

Umsetzung von Iminiumsalzen mit 4-Benzylamino-1,2-naphthochinonen und unerwarteter Effekt in den ^1H -NMR-Spektren von Piperidiniumchloriden

Hans Möhrle^{a)*}, Gudrun Schulte Herbrüggen^{a)} und Alois Steigel^{b)}

^{a)} Institut für Pharmazeutische Chemie

^{b)} Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie, Universität Düsseldorf, Universitätsstraße 1, 4000 Düsseldorf 1

Eingegangen am 18. September 1989

Die 4-aralkylaminsubstituierten 1,2-Naphthochinone **1** - **5** lassen sich unter definierten Bedingungen mit Methyleniminiumsalzen zu den protonierten 3-Aminomethylderivaten **6** - **22** umsetzen.

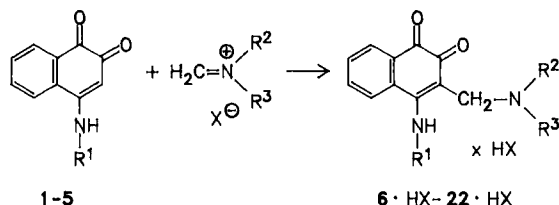
NMR-Untersuchungen an **16**·HCl zeigen, daß die β -ständigen equatorialen Piperidinium-Ringprotonen bei höherem Feld in Resonanz treten als die axialen. Diese Umkehrung der Signallagen wurde auch bei N-Methyl- und N-Benzylpiperidiniumchlorid beobachtet.

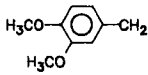
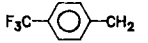
Reaction of Iminium Salts with 4-Benzylamino-1,2-naphthoquinones and an Unexpected Effect in the ^1H -NMR-Spectra of Piperidinium Chlorides

The 4-aralkylamino substituted 1,2-naphthoquinones **1** - **5** react under defined conditions with methyleniminium salts to the protonated 3-aminomethyl derivatives **6** - **22**.

NMR examination of **16**·HCl shows the equatorial piperidinium protons in β position resonating at higher field than the axial ones. This reversal in chemical shift was also observed for N-methyl- and N-benzylpiperidinium chloride.

Vor kurzem berichteten wir^{1,2)} über 1,2-Naphthochinone mit aliphatischer oder aromatischer Amins substitution in 4-Stellung, die als nucleophile Substrate sowohl für eine konventionelle Mannich-Reaktion als auch für die Umsetzung mit Methyleniminiumsalzen geeignet waren. Die Produkte der Umsetzungen wiesen sich dabei in jedem Fall als C-Mannich-Basen, d.h. formal substituierte Enamine, aus.



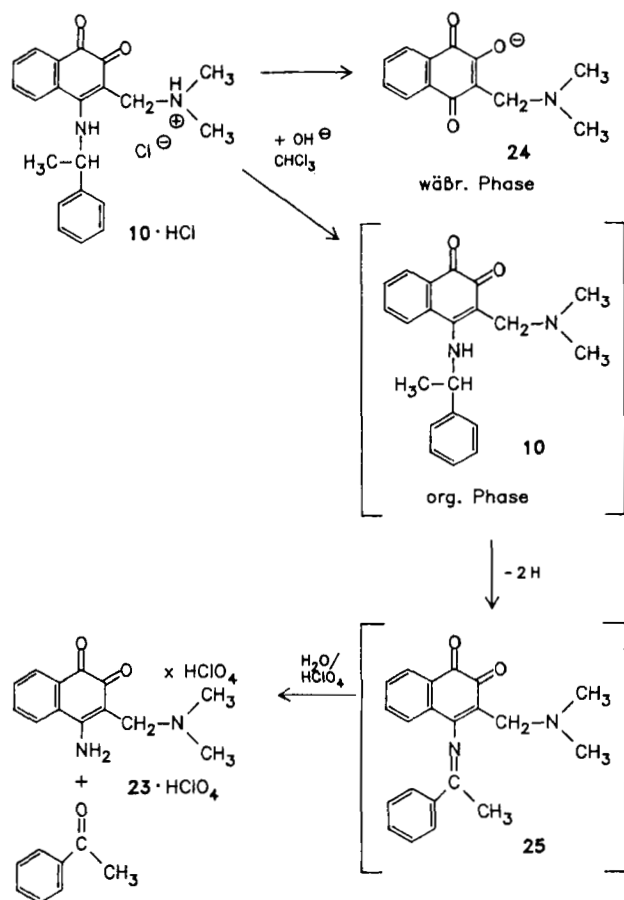
	R ¹	R ² R ³	CH ₃	C ₂ H ₅		
			CH ₃	C ₂ H ₅		
1	C ₆ H ₅ -CH ₂		6	7	8	9
2	C ₆ H ₅ -CH-CH ₃		10	11	12	13
3	(C ₆ H ₅) ₂ CH		14	15	16	17
4			18	19	20	21
5			22			

Überraschenderweise zeigte sich beim Einsatz der entspr. 4-aralkylamin-substituierten Naphthochinone **1** - **5**, die aus dem Natriumsalz der 1,2-Naphthochinon-4-sulfonsäure³⁾

bzw. aus 4-Ethoxy-1,2-naphthochinon⁴⁾ zugänglich waren, kein völlig gleichartiges Verhalten. Besonders das Benzylaminderivat **1** ergab bei der Umsetzung mit Formaldehyd und freiem Amin ein nicht aufzutrennendes Substanzgemisch²⁾. Nur mit Methyleniminiumsalzen in wasserfreiem Acetonitril gelang schließlich unter exakter DC-Kontrolle eine gezielte Umsetzung zu den protonierten 3-Aminomethylderivaten **6** - **22**, wobei eine Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Basizität des dem Carbenium-Salz zugrundeliegenden sekundären Amins festzustellen war. Die Stabilität der isolierten Salze der Mannich-Basen erwies sich jedoch als problematisch. So war beim Versuch einer Umkristallisation der Piperidino- und Morpholino-methyl-Salze von **16**, **17**, **20** und **21** in protischen Lösungsmitteln wie Ethanol eine Retro-Mannich-Reaktion⁵⁾ zu beobachten, was zum Ausfällen der Ausgangschinone **3** und **4** führte.

Beim Versuch der Reinigung des Hydrochlorids von **10** über die Extraktion der Base und anschließendem Fällen als Hydroperchlorat bildete sich fast quantitativ das primäre Amino-Derivat **23**·HClO₄, das bereits früher durch direkte Aminomethylierung von 4-Amino-1,2-naphthochinon gewonnen worden war¹⁾.

Umfangreiche dc Untersuchungen ergaben, daß durch Einwirken der Lauge ein Teil der vinylogenen Amidstruktur⁶⁾ zum Hydroxyderivat **24**⁷⁾ verseift wurde. Die Hauptmenge der mit Chloroform extrahierbaren Base blieb intakt und wurde erst durch Säure beim Einengen i. Vak. (Wasserbadtemp. ca. 60°C) gespalten. Die Bildung einer Carbonylverbindung läßt sich dabei nur durch Hydrolyse einer intermediär durch Dehydrierung gebildeten Acetophenoniminstruktur **25** erklären.



