

1,3-Dioxolane von N-substituierten 4-Piperidonen als Dehydrierungssubstrat

1,3-Dioxolanes of N-Substituted 4-Piperidones as Substrates for Dehydrogenations

H. Möhrle*, M. Jeandré

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

Herrn Prof. Dr. Horst H. A. Linde zum 65. Geburtstag gewidmet

Z. Naturforsch. **52 b**, 72–78 (1997); eingegangen am 23. August 1996

Ketals, Enaminones, N,O-Acetals, Lactams, Dehydrogenation with Hg-EDTA Complex

The applicability of ketals was examined for masking the carbonyl group in N-tertiary 4-piperidones during the dehydrogenation using mercury-edta. Various 1,3-dioxolanes showed a different behaviour in dependence on the N-substituent. With simple aliphatic moieties mainly dehydrogenated but hydrolyzed products were received. These enaminones were also available from the dehydrogenations of the corresponding 4-piperidones. Similar applied to para-acyl-aromatic substituted derivatives but with less yields. Aromatic substituents bearing a neighbour group on ortho-position with participation gave rise to different oxidation products partially with preservation of the ketal structure.

Einleitung

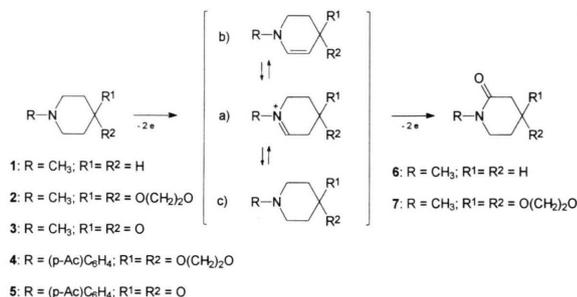
Wie in früheren Untersuchungen gezeigt wurde, können N-tertiäre Piperidine durch Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung zu Lactamen umgesetzt werden [1]. In einigen Fällen geschieht dies schon bei einfachen N-Substituenten, z. B. bei **1**, wenn aus der ersten Stufe der Dehydrierung bevorzugt ein Carbinolamin **c** hervorgeht, das anschließend erneut zum 2-Piperidon **6** dehydriert wird [2]. Die Ausbeuten sind allerdings nur mäßig oder gering.

Dagegen führen funktionelle Nachbargruppen in geeigneter Entfernung (Schema III) mit der durch 2-Elektronenentzug generierten Iminiumstruktur **a** eine intramolekulare Mannichreaktion durch, wobei das cyclisierte Produkt **d** unter weiterer stereoelektronischer Oxidation das Lactam, z. B. **11**, ergibt [3]. Es war deshalb zu untersuchen, ob die als Ketal maskierte Carbonylgruppe in 4-Position des Piperidinrings eine Dehydrierung unter Bildung der geschützten β -Dicarbonylverbindung, z. B. **7** oder **12**, zuläßt.

Ergebnisse und Diskussionen

Die Voraussetzung für eine Realisierung dieses Vorhabens war, daß die Hydrolyse-Stabilität

der Ketalgruppen unter den Reaktionsbedingungen möglichst hoch, zumindest aber die Geschwindigkeit der Dehydrierung wesentlich größer als die der Hydrolyse der Ketalfunktion ist. Dies schien hier recht wahrscheinlich, da die Dehydrierungsansätze einen pH-Wert von 5–6 in Wasser bzw. Wasser/Ethanol 1:1 aufweisen und die Reaktionszeit unter Standard-Bedingungen nur eine Stunde beträgt. Ethylenketale sind relativ stabil [4], und ihre Spaltung erfordert meist „schärfere“ Bedingungen.

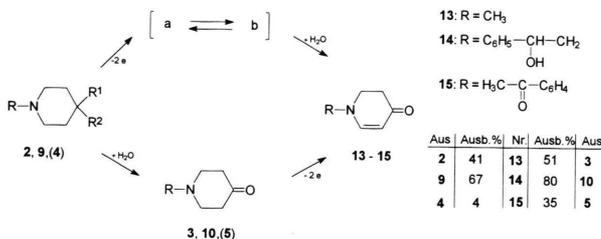


Schema 1.

