 g (200% d. Th.) *m*-Nitrobenzaldehyd zugesetzt. Dehydrierung und Aufarbeitung unter Lichtausschluß! Hg-

Abscheidung: 1.26 g - 0.07 g (Reagenzienblindwert) = 1.19 (104% bez. auf 2 Ox.-Äq.). SC: 577 mg (42%) **23** (Kieselgel, Länge 50 cm, Durchmesser 3 cm, Chloroform).

1,1'-Bis(2-methylphenyl)-3,3'-(3-nitrophenylmethylendi(1,4,5,6-tetrahydropyridin (23)): Oranges Pulver aus Methanol/Wasser. Schmp. 57 - 59 °C. – IR (KBr): 3060; 3020; 2920; 2840; 1650; 1600; 1580; 1530; 1495; 1350 cm⁻¹. – MS (100 °C): *m/z*(%) = 479 (4; M⁺); 357 (4); 307 (2); 306 (4); 239.5 (3; M²⁺); 187 (3); 186 (14); 172 (54); 126 (26); 118 (100); 91 (81); 77 (21); Strukturen der Fragmente [12]. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.20 - 7.90 (m, 2H, 2-H + 4-H, Nitrophenyl); 7.68-7.30 (m, 2H, 5-H + 6-H, Nitrophenyl); 7.20 - 6.78 (m, 8H, 2-[3-6-H,Tolyl]); 5.84 (s, 2H, 2-2-H, Pip); 4.02 (s, 1H, Brückenmethin); 3.40 - 3.20 (m, 4H, 2-6-H₂, Pip); 2.23 (s, 6H, 2-CH₃); 2.20 - 1.80 (m, 8H, 2-[4-H₂ + 5-H₂, Pip]).

C₃₁H₃₃N₃O₂ (479.6)

Ber. C 77.63 H 6.94 N 8.76%,

Gef. C 77.60 H 7.10 N 8.51%.

1-(2-Methylphenyl)-3-(3-nitrophenylmethyl)-3,4,5,6-tetrahydropyridiniumperchlorat (24)

577 mg (1.20 mmol) **23** wurden in Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 70-proz. Perchlorsäure fiel ein öliges

Niederschlag an, der aus Methanol kristallisiert werden konnte. Ausb. 81 mg (17%). Beige Kristalle. Schmp. 165 - 167 °C. – IR (KBr): 3080; 2930; 2870; 1625; 1605; 1530; 1350 cm⁻¹. – MS (200 °C): *m/z*(%) = 308 (15; [M+H]⁺); 186 (44); 172 (100); 118 (79); 106 (21); 91 (85); 77 (54). – ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.14 (s, 1H, 2-H, Pip); 8.45 - 8.30 (m, 2H, 2-H + 4-H, Nitrophenyl); 8.16 ('d', 1H, 6-H, Nitrophenyl, J' = 8.0); 7.95 - 7.77 (m, 2H, 5-H, Nitrophenyl; Brückenmethin); 7.70 - 7.47 (m, 4H, 3-6-H, Tolyll); 4.20 - 4.05 ('t', 2H, 6-H₂, Pip); 3.10-2.85 (m, 2H, 4-H₂, Pip); 2.37 (s, 3H, CH₃); 2.40 - 2.10 (m, 2H, 5-H₂, Pip).

C₁₉H₁₉N₂O₂⁺ ClO₄⁻ (406.8)

Ber. C 56.10 H 4.71 N 6.89%,

Gef. C 56.10 H 4.92 N 6.82%.

Dank

Wir danken Herrn Dr. C. Wünsche, Bayer AG, für DCI-Massenspektren und hochaufgelöste Massenspektren, Herrn Dr. J. Kurz, Bayer AG und Herrn Dr. A. Steigel, Universität Düsseldorf, für die Durchführung von ¹H- und ¹³C-NMR-Korrelationsexperimenten sowie dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung dieser Arbeit.

- [1] H. Möhrle, J. Gerloff, Arch. Pharm. (Weinheim) **311**, 672 (1978).
- [2] H. Möhrle, J. Mehrens, Z. Naturforsch. **53b**, 1369 (1998).
- [3] H. Möhrle, D. Schittenhelm, Chem. Ber. **104**, 2475 (1971).
- [4] H. Möhrle, M. Claas, Pharmazie **41**, 384 (1986).
- [5] H. Möhrle, P. Gundlach, Arch. Pharm. (Weinheim) **302**, 291 (1969).
- [6] H. Möhrle, W. Reinhardt, Arch. Pharm. (Weinheim) **314**, 767 (1981).
- [7] G. A. Swan, J. D. Wilcock, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, **1974**, 885.
- [8] G. D. Khandelwal, G. A. Swan, R. B. Roy, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, **1974**, 891.
- [9] G. H. Kerr, O. Meth-Cohn, E. B. Mullock, H. Susschitzky, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, **1974**, 1614.
- [10] S. F. Dyke, The Chemistry of Enamines, S. 42, University Press, Cambridge (1973).
- [11] A. W. Schepers, Dissertation, Braunschweig (1961).
- [12] J. Schinke, Dissertation, Düsseldorf (1989).
- [13] H. Möhrle, J. Mehrens, Z. Naturforsch. **53b**, 37 (1998).
- [14] J. T. Rudesill, R. F. Severson, J. G. Pomonis, J. Org. Chem. **36**, 3071 (1971).
- [15] H.-W. Wanzlick, W. Löchel, Chem. Ber. **86**, 1463 (1953).
- [16] H. Bader, A. R. Hansen, F. J. McCarty, J. Org. Chem. **31**, 2319 (1966).
- [17] H. Auerhoff, I. Philippi, Arch. Pharm. (Weinheim) **309**, 409 (1976).
- [18] A.-H. Khuthier, K. Y. Al-Mallah, S. Y. Hanna, N.-A. I. Abdulla, J. Org. Chem. **52**, 1710 (1987).