Während die spektroskopische Charakterisierung von Salzen der Mannich-Basen mit Hilfe von ^1H -NMR-Spektren bzw. z.T. auch ^{13}C -NMR-Spektren in Acetonitril- d_3 möglich war, wurde das Hydrochlorid der Piperidinomethylverbindung 16 aufgrund besserer Löslichkeit in CDCl_3

vermessen. In diesem ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 1) zeigte sich ein deutlich erkennbares Aufspaltungsmuster der Ringprotonen des protonierten Piperidinringes, was sonst in DMSO- d_6 oder Acetonitril- d_3 nie in dem Maße beobachtet werden konnte.

Durch umfangreiche Spinentkopplungsexperimente wurde nachgewiesen, daß bei 16·HCl die zum Piperidinium-N β -ständigen equatorialen Ringprotonen bei höherem Feld in Resonanz treten als die axialen, was im Widerspruch zu bisherigen Befunden⁸⁾ steht. Das unsymmetrische "Triplet" bei 1.84 ppm kommt durch Überlagerung der breiten Dubletts der equatorialen β - und γ -Protonen zustande.

Um festzustellen, ob es sich hier um einen Ausnahmefall handelt oder ob evtl. grundsätzliche Berichtigungen notwendig sind, wurden als protonierte Piperidinsysteme die Hydrochloride von Benzylpiperidin 26, Methylpiperidin 27 und Piperidin 28 als Modells substanzen spektroskopisch untersucht.

Im Gegensatz zur Aussage von Lambert und Goldstein⁸⁾ ließen unsere Tieftemp.-Spektren des Piperidinhydrochlorids (28·HCl) bei 300 MHz keine Aufspaltung für die axialen und equatorialen β -Protonen (3,5-H) erkennen. Stattdessen wird ein schmales Signal bei 1.84 ppm beobachtet, das auch das equatoriale γ -Proton 4- H_{eq} beinhaltet.

Da die in der Lit.⁸⁾ angegebenen Aufspaltungen den Piperidin-Werten sehr ähneln, könnte eine Erklärung für die unterschiedlichen Befunde im hygroskopischen Charakter des Piperinhydrochlorids und seiner Schwerlöslichkeit in Methylenchlorid zu finden sein. Die von Lambert und Goldstein⁸⁾ durchgeführten, jedoch nur kurz erwähnten Berechnungen lassen daher eine gewisse Rolle des elektrischen Feldeffektes durchaus als möglich erscheinen.

Das Fehlen einer beobachtbaren Aufspaltung (< 0.03 ppm) bringt das Piperidinhydrochlorid in die Nähe des Tetrahydropyrans, für das mittels Tieftemp.-Untersuchungen

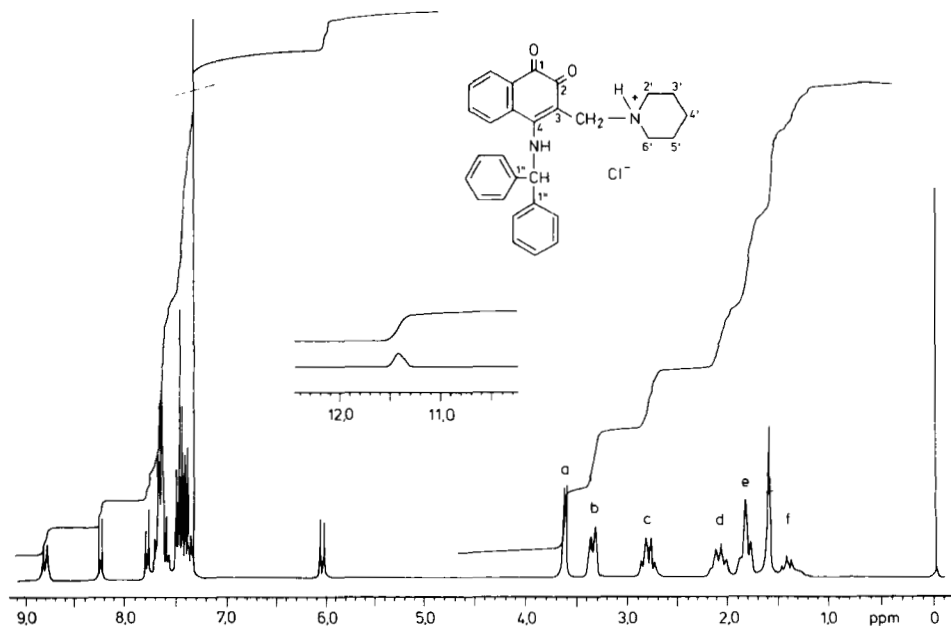


Abb. 1: ^1H -NMR-Spektrum von 16·HCl in CDCl_3 (250 MHz)

Tab. 1

	Ermittelt $\Delta\alpha\text{-eq}(\beta)$ (ppm; CDCl_3)	Literatur ⁸ $\Delta\alpha\text{-eq}(\beta)$ (ppm; CH_2Cl_2)
16 · HCl	- 0.30	
26 · HCl	- 0.34	
27 · HCl	- 0.30	
28 · HCl	< 0.03 ^a	+ 0.16

^a CD_2Cl_2 ; Halbwertsbreite des gemeinsamen Signals bei -90°C : 0,03 ppm.

von deuterierten Derivaten⁹) eine sehr kleine Aufspaltung (-0.074 ppm) gefunden wurde.

Wie Tab. 1 zeigt, wird durch Einführung einer equatorialen N-Methyl- oder N-Benzylgruppe eine weitere Verschiebung bewirkt, so daß wie bei 16-HCl eine klar ausgeprägte Umkehrung der chemischen Verschiebung resultiert.

Der beobachtete unerwartete Effekt zeigt eine interessante Analogie zum 1,3-Dioxan¹⁰), dessen Protonen in Position 5 eine noch größere Anomalie¹¹) in der chemischen Verschiebung aufweisen.

Herrn Dr. J. Kurz, Bayer AG Wuppertal, danken wir für die Aufnahme von ^1H -, ^{13}C -NMR-Spektren sowie für zahlreiche Entkopplungsexperimente, Herrn Prof. Dr. K. Harke für ein 400 MHz ^1H -NMR-Spektrum und dem Fonds der Chemischen Industrie für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeiten.

Experimenteller Teil

Schmp.: Linström, uncorr.- IR-Spektren: Perkin-Elmer 177.- ^1H -NMR-Spektren: Varian FT-80A (80 MHz); Bruker AM-250 (250 MHz), Bayer AG Wuppertal; Varian VXR-300 (300 MHz), Inst. f. Org. Chemie der Universität Düsseldorf; Jeol GX-400 (400 MHz), Inst. f. Pharm. Chemie der Universität Marburg.- ^{13}C -NMR-Spektren: Varian FT-80A (20 MHz); Bruker AM-250 (63 MHz), Bayer AG Wuppertal; Jeol GX-400 (100 MHz), Inst. f. Pharm. Chemie der Universität Marburg; int. Standard TMS.- Massenspektren: Finnigan 3500, 70 eV. Weitere exp. Angaben, insbes. spektroskopische Daten vgl.²⁾.