Da N-Methylpiperidin (**1**) bei der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung ein Lactam ergeben hatte, wurde 1-Methyl-4-piperidon (**3**) in das Ethylenketal **2** übergeführt und dieses dehydriert. Dabei resultierte jedoch kein Lactam, sondern ausschließlich

* Sonderdruckerfordernungen an Prof. Dr. H. Möhrle.

das Enaminon **13**, das in höherer Ausbeute durch Hg(II)-EDTA direkt aus **3** entstand.



Schema 2.

Da nach der Dehydrierung keinerlei Dioxolan-derivat mehr vorhanden war, lag es nahe, eine rasche und vollständige Hydrolyse von **2** zu **3** anzunehmen mit dessen anschließender Dehydrierung zum Enaminon **13**, das als vinyloges Lactam keiner weiteren Dehydrierung mehr zugänglich ist. Allerdings ist auffällig, daß die Quecksilberabscheidung als Maß für die Menge an verbrauchtem Dehydrierungsreagenz beim Ketal höher ist als beim Piperidon. Darüber hinaus beträgt auch beim 4-Piperidon die Ausbeute nur 51%, so daß jeweils mit Nebenreaktionen zu rechnen ist. Es wäre deshalb denkbar, daß zumindest ein Teil des Ketals zunächst zum Enamin dehydriert wird. Diese Spezies ist aber ganz allgemein sehr reaktiv und unterliegt häufig auch Polymerisationsreaktionen. Im speziellen Fall stellt **2b** gleichzeitig formal das Ketal eines α,β -ungesättigten, cyclischen Ketons oder auch das Acetal eines vinylogenen Lactams dar, die bekanntermaßen sehr viel rascher hydrolysieren als das gesättigte cyclische Ausgangsketal [5, 6].

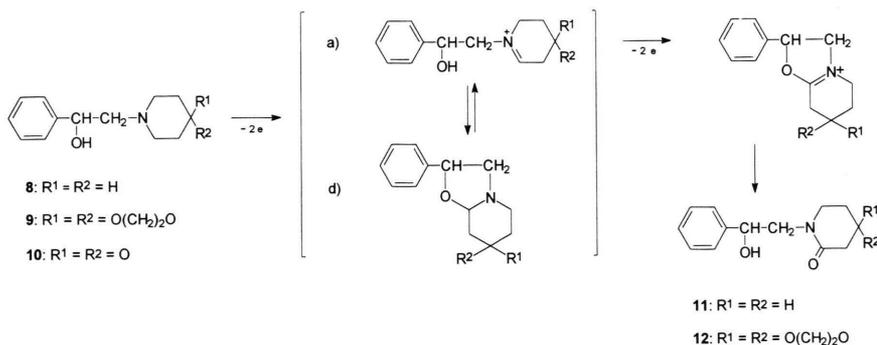
Um die Dehydrierungsgeschwindigkeit zu erhöhen, wurde deshalb der Stickstoff-Substituent mit

einer bereits erprobten Nachbargruppe versehen, die beim entsprechenden Piperidin **8** ca. 90% des 2-Piperidons ergeben hatte [3].

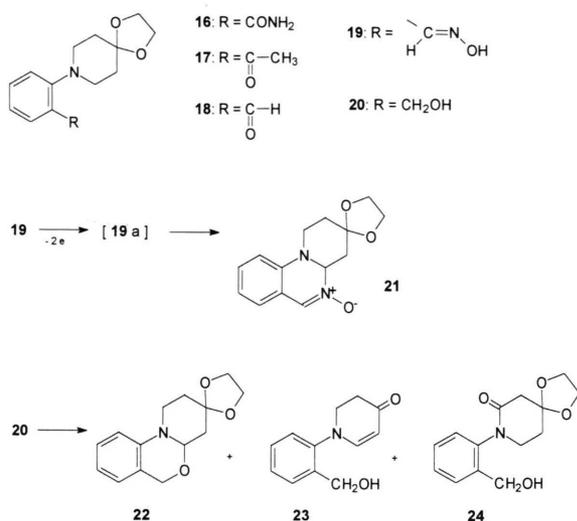
Zunächst wurde mit diesem Ketal **9** ein Hydrolyse-Blindversuch ohne Zusatz von Quecksilberoxid aber mit Dinatrium-EDTA-Lösung durchgeführt, der nach einer Stunde Erhitzen noch 50% unverändertes Dioxolan **9** neben 50% 4-Piperidon **10** aufwies. Das Hg(II)-EDTA-Experiment ergab dann wiederum kein 2-Piperidon und auch keine Ausgangsverbindung zurück, sondern zu 67% das Enaminon **14**, das zu 80% durch direkten Umsatz mit dem ungeschützten Keton **10** erhalten wurde. Dies bestätigt die bei **1** gemachte Folgerung, daß die Dehydrierung einen fördernden Einfluß auf die Ketalhydrolyse ausüben muß, wobei sterische wie auch elektronische Effekte eine Rolle spielen dürften.