4-Benzylamino-1,2-naphthalindion (1)

Aus 4-Ethoxy-1,2-naphthochinon und frisch destilliertem Benzylamin nach Lit.¹²⁾ Rotorange, goldglänzende Schuppen aus Ethanol. Schmp. 208-210°C (Lit.^{3,12)}; 205-208°C). Ausb. 48%.- ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 9.01 (t, br; 1H, NH, aust.); 8.25-8.03 (m; 1H, 8-H); 8.00-7.56 (m; 3H, 5,6,7-H); 7.41-7.19 (m; 5H, C_6H_5); 5.68 (s; 1H, 3-H); 4.64 (d; 2H, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $^3J_{\text{NH,CH}} = 6.0$ Hz, nach D_2O s).- ^{13}C -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 181.59 (s, C-1); 174.84 (s, C-2); 154.80 (s, C-4); 137.40 (s, C-1); 134.24 (d; C-naphthyl); 131.21 (s, d; C-4a oder C-8a; C-naphthyl); 130.81 (s; C-4a oder C-8a); 128.53, 127.83, 127.16, 126.95, 123.30 (d; C-naphthyl, C-phenyl); 99.00 (d; C-3); 46.09 (t; $-\text{NH}-\text{CH}_2-$).

4- α -Methylbenzylamino-1,2-naphthalindion (2)

In Anlehnung an Lit.³⁾ aus dem Natriumsalz der 1,2-Naphthochinon-4-sulfonsäure und α -Methylbenzylamin; beim Eintropfen des in wenig

Ethanol aufgenommenen Amins in die Lösung des Natriumsalzes der 1,2-Naphthochinon-4-sulfonsäure fällt sofort ein fein amorpher, orangefarbener Niederschlag aus, der jedoch nach 10 min schon von violetten Kristallen umhüllt wird. Nach einigem Stehen im Kühlschrank erhält man einen abfiltrierbaren Niederschlag, der zur Beseitigung der violetten Verunreinigung mehrmals mit 0.1 N NaOH gewaschen wird. Kräftig rote Kristalle aus Ethanol/Ligroin. Schmp. 208-210°C. Ausb. 45%.- IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3290$ (NH); 3065, 3030, 2980, 2935, 1695 (CO); 1615 sh, 1595 ($\text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{NH}$; $\text{C}=\text{C}$).- ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 8.46-8.26 ("d"; 2H, 8-H, NH breit darunterliegend, aust.); 7.97-7.53 (m; 3H, 5,6,7-H); 7.46-7.22 (m; 5H, C_6H_5); 5.54 (s; 1H, 3-H); 4.94 (Quintett; 1H, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)$, $^3J_{\text{NH,CH}} = 6.3$ Hz, nach D_2O q, $^3J = 6.8$ Hz); 1.63 (d; 3H, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)$, $^3J = 6.8$ Hz).- ^{13}C -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, C-H-gekoppelt): δ (ppm) = 181.53 (m; C-1); 175.06 (s; C-2); 154.07 ("s"; C-4); 143.47 (m; C-1); 134.10, 131.16 (d*; 2 C-naphthyl); 130.81 (s; C-4a/C-8a**); 128.62, 127.82, 127.12, 125.83, 123.87 (d*; C-naphthyl, C-phenyl); 99.87 (d; C-3, $^1J_{\text{C,3-H}} = 158.9$ Hz, angespalten als d, $^3J_{\text{C,H}} = 5.5$ Hz); 53.05 (d; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)$, $^1J_{\text{C,H}} = 137.6$ Hz, angespalten als "d", "J" = 8.8 Hz); 23.13 (q; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)$, $^1J_{\text{C,H}} = 126.6$ Hz, angespalten als d, $^2J_{\text{C,H}} = 3.9$ Hz); * Die Signale zeigen weitere Aufspaltungen, die jedoch wegen Überlagerung nicht auswertbar sind. ** Keine Entscheidung möglich, ob beide s zusammenfallen, oder sich eines unter einem weiteren Aromatensignal befindet.- MS (150°C): m/z (rel.Int./%) = 277 (4; M^+), 276 (1), 262 (3), 234 (2), 105 (100), 102 (20), 90 (6), 77 (10).- $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (277.3) Ber. C 78.0 H 5.45 N 5.1 Gef. C 78.0 H 5.44 N 4.8.

4-Diphenylmethylamino-1,2-naphthalindion (3)

Analog 2 aus dem Natriumsalz der 1,2-Naphthochinon-4-sulfonsäure und Aminodiphenylmethan; beim Eintropfen des in wenig Ethanol aufgenommenen Amins in die Lösung des Natriumsalzes der 1,2-Naphthochinon-4-sulfonsäure bildet sich sofort ein oranger, amorpher Niederschlag, der schnell von einem braunen Öl umhüllt ist. Nach dem Abnutschen wird mehrmals mit Ether als auch mit Petrolether (60/80°C) gewaschen. Orangegelbe Nadeln aus Ethanol. Schmp. 220-222°C. Ausb. 47%.- IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3260$ br (NH); 3060, 3020; 1690 (CO); 1605, 1580 ($\text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{NH}$; $\text{C}=\text{C}$).- ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 8.63 (d; 1H, NH, aust.); 8.46-8.35 (m; 1H, 8-H); 8.04-7.65 (m; 3H, 5,6,7-H); 7.48-7.27 (m; 10H, 2 C_6H_5); 6.21 (d; 1H, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $^3J_{\text{NH,CH}} = 7.5$ Hz, nach D_2O s); 5.77 (s; 1H, 3-H).- ^{13}C -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 181.38 (s; C-1); 175.48 (s; C-2); 154.25 (s; C-4); 140.45 (s; 2 C-1); 134.11 (d; C-naphthyl); 131.10 (s, d; C-4a oder C-8a; C-naphthyl); 130.78 (s; C-4a oder C-8a); 128.51, 127.86, 127.53, 124.28 (d; C-naphthyl, C-phenyl); 100.19 (d; C-3); 60.56 (d; $-\text{NH}-\text{CH}_2-$)- MS (200°C): m/z (rel.Int./%) = 339 (5; M^+), 311 (<1), 263 (2), 167 (100), 165 (32), 152 (23), 102 (24).- $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (339.4) Ber. C 81.4 H 5.05 N 4.1 Gef. C 81.4 H 5.10 N 4.3.

4-(3,4-Dimethoxybenzylamino)-1,2-naphthalindion (4)

Analog 1; 4-Ethoxy-1,2-naphthochinon wird im Ultraschallbad in Ethanol gelöst und mit 3,4-Dimethoxybenzylamin, welches in wenig Ethanol aufgenommen wird, versetzt. Die Lösung färbt sich innerhalb von 2 min kirschrot, dann dunkelrot. Nach ca. 10 min fällt ein orangefarbener Niederschlag aus, welcher nach dem Abnutschen gründlich mit Petrolether (60/80°C) gewaschen wird. Orange Kristalle aus Ethanol unter Zusatz von Chloroform. Schmp. 220-222°C. Ausb. 37%.- IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3295$ (NH); 3065, 2950, 2830; 1690 (CO); 1610, 1585 ($\text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{NH}$; $\text{C}=\text{C}$); 1260.- ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ (ppm) = 8.95 (t; 1H, N-H, $^3J_{\text{NH,CH}} \sim 5.2$ Hz, aust.); 8.18 (d; 1H, 8-H, $^3J_{\text{7,8}} = 7.7$ Hz); 7.98 (d; 1H, 5-H, $^3J_{\text{5,6}} = 7.7$ Hz, leicht angespalten); 7.85 (t; 1H, 7-H*, $^3J_{\text{6,7}} = ^3J_{\text{7,8}} = 7.7$ Hz, leicht angespalten); 7.69 (t; 1H, 6-H*, $^3J_{\text{5,6}} = ^3J_{\text{6,7}} = 7.7$ Hz; * Zuordnung von 6-H und 7-H vertauschbar; 5,6,7,8-H bilden ein ABCD-Spinsystem); 7.03 (s, br; 1H, 2'-H); 6.93 (d; 1H, δ_a , 5'-H, $^2J_{\text{AB}} = 7.9$ Hz);

6.90 (d, br, 1H, δ_{H} , 6'-H); 5.65 (s, 1H, 3-H); 4.56 (d, 2H, -NH-CH₂-, $^3J_{\text{NH,CH}}$ = 5.2 Hz, nach D₂O s); 3.75 (s, 3H, -OCH₃); 3.73 (s, 3H, -OCH₃); ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100 MHz, C-H-gekoppelt): δ (ppm) = 181.63 (s; br, C-1, durch $^3J_{\text{C(3,H)}}$ und $^3J_{\text{C(8,H)}}$ verbreitert); 174.83 (s; C-2); 154.78 ("s"; C-4); 148.32 148.02 ("s"; C-3', C-4'); 134.28 (dd; C-naphthyl, 1J = 164.0 Hz, 3J = 7.6 Hz); 131.26 (dd; C-naphthyl, 1J = 164.8 Hz, 3J = 7.6 Hz); 131.26 ("t"; C-8a, 3J = 6.9 Hz); 130.90 (m; C-4a); 129.65 (m; C-1'); 127.87 (dd; C-naphthyl, 1J = 164.4 Hz, 3J = 7.3 Hz); 123.35 (dd; C-naphthyl, 1J = 161.8 Hz, 3J = 7.6 Hz); 119.18 (d; C-6'', 1J = 160.2 Hz, m als Feinstruktur); 111.78 (d; C-5', 1J = 159.5 Hz); 111.14 (d; C-2'', 1J = 160 Hz, m als Feinstruktur); 99.05 (dd; C-3, 1J = 159.1 Hz, 3J = 6.5 Hz); 55.48 (q; 2 -OCH₃, 1J = 144.2 Hz); 46.02 (dt; -NH-CH₂-, 1J = 141.9 Hz); ** Zuordnung an Hand von Inkrementberechnungen. MS (200°C): m/z (rel.Int./%) = 323 (<1; M⁺), 292 (<1), 172 (8), 151 (100), 107 (17), 102 (18), 77 (15), 31 (12).- C₁₉H₁₇NO₄ (323.3) Ber. C 70.6 H 5.30 N 4.3 Gef. C 70.5 H 5.24 N 4.4.

4-(4-Trifluormethylbenzylamino)-1,2-naphthalindion (5)

Analog 4; 4-Ethoxy-1,2-naphthochinon wird mit Ultraschall in wenig Ethanol gelöst und mit 4-Trifluormethylbenzylamin, welches mit wenig Ethanol verdünnt wurde, versetzt. Die Farbe der Lösung vertieft sich über orange nach dunkelrot-braun. Nach ca. 10 min beginnen sich Kristalle abzuscheiden, welche aus der mittlerweile grünen Lösung abfiltriert werden. Hellorange, feine Nadeln aus Ethanol. Schmp. 213-215°C. Ausb. 48%. IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3330 (NH); 3070, 2930; 1695 (CO); 1590, 1550 (O=C-C=C-NH; C=C); 1330. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.03 (t, br; 1H, N-H, aust.); 8.25-8.06 (m; 1H, 8-H); 8.02-7.54 (m; 7H, 5,6,7-H, C₆H₄, das AB-System des Trifluormethylphenylrestes wird z.T. von den Naphthylprotonen überdeckt); 5.57 (s; 1H, 3-H); 4.75 (d; 2H, -NH-CH₂-, $^3J_{\text{NH,CH}}$ = 5.5 Hz, nach D₂O s). ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 181.48 (s; C-1); 175.07 (s; C-2); 154.82 (s; C-4); 142.39 (s; C-1', angespalten als d, "J" = 1.3 Hz); 134.31, 131.28 (d; 2 C-naphthyl); 130.23 (s; C-4a oder C-8a); 129.85 (s, q; C-4', $^2J_{\text{C(F)}}$ = 46 Hz); 128.60 (s; C-4a oder C-8a); 127.92 (d; C-naphthyl); 127.76 (d, s; C-2', C-6'); 125.42 (d, q; C-3', C-5', $^3J_{\text{C(F)}}$ = 4 Hz); 123.37 (d; C-naphthyl); 121.80 (s, q; -CF₃, $^1J_{\text{C(F)}}$ = 268 Hz); 99.09 (d; C-3); 45.62 (t; -NH-CH₂); * Das Spinsystem ergibt sich durch die C-F-Kopplung. MS (160°C): m/z (rel.Int./%) = 331 (11; M⁺), 330 (7), 302 (4), 159 (52), 145 (13), 102 (100), 76 (51), 69 (10), 51 (33).- C₁₈H₁₂F₃NO₂ (331.3) Ber. C 65.3 H 3.65 N 4.2 Gef. C 65.1 H 3.53 N 4.1.

Umsetzung von 4-Amino-1,2-naphthochinonen 1 - 6 mit Methyleniminiumsalzen (AV 1)

5 mmol Methyleniminiumsalz und 5 mmol des Aminonaphthochinons werden mit einer möglichst geringen Menge wasserfreien Acetonitrils versetzt und je nach Reaktionsverlauf bis zu 2 h bei Raumtemp. gerührt. Z.T. fällt das Salz der Mannichbase direkt aus und wird nach Abnutschen und Waschen mit Ether umkristallisiert.

Häufig wird der Ansatz jedoch aufgrund der schlechten Löslichkeit der Aminonaphthochinone in Suspension durchgeführt, so daß es im Verlauf der Reaktion zu einer Umfällung kommt. Das resultierende Produkt bedarf dann zumeist einer Aufarbeitung, welche bei den einzelnen Verbindungen beschrieben wird.

Überführung der Hydrochloride der Mannichbasen in deren Hydroperchlorate (AV 2)

Zu Reinigungszwecken werden die Hydrochloride der Mannichbasen in möglichst wenig Wasser gelöst, die Lösung wird filtriert und mit einer gesättigten, wäßrigen Lösung von NaClO₄ tropfenweise versetzt, woraufhin die entspr. Hydroperchlorate ausfallen.