Wenn dies zutrifft, sollte bei einer Verminderung der Nucleophilie des Stickstoffatoms die Dehydrierungsrate gesenkt werden können und damit auch die Hydrolysegeschwindigkeit des Ketals abnehmen. In Übereinstimmung mit dieser Annahme erhält man durch Einsatz des am Stickstoffatom 4-acetylphenyl-substituierten Ketals **4**, einem phenylogenen Amid, bei der Oxidation mit 5fach verlängerter Reaktionszeit lediglich 4% des Enaminons **15** und kann 95% des Ausgangsketals zurückgewinnen. Aus dem 4-Piperidon **5** entsteht unter gleichen Bedingungen das Enaminon zu 35%.

Nach diesen Befunden schien es angezeigt, einen Nachbargruppeneffekt zu nützen und die entsprechende Funktion in die ortho-Stellung eines aromatischen Substituenten einzubringen. Dabei wurde gleichzeitig mit einem Herausdrehen des Heterocyclus aus der Aromatenebene gerechnet, was



Schema 3.



Schema 4.

zu einer Erhöhung der Nucleophilie des Stickstoffs und damit zu einer Steigerung der Dehydrierungsgeschwindigkeit führen könnte.

Die hierzu hergestellte Substanz **16** erwies sich als nicht geeignet, da sie noch nicht einmal in heißem N-Methylacetamid/Wasser löslich war und in Suspension keine Umsetzung eintrat. **17** überraschte durch eine wesentlich höhere Hydrolysestabilität im Vergleich zu seinem Stellungsisomer **4**, das mit 10proz. Schwefelsäure/Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur innerhalb 4 Tage zu 90% gespalten wird [7, 8], während **17** innerhalb einer Woche unter gleichen Bedingungen inert ist. Im Dehydrierungsversuch erleidet **17** jedoch vollständige Polymerisation ebenso wie **18**.

Dagegen zeigt das entsprechende E-Oxim **19** bei der Umsetzung zu **21** unter Erhalt der Dioxolangruppe die erste Stufe der Dehydrierung und die Nachbargruppenbeteiligung unter Cyclisierung, wobei diese durch nucleophilen Angriff der Oximfunktion an der Carbenium-Iminium-Struktur mit nachfolgender Protonenabgabe oder auch als electrocyclische Reaktion mit Protonenverlust unter Rearomatisierung formuliert werden kann. Daß keine Weiteroxidation des fast quantitativ entstandenen Chinazolin-Derivats **21** zum Oxim-Lactam erfolgt, ist verständlich, da die N-Nucleophilie der vinylogenen Amidiniumstruktur für einen weiteren 2-Elektronenentzug durch Hg(II)-EDTA nicht ausreicht.

Schließlich demonstriert die Dehydrierung der ortho-Hydroxymethylverbindung **20** das ganze

Produkt-Spektrum: Die durch 2-Elektronenentzug entstehende Iminiumverbindung bildet unter intramolekularer N,O-Acetalbildung bei Erhalt der Dioxolangruppe die Verbindung **22**. Das Enaminon **23** kann grundsätzlich aus dem Iminium- bzw. Enamin-Intermediat mit nachfolgender Ketal-Hydrolyse oder aus **22** durch doppelte Hydrolyse nämlich des N,O-Acetals und nachfolgend über das Enamin auch des Dioxolans entstehen. Mit der Verbindung **24** ist es erstmals gelungen, ein ketalgeschütztes 2,4-Piperidindion durch Hg(II)-EDTA-Dehydrierung darzustellen; dabei war nach den bisherigen Befunden [9] damit zu rechnen, daß dies durch eine weitere Dehydrierung von **22** erfolgt ist. Diese Schlüsse finden ihre experimentelle Bestätigung durch die Isolierung von **22** und seine erneute Dehydrierung, die nur die Produkte **23** und **24** im ungefähren Verhältnis von 3:1 lieferte, wie dünn-schichtchromatographisch nachgewiesen wurde.