[(4-Benzylamino-1,2-dihydro-1,2-dioxo-naphth-3-yl)-methyl]dimethylammonium-perchlorat (6-HClO₄)

Nach AV 1; die Suspension von 1 und dem Dimethylmethyleniminiumsalz in Acetonitril wird 20 h bei Raumtemp. gerührt. Die resultierende dunkelrote Lösung wird zur Trockne eingengt und der Rückstand nach AV 2 aufgearbeitet. Orange, glänzende Schuppen beim vorsichtigen Umkristallisieren aus Methanol. Schmp. 144-146°C. Ausb. 87%. IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3370-3180 (NH); 3050, 3020, 2750-2380; 1695 (CO); 1615 sh, 1590 (O=C-C=C-NH; C=C). ¹H-NMR (CD₃CN): δ (ppm) = 8.14-7.95 (m; 1H, 8-H); 7.93-7.63 (m; 5H, 5,6,7-H, NH, N⁺H, aust.); 7.43 (s, br; 5H, C₆H₅); 4.88 (s, br; 2H, -NH-CH₂-C₆H₅, nach D₂O scharfes Signal); 4.16 (s; 2H, -CH₂-N⁺H-); 2.62 (s; 6H, N⁺H(CH₃)₂). ¹H-NMR (DMSO-d₆, bei beginnender Zersetzung): δ (ppm) = 8.75 (s, br; 2H, NH, N⁺H, aust.); 8.14-7.52 (m; 4H, 5,6,7,8-H); 7.41 (s, br; 5H, C₆H₅); 4.92 (d; 2H, -NH-CH₂-C₆H₅, $^3J_{\text{NH,CH}}$ = 8.1 Hz, nach D₂O s); 4.14 (s; 2H, -CH₂-N⁺H-); 2.66 (s; 6H, -N⁺H(CH₃)₂). ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = war auf Grund der Zersetzlichkeit in DMSO nicht zu erhalten. MS (220°C): m/z (rel.Int./%) = 277 (<1; M - C₂H₅N), 262 (3), 234 (2), 121 (10), 105 (35), 91 (100), 77 (52), 51 (36), 45 (95).- C₂₀H₂₁N₂O₂ClO₄ (420.8) Ber. C 57.1 H 5.03 N 6.7 Gef. C 57.2 H 5.08 N 6.8.

[(4-Benzylamino-1,2-dihydro-1,2-dioxo-naphth-3-yl)-methyl]-diethylammonium-perchlorat (7-HClO₄)

Analog 6-HClO₄ mit Chlormethyldiethylamin, 3 h Rühren. Intensiv rote, amorphe Substanz (in Lösung relativ instabil). Schmp. 127-129°C. Ausb. 31% (roh 90%).- C₂₂H₂₅N₂O₂ClO₄ (448.9) Ber. C 58.9 H 5.61 N 6.2 Gef. C 59.0 H 5.73 N 6.1.

1-[(4-Benzylamino-1,2-dihydro-1,2-dioxo-naphth-3-yl)-methyl]-piperidinium-perchlorat (8-HClO₄)

Analog 6-HClO₄ mit Chlormethylpiperidin, 2 h Rühren. Orange, amorphe Substanz (in Lösung relativ instabil). Schmp. 131-133°C. Ausb. 39% (roh 78%).- C₂₃H₂₅N₂O₂ClO₄·0.4 H₂O (458.1) Ber. C 59.0 H 5.55 N 6.0 Gef. C 59.2 H 5.75 N 5.9. Da in Lösung z.T. Umlagerung stattfindet, war die Herstellung einer verbrennungssreinen Charge problematisch.

4-[(4-Benzylamino-1,2-dihydro-1,2-dioxo-naphth-3-yl)-methyl]-morpholinium-perchlorat (9-HClO₄)

Analog 6-HClO₄ mit Chlormethylmorpholin; innerhalb von 45 min geht die Suspension in eine dunkelrote Lösung über, aus der 9-HCl auszufallen beginnt. Himbeerrote, amorphe Substanz durch vorsichtiges Umfällern aus Ethanol/Acetonitril mit Ether (in Lösung relativ instabil). Schmp. 139-142°C. Ausb. 40% (roh 90%).- C₂₂H₂₃N₂O₃ClO₄ (462.9) Ber. C 57.1 H 5.01 N 6.1 Gef. C 56.9 H 4.78 N 6.1.

[(1,2-Dihydro-4- α -methylbenzylamino-1,2-dioxo-naphth-3-yl)-methyl]-dimethylammonium-perchlorat (10-HClO₄)

Aus 2 in 30 ml Acetonitril mit Dimethylmethyleniminiumsalz nach AV 1; die dunkelrote Lösung wird nach 3 h zur Trockne eingengt und zur Abtrennung entstandener Methylenbisverbindung nach AV 2 aufgearbeitet. Orange Kristalle aus Ethanol, leicht hygroskopisch. Schmp. 136-137°C. Ausb. 65%. IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3240 (NH); 2970, 2675; 1695 (CO); 1605 sh, 1585 (O=C-C=C-NH; C=C). ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 8.72 (s, br; N-H, aust.); 8.06-7.80 (m; 2H, 5,8-H ?); 7.78-7.57 (m; 2H, 6,7-H ?); 8.10-7.50 (breit; 1H, N⁺-H, aust.); 7.55-7.13 (m; 5H, C₆H₅); 5.12 ("s"; br; 1H, -NH-CH-C₆H₅, nach D₂O q); 4.11 ("s"; br; 2H, -CH₂-N⁺H(CH₃)₂, nach D₂O dd); 2.57 (s ?; 6H ?, -N⁺H(CH₃)₂, von DMSO-Signal überlagert); 1.68 (d; 3H, -NH-CH-CH₃, 3J = 6.5 Hz); * Wegen der schlechten Auflösung war keine genaue Auswertung der Kopplungssysteme möglich. ¹³C-NMR (DMSO-d₆, C-H-gekoppelt): δ (ppm) = 180.09 ("d"; C-1, $^3J_{\text{C,H}}$ = 4 Hz); 176.06 (m; C-2); 159.34 (d; C-4, $^2J_{\text{C,H}}$ = 5 Hz); 142.78 (m;

C-1'); 134.14, 131.73, 131.58 (d⁺; 3 C-naphthyl); 131.01 (s; C-4a oder/und C-8a⁺); 128.82, 127.90, 127.54, 126.34, 125.92 (d⁺; C-phenyl, C-naphthyl); 103.58 ("t"; C-3, ²J_(C,H) ~ 5 Hz); 57.74 (d; -NH-CH-CH₃, ¹J_(C,H) = 142.7 Hz, angespalten als Quadruplett, ²J_(C,H) ~ 2.5 Hz); 52.14 (t; -CH₂-N⁺H(CH₃)₂, ¹J_(C,H) = 147.8 Hz); 42.61 (q; -N⁺H(CH₃)₂, ¹J_(C,H) = 142.5 Hz, zusätzliche feine Aufspaltung); 24.38 (q; -NH-CH-CH₃, ¹J_(C,H) = 130.8 Hz, zusätzliche feine Aufspaltung); * Die Signale zeigen weitere Aufspaltungen, die jedoch wegen Überlagerung nicht auswertbar sind. ** Keine Entscheidung möglich, ob beide s zusammenfallen oder sich eines unter einem weiteren Aromatensignal befindet. - MS (200°C): m/z (rel.Int./%) = 277 (1), 276 (1), 262 (1), 234 (1), 105 (47), 104 (100), 102 (21), 77 (56), 45 (85). - C₂₄H₂₃N₂O₂]ClO₄·0.5 H₂O (443.9) Ber. C 56.8 H 5.45 N 6.3 Gef. C 56.7 H 5.20 N 6.1.

[(1,2-Dihydro-4-α-methylbenzylamino-1,2-dioxo-naphth-3-yl)-methyl]-diethylammonium-perchlorat (11-HClO₄)

Analog **10-HClO₄** mit Chlormethyldiethylamin; 1 h Rühren. Die Umkristallisation gelingt nur aus reinstem Ethanol, wobei der erhaltene Niederschlag beim Abfiltrieren wegen der vorhandenen Hygroskopizität unter Ether gehalten werden muß, welcher vorsichtig i. Vak. entfernt wird. Orangerote Kristalle, hygroskopisch. Schmp. 106-108°C. Ausb. 12% (roh 90%). - C₂₃H₂₇N₂O₂]ClO₄ (462.9) Ber. C 59.7 H 5.88 N 6.1 Gef. C 59.5 H 5.65 N 6.1.

1-[(1,2-Dihydro-4-α-methylbenzylamino-1,2-dioxo-naphth-3-yl)-methyl]-piperidinium-perchlorat (12-HClO₄)

Analog **10-HClO₄** mit Chlormethylpiperidin; 2 h Rühren. Karminrote Kristalle aus Ethanol/Ether. Schmp. 132-134°C. Ausb. 38% (roh 90%). - C₂₄H₂₉N₂O₂]ClO₄ (474.9) Ber. C 60.7 H 5.73 N 5.9 Gef. C 60.9 H 5.69 N 6.1.

4-[(1,2-Dihydro-4-α-methylbenzylamino-1,2-dioxo-naphth-3-yl)-methyl]-morpholinium-perchlorat (13-HClO₄)

Analog **10-HClO₄** mit Chlormethylmorpholin; 10 min Rühren. Dunkelrote Kristalle aus Ethanol. Schmp. 125-127°C. Ausb. 43%. - C₂₃H₂₅N₂O₃]ClO₄ (476.9) Ber. C 57.9 H 5.28 N 5.9 Gef. C 57.9 H 5.19 N 5.8.

[(4-Diphenylmethylamino-1,2-dihydro-1,2-dioxo-naphth-3-yl)-methyl]-dimethylammonium-chlorid (14-HCl)

Aus **3** in 50 ml Acetonitril nach AV 1; nach 1 h ist **3** in Lösung gegangen und **14-HCl** fast quantitativ ausgefallen. Orangerote Kristalle aus Ethanol. Schmp. 158-160°C. Ausb. 64%. - IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3210 (NH); 3060, 3025, 2560, 2450; 1695 (CO); 1630, 1585, 1550 (O=C-C=C-NH; C=C). - ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = ca. 9.9-9.3 (s, br; 1H, N⁺H, aust.); 8.32 (d, br; 1H, NH, ³J_(NH,CH) ~ 9 Hz); 8.07-7.97 (m; 1H, 8-H); 7.75-7.33 (m; 13H, 5,6,7-H; 2 C₆H₅); 6.18 (d; 1H, -NH-CH(C₆H₅)₂, ³J_(NH,CH) ~ 9 Hz, nach D₂O s); 4.04 (s, br; 2H, -CH₂-); 2.56-2.45 ? (-N⁺H(CH₃)₂, von DMSO überdeckt. - MS (180°C): m/z (rel.Int./%) = 396 (<1; M⁺), 351 (3), 322 (3), 295 (<1), 165 (30), 115 (30), 45 (100), 36 (89). - C₂₆H₂₅N₂O₂]Cl (433.0) Ber. C 72.1 H 5.82 N 6.5 Gef. C 72.0 H 6.00 N 6.7.

[(4-Diphenylmethylamino-1,2-dihydro-1,2-dioxo-naphth-3-yl)-methyl]-diethylammonium-perchlorat (15-HClO₄)

Analog **14-HCl** mit Chlormethyldiethylamin; nach 4 h wird die einheitlich verlaufende Reaktion abgebrochen, indem nicht umgesetztes **3** abfiltriert und die verbleibende Lösung zur Trockne eingengt wird. Der Rückstand wird nach AV 2 aufgearbeitet. Das Umkristallisieren aus Ethanol muß unter gelindem Erwärmen sowie mit Ultraschall vorgenommen werden, da sonst eine Spaltung in die Ausgangskomponenten eintritt. Orangerote Kristalle. Schmp. 123-126°C. Ausb. 8% (roh 40%).

C₂₈H₂₉N₂O₂]ClO₄·0.4 H₂O (532.2) Ber. C 63.2 H 5.64 N 5.3 Gef. C 63.3 H 5.85 N 5.1.

1-[(4-Diphenylmethylamino-1,2-dihydro-1,2-dioxo-naphth-3-yl)-methyl]-piperidinium-chlorid (16-HCl)

Analog **14-HCl** mit Chlormethylpiperidin; 3 h Rühren; um eine Spaltung in die Ausgangsverbindungen zu vermeiden, muß vorsichtig aus Ethanol mit Ultraschall umkristallisiert werden. Feine, orange Nadeln. Schmp. 174-176°C. Ausb. 70%. - IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3215 (NH); 3060, 2945; 1695 (CO); 1645, 1595 (O=C-C=C-NH; C=C). - ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) = 11.41 (s, br; 1H, N⁺H, aust.); 8.74 (d; 1H, NH, ³J_(NH,CH) = 9.7 Hz, aust.); 8.17 (dd; 1H, 8-H, ³J_(7,8) = 7.5 Hz, ⁴J_(6,8) = 1.5 Hz); 7.72 (d; 1H, 5-H, ³J_(5,6) = 7.8 Hz); 7.68-7.50, 7.44-7.29 (m; 12H, 6,7-H; 2 C₆H₅); 5.99 (d; 1H, -NH-CH(C₆H₅)₂, ³J_(NH,CH) = 9.7 Hz); 3.61 (d; 2H, -CH₂-; ³J_(N⁺H,CH) = 6.3 Hz); 3.33 ("d"; 2H, 2',6'-H₂ eq, ²J = 12.0 Hz); 2.80 ("q"; 2H, 2',6'-H₂ ax, ²J = 12 Hz, ³J_{vic ax ax} ~ 11.1 Hz); 2.10 ("q"; 2H, 3',5'-H₂ ax, ²J = 13.5 Hz, ³J_{vic ax ax} = 12.9 Hz); 1.89-1.60 ("t"; 3H, 3',5'-H₂ eq; 4'-H_{eq}); 1.39 ("q"; 1H, 4'-H_{ax}, "J" ~ 13 Hz, angespalten als "t"). * Die Auswertung der Kopplungssysteme erfolgte nach den für Systeme 1. Ordnung geltenden Maßregeln, wobei jedoch eine höhere nicht ausgeschlossen werden kann. - Einstrahlen bei 2.10 ppm (3',5'-H_{ax}) (nur Aliphatenbereich): 3.61 (d; 2H, -CH₂-, unverändert); 3.33 ("d"; 2H, 2',6'-H₂ eq); 2.80 ("t"; 2H, 2',6'-H₂ ax, Fortfall der ³J_{vic ax ax}); 1.89-1.60 ("?"; 3H, 3',5'-H₂ eq, 4'-H_{eq}); 1.39 ("d"; 1H, 4'-H_{ax}, Fortfall der ³J_{vic ax ax}). - Einstrahlen bei 1.3 ppm (4'-H_{ax}): 3.61 (d; 2H, -CH₂-, unverändert); 3.33 ("d"; 2H, 2',6'-H₂ eq, unverändert); 2.80 ("q"; 2H, 2',6'-H₂ ax, unverändert); 2.10 ("t"; 2H, 3',5'-H₂ ax, Fortfall der ³J_{vic ax ax}); 1.89-1.60 ("?"; 3H, 3',5'-H₂ eq, 4'-H_{eq}). - Einstrahlen bei 2.80 ppm (2',6'-H_{ax}): 3.61 (d; 2H, -CH₂-, unverändert); 3.33 ("s"; 2H, 2',6'-H₂ eq, Fortfall der ²J_{gem}); 2.10 ("t"; 2H, 3',5'-H₂ ax, Fortfall der ³J_{vic ax ax}); 1.89-1.60 ("t"; 3H, 3',5'-H₂ eq, 4'-H_{eq}); 1.39 ("q"; 1H, 4'-H_{ax}, unverändert. - ¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz, DEPT): δ (ppm) = 179.70 (s; C-1); 177.84 (s; C-2); 162.40 (s; C-4); 141.15 (s; C-1'); 134.72 (d; C-naphthyl); 132.16 (s, d; C-4a oder C-8a, C-naphthyl); 131.59 (s; C-4a oder C-8a); 129.61, 129.10, 128.86, 127.99, 127.82 (d; C-naphthyl, C-phenyl); 108.15 (s; C-3); 69.12 (d; -NH-CH(C₆H₅)₂); 52.53 (t; >-CH₂-); 50.75 (t; C-2', C-6'); 23.15 (t; C-3', C-5'); 22.09 (t; C-4'). * Zuordnung mit C-H-COSY-Spektrum. - MS (160°C): m/z (rel.Int./%) = 436 (<1; M⁺), 351 (2), 322 (5), 165 (21), 115 (20), 85 (53), 84 (100), 36 (85). - C₂₉H₂₉N₂O₂]Cl (473.0) Ber. C 73.6 H 6.18 N 5.9 Gef. C 73.6 H 6.05 N 6.0.