Insgesamt kann festgestellt werden, daß grundsätzlich Lactame von Ketalen des 4-Piperidons durch Hg(II)-EDTA-Dehydrierung erhalten werden können, aber wegen der verschiedenen, stark variierenden Parameter und der Komplexität der Reaktion nur bedingt Vorhersagen zu machen sind.

Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Linström-Block. - Sdp.: Kugelrohr Büchi GKR-50, Luftbadtemperatur. - CHN-Analysen: Analysator 2400 Perkin-Elmer. - IR: Perkin-Elmer 177, Perkin-Elmer FT 1600. - MS: Finnigan 3500, Ionisierungsenergie 70 eV. - ¹H- und ¹³C-NMR: Varian FT-80A und Bruker AC 200F (TMS interner Standard; δ -Skala in ppm). - HPLC: Pumpe: Gilson Abimed Model 303; Manometric Module: Gilson Model 802; UV-Detektor: Kratos SF 369Z; Integrator: Shimadzu C-R3A Chromatopac. - Präparative DC: PSC-Fertigplatten Kieselgel 60 F_{254s} mit Konzentrierungszone, 2 mm (Merck Nr. 13793), Fließmittel: Methylenchlorid / Isopropanol 90+10. Weitere exp. Angaben, insbesondere spektroskopische Daten vgl. Lit. [8].

Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung (Allgemeine Arbeitsvorschrift)

Analog Lit. [3]. Falls nicht anders angegeben, wurden 8 Oxid.-Äquiv. gelbes Quecksilber(II)-oxid und die äquimolare Menge Dinatrium-ethylendiamintetraacetat-Dihydrat in 40 ml Wasser bis zur Lösung gerührt. Das Edukt wurde zur im kochenden Wasserbad erwärmen und mit Stickstoff begasten Hg(II)-EDTA-Lösung

gegeben und unter Rückflußkühlung 1 h weiter erhitzt. Nach Abkühlung wurde abfiltriert, der Rückstand mit Ethanol und Methylenchlorid gewaschen und das verbleibende Quecksilber gravimetrisch bestimmt. Die organischen Lösungsmittel wurden i. Vak. entfernt, die Lösung mit konz. Ammoniak alkalisiert und erschöpfend mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingengt und der Rückstand wie angegeben aufgearbeitet.

8-Methyl-1,4-dioxa-8-azoniaspiro[4.5]decan-chlorid (2·HCl)

10.9 g (65 mmol) 4,4-Dihydroxy-1-methylpiperidinium-chlorid, nach Lit. [10] aus 1-Methyl-4-piperidon (3) hergestellt, wurden mit 0.33 g (1.9 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure, 4.58 g (73.8 mmol) Ethylenglykol und 170 ml Benzol analog Lit. [11] am Wasserabscheider 6.5 h erhitzt, nach dem Abkühlen mit 50 ml 50-proz. Kaliumcarbonat-Lösung versetzt und mit Chloroform mehrfach extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden nach dem Trocknen eingengt und im Kugelrohr destilliert: 8.7 g (85%) **2** vom Sdp. 105°C/0.05 Torr.

Hydrochlorid: aus **2** mit halbkonz. Salzsäure. Farblose Kristalle, Schmp. 270–271°C (Zers.) (Methanol/Ether). - IR (KBr): 2800–2400; 1130; 1095; 1055 cm⁻¹. - MS (180°C): *m/z* (%) = 157 (11; M⁺); 112 (24); 99 (7); 96 (15); 71 (57); 70 (48); 43 (100); 42 (90). - ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 3.93 (s, 4H, 2-H₂, 3-H₂); 3.60–2.80 (m, 5H, 7-H₂, 9-H₂; N⁺H, aust.); 2.72 (s br, 3H, N-CH₃), 2.20–1.60 (m, 4H, 6-H₂, 10-H₂).

C₈H₁₅NO₂·HCl (193.7)

Ber. C 49.61 H 8.32 N 7.23%,
Gef. C 49.31 H 8.31 N 7.08%.