4-[(4-Diphenylmethylamino-1,2-dihydro-1,2-dioxo-naphth-3-yl)-methyl]-morpholinium-chlorid (17-HCl)

Analog **14-HCl** mit Chlormethylmorpholin; 2 h Rühren. Orangegelbe Kristalle beim vorsichtigen Umkristallisieren aus Ethanol. Schmp. 163-164°C. Ausb. 46% (roh 90%). - C₂₈H₂₇N₂O₃]ClO₄ (475.0) Ber. C 70.8 H 5.73 N 5.9 Gef. C 70.7 H 5.91 N 5.7.

[(4-(3,4-Dimethoxybenzylamino)-1,2-dihydro-1,2-dioxo-naphth-3-yl)-methyl]-dimethylammonium-perchlorat (18-HClO₄)

Aus **4** in 40 ml Acetonitril mit Dimethylmethyleniminiumchlorid nach AV 1; die nach 1 h entstandene rote Lösung wird zur Trockne eingengt und der Rückstand nach AV 1 aufgearbeitet. Orange Kristalle aus Ethanol, leicht hygroskopisch. Schmp. 130-134°C. Ausb. 35% (roh 95%). - IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3365 (NH); 3165; 3070, 2960, 2930, 2835; 2730-2380 (HN⁺R₃); 1695 (CO); 1605, 1590 (O=C-C=C-NH; C=C); 1265. - ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = ca. 9.5-8.4 (br; 2H, NH, N⁺H, aust.); 8.08-7.82 (m; 2H, 5,8-H); 7.80-7.52 (m; 2H, 6,7-H); 7.02-6.95 ("d"; 3H, 2',5',6'-H); 4.81 (d; 2H, -NH-CH₂-C₆H₃-, ³J_(NH,CH) = 5.8 Hz, nach D₂O s); 4.15 (s, br; 2H >-CH₂-N⁺H-); 3.74 (s; 6H, 2 -OCH₃); 2.67 (s, br; 6H, -N⁺H(CH₃)₂, nach D₂O scharf). - ¹H-NMR (CD₃CN): δ (ppm) = 8.14-7.69 (m; 6H, 5,6,7,8-H;

NH, N⁺H, aust.); 6.95 (s; 3H, 2',5',6'-H); 4.78 (d; 2H, -NH-CH₂-C₆H₃-, ³J_(NH,CH) = 5.3 Hz, nach D₂O s); 4.20 (s; 2H, >CH₂-N⁺H-); 3.80, 3.79 (s; 6H, 2-OCH₃); 2.66 (s; 6H, -N⁺H(CH₃)₂)-. MS (200°C): m/z (rel.Int./%) = 298 (<1), 269 (<1), 182 (14), 165 (19), 151 (11), 78 (15), 44 (100).- C₂₂H₂₅N₂O₄⁺ClO₄⁻ (480.9) Ber. C 55.0 H 5.24 N 5.8 Gef. C 54.7 H 5.73 N 5.5.

{[4-(3,4-Dimethoxybenzylamino)-1,2-dihydro-1,2-dioxo-naphth-3-yl]-methyl}-diethylammonium-perchlorat (19·HClO₄)

Analog **18·HClO₄** mit Chlormethyldiethylamin. Der Ansatz wird bei ständiger DC-Kontrolle zur Überprüfung der Bildung von Cyclisierungsprodukten ca. 1 h gerührt und die entstandene rote Lösung zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird nach AV 2 aufgearbeitet. Orange Kristalle aus Ethanol. Schmp. 124-127°C. Ausb. 10% (roh 50%).- C₂₄H₂₉N₂O₄⁺ClO₄⁻ (509.0) Ber. C 56.6 H 5.74 N 5.5 Gef. C 56.5 H 5.73 N 5.5.

1-[[4-(3,4-Dimethoxybenzylamino)-1,2-dihydro-1,2-dioxo-naphth-3-yl]-methyl]-piperidinium-perchlorat (20·HClO₄)

Analog **18·HClO₄** mit Chlormethylpiperidin; 30 min Rühren. Rote Schuppen aus Methanol/Ether (zu starkes Erwärmen führt zur Spaltung in die Ausgangsprodukte). Schmp. 119-124°C. Ausb. 35% (roh 80%).- C₂₅H₂₉N₂O₄⁺ClO₄⁻ (521.0) Ber. C 57.1 H 5.61 N 5.4 Gef. C 56.9 H 5.32 N 5.1.

4-[[4-(3,4-Dimethoxybenzylamino)-1,2-dihydro-1,2-dioxo-naphth-3-yl]-methyl]-morpholinium-chlorid (21·HCl)

Analog **18·HClO₄** mit Chlormethylmorpholin; das nach 2 h ausgefallene Hydrochlorid wird abfiltriert und unter gelindem Erwärmen aus Ethanol umkristallisiert. Bei Verwendung höherer Temp. wird z.T. die Ausgangsverbindung quantitativ zurückgewonnen. Orange Kristalle. Schmp. 150-152°C. Ausb. 59%. - C₂₄H₂₇N₂O₅⁺Cl⁻ (458.9) Ber. C 62.8 H 5.93 N 6.5 Gef. C 62.6 H 5.87 N 6.2.

{[1,2-Dihydro-1,2-dioxo-4-(4-trifluormethylbenzylamino)-naphth-3-yl]-methyl}-dimethylammonium-chlorid (22·HCl)

Aus **5** in 50 ml Acetonitril mit Dimethylmethyleniminiumchlorid nach AV 1; innerhalb von 20 min geht **5** in Lösung unter einheitlicher Bildung von **22·HCl**. Die rote Lösung wird sofort schonend eingeeengt und der verbleibende Rückstand aus Ethanol/Ether umgefällt, wobei sich bei den meisten Reinigungsversuchen **22** rasch weiter umsetzte. Kräftig rote Kristalle, sehr hygroskopisch. Schmp.: ab 95°C Zers., welche bei 113°C in ein Aufschäumen übergeht. Ausb. 21%, schwer reproduzierbar.- IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = auf breiter H₂O-Bande aufsetzend: 3270, 3210 (NH); 3020, 2955; 2745-2440 (HN⁺R₃); 1695 (CO); 1620, 1585 (O=C-C=C-NH; C=C).- ¹H-NMR (CD₃CN): δ (ppm) = ca. 10.8-10.5 (s, br; 1H, N⁺H, aust.); ca. 9.2-8.9 (s, br; 1H, NH, aust.); 8.06-7.55 (m; 8H, 5,6,7,8-H; C₆H₄); 5.08 (d, br; 2H, -NH-CH₂-C₆H₄-, ³J_(NH,CH) = 5.8 Hz, nach D₂O s); 4.28 (d; 2H, >CH₂-N⁺H-, ³J_(N⁺H,CH) = 5.4 Hz, nach D₂O s); 2.78 (d; 6H, -N⁺H(CH₃)₂-, ³J_(N⁺H,CH) = 5.4 Hz, nach D₂O s).- MS (150°C): m/z (rel.Int./%) = 388 (<1; M⁺), 344 (1), 330 (2), 186 (7), 173 (50), 159 (67), 145 (83), 59 (71), 50 (35), 45 (100), 36 (96).- C₂₁H₂₀F₃N₂O₂⁺Cl⁻·1.4 H₂O (450.1) Ber. C 56.0 H 5.11 N 6.3 Gef. C 56.3 H 5.42 N 7.5.

N-Benzylpiperidinium-chlorid (26·HCl)

Aus Benzylchlorid und Piperidin nach Lit.¹³⁾. Schmp. 174-176°C (178°C nach ¹³⁾). ¹H-NMR (CDCl₃ + 3% CF₃COOH, 300 MHz): δ (ppm) = 11.16 (s, br; 1H, N⁺H); 7.69-7.64 (m; 2H); 7.45-7.40 (m; 3H, C₆H₅); 4.24 (d; 2H, -CH₂-N⁺H-, ³J_(NH,CH) = 5.3 Hz); 3.45 ("d"; 2H, 2,6-H_{eq}, ²J = 11.9 Hz); 2.79 ("q"; 2H, 2,6-H_{ax}, ²J = 12 Hz, ³J_{vic ax ax} ~ 12 Hz); 2.20 ("q"; 2H, 3,5-H_{ax}, ²J = 14 Hz, ³J_{vic ax ax} ~ 12 Hz); 1.85 ("d"; 3H, 3,5-H_{eq}; 4-H_{eq}, "J" ~ 13 Hz); 1.43 ("q"; 1H, 4-H_{ax}, "J" ~ 12 Hz). *Die Auswertung der Kopplungssysteme erfolgte nach den für Systeme 1. Ordnung geltenden Maßregeln, wobei jedoch die beobachtete Feinaufspaltung auf eine höhere Ordnung hinweist.- Einstrahlen bei 2.79 ppm (2,6-H_{ax}): 11.16 (s; 1H, N⁺H, Signal wird schärfer); 4.24 (d; 2H, -CH₂-N⁺H-); 3.45 ("s"; 2H, 2,6-H_{eq}); 2.20 ("t"; 2H, 3,5-H_{ax}, große Kopplung entfällt); 1.85 ("d"; 3H, 3,5-H_{eq}; 4-H_{eq}); 1.43 ("q"; 1H, 4-H_{ax})- Einstrahlung bei 2.20 ppm (3,5-H_{ax}): 11.16 (s, br; 1H, N⁺H, unverändert); 4.24 (d; 2H, -CH₂-N⁺H-, unverändert); 3.45 ("d"; 2H, 2,6-H_{eq}, unverändert); 2.79 ("t"; 2H, 2,6-H_{ax}, große Kopplung entfällt); 1.85 ("s"; 3H, 3,5-H_{eq}; 4-H_{eq}, Kopplung entfällt); 1.43 ("s", br; 1H, 4-H_{ax}, große Kopplung entfällt).

N-Methylpiperidinium-chlorid (27·HCl)

Aus N-Methylpiperidin mit konz. HCl in wenig Methanol; Schmp. 211-212°C (211-212°C nach ¹⁴⁾).- ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 11.78 (br; 1H, N⁺H, aust.); 3.46 ("d"; 2H, 2,6-H_{eq}, ²J = 12.2 Hz); 2.87 ("q"; 2H, 2,6-H_{ax}, ²J ~ 11 Hz); 2.82 (d; 3H, >N⁺H-CH₃, ³J_(NH,CH) = 5.0 Hz, nach D₂O s); 2.18 ("q"; 2H, 3,5-H_{ax}, ²J ~ 12.5 Hz); 1.89 ("d"; 3H, 3,5-H_{eq}; 4-H_{eq}, "J" ~ 13 Hz); 1.47 ("q"; 1H, 4-H_{ax}, ²J ~ 13 Hz).

Piperidinium-chlorid (28·HCl)

Herkunft: Merck, z.S., umkristallisiert aus Ethanol/Ether. Schmp. 241-244°C (244-246°C nach ¹⁵⁾).- ¹H-NMR (CD₂Cl₂, 300 MHz, Tieftemperaturmessung bei -90°C): δ (ppm) = 9.52 ("d", br; 1H, N⁺H, H_{eq}, aust.); 9.24 ("q", br; 1H, N⁺H, H_{ax}, aust.); 3.44 ("d"; 2H, 2,6-H_{eq}, ²J ~ 12 Hz); 2.83 ("q", br; 2H, 2,6-H_{ax}); 1.84 ("s", br; 5H, 3,5-H_{ax}; 3,5-H_{eq}; 4-H_{eq}); 1.43 ("q"; 1H, 4-H_{ax}).

Literatur

- 1 H. Möhrle und G. Schulte Herbrüggen, Arch.Pharm. (Weinheim) 323, 433 (1990).
- 2 G. Schulte Herbrüggen, Dissertation Düsseldorf 1988.
- 3 K. Hartke und U. Lohmann, Dtsch.Apoth.Zig. 123, 1013 (1983).
- 4 F.J. Bullock, J.W. Tweedie und D.D. McRitchie, J.Chem.Soc.C 1968, 1799.
- 5 V.M. Belikov, Yu.N. Belokon, M.M. Dolgaya und N.S. Martinkova, Tetrahedron 26, 1199 (1970).
- 6 K. Dixon und J.V. Greenhill, J.Chem.Soc., Perkin Trans. 2, 164 (1974).
- 7 C.E. Dalglish, J.Am.Chem.Soc. 71, 1697 (1949).
- 8 J.B. Lambert und J.E. Goldstein, J.Am.Chem.Soc. 99, 5689 (1977).
- 9 L. Canuel und M. St-Jacques, J.Org.Chem. 41, 1380 (1976).
- 10 M. Anteunis, D. Tavernier und F. Borremans, Bull.Soc.Chim.Belg. 75, 396 (1966).
- 11 E.L. Eliel, V.S. Rao, F.W. Vierhapper und G.Z. Juaristi, Tetrahedron Lett. 1975, 4339.
- 12 L.F. Fieser und M. Fieser, J.Am.Chem.Soc. 57, 491 (1935).
- 13 C. Schotten, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 15, 423 (1882).
- 14 A.P. Phillips und J. Mentha, J.Am.Chem.Soc. 77, 6393 (1955).
- 15 T.B. Grave, J.Am.Chem.Soc. 46, 1460 (1924).

[Ph733]