[4-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)phenyl]ethanon (4)

Darstellung nach Lit. [7] aus 6.9 g (0.05 mol) 4-Fluoracetophenon; Reaktionszeit: 8 h. Ausb. 8.2 g (63%). Schwach gelbliche Kristalle, Schmp. 116–117°C (Benzol/Hexan) (Lit. [7] 118–119°C).

1-(4-Acetylphenyl)piperidin-4-on (5)

Darstellung aus **4** nach Lit. [7] mit 10-proz. Schwefelsäure in Tetrahydrofuran; 5 d Rühren bei R. T.. Ausb. 87%. Schwach gelblich-weiße Kristalle, Schmp. 92–93°C (Lit. [7] 93–95°C).

2-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)-1-phenylethan-1-ol (9)

Analog Lit. [12] wurden 7.8 g (55 mmol) 1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]decan in 25 ml Ethanol gelöst zu einer siedenden Lösung von 5.5 g (46 mmol) Styroloxid in 100 ml Ethanol getropft und 2 h unter Rückfluß zum Sieden

erhitzt. Nach dem Abkühlen auf R. T. fiel ein Kristallgemisch der stellungsisomeren Aminoalkohole an, das durch wiederholtes Umkristallisieren aus Ethanol **9** liefert. Ausb. 5.27 g (44%). Farblose Nadeln, Schmp. 94–96°C. - IR (KBr): 3100; 1600; 1470; 1150; 1090; 1040 cm⁻¹. - MS (80°C): *m/z* (%) = 263 (0.1; M⁺); 245 (2); 232 (13); 156 (100); 125 (7); 105 (16); 99 (30); 91 (23); 77 (43); 42 (95). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.41–7.23 (m, 5H, arom. H); 4.71 ("dd", 1H, 1-H, "J" = 8.7, "J'" = 5.3 Hz); 3.96 ("s", 5H, 2'-H₂, 3'-H₂; OH, aust.); 2.93–2.38 (m, 6H, 2-H₂, 7'-H₂, 9'-H₂); 1.77 ("t", 4H, 6'-H₂, 10'-H₂, "J" = 6.1 Hz). - HPLC: Säule: LiChrosorb RP 18, 125·4 mm (Merck); Fließmittel: Acetonitril / Wasser 55+45, das mit 0.1% Essigsäure / Triethylamin auf pH 7 gebracht wird; Injektionsvolumen: 10 µl; Fluß: 1 ml/min; Detektion: 220 nm; Probe in Acetonitril; Retentionszeiten: 3.03 min = 2-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-phenylethan-1-ol (**9a**); 3.72 min = **9**; Rohansatz: 53.8% **9a**/46.2% **9**; Umkrist. Substanz: 2.9% **9a**/97.1% **9**.

C₁₅H₂₁NO₃ (263.3)

Ber. C 68.42 H 8.04 N 5.32%,
Gef. C 68.51 H 8.08 N 5.29%.

1-(2-Hydroxy-2-phenylethyl)piperidin-4-on (10)

4.0 g (15.2 mmol) **9** wurden in 50 ml 10-proz. Schwefelsäure gelöst und 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit verd. Natronlauge alkalisiert, wiederholt mit Ether ausgeschüttelt, die org. Phasen getrocknet und i. Vak. eingengt: 3.13 g (94%) gelbe, klebrige Masse, die durch Sublimation bei 60–70°C/0.001 Torr analysenrein erhalten werden konnte. Ausb. 1.6 g (48%). Farblose Kristalle, Schmp. 95–97°C. - IR (KBr): 3400; 3150; 1720; 1600; 1490 cm⁻¹. - MS (90°C): *m/z* (%) = 219 (0.2; M⁺); 201 (1); 112 (100); 84 (13); 77 (31); 55 (18); 42 (95). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.44–7.26 (m, 5H, arom. H); 4.78 ("dd", 1H, 2'-H, "J" = 7.8, "J'" = 6 Hz); 3.77 (s br, 1H, OH, aust.); 3.25–2.43 (m, 10H, 1'-H₂, 2-H₂, 3-H₂, 5-H₂, 6-H₂).

C₁₃H₁₇NO₂ (219.3)

Ber. C 71.21 H 7.81 N 6.39%,
Gef. C 71.39 H 7.73 N 6.11%.

Hydrolyse von 9 mit Dinatriummethylen-diamintetraacetat-Lösung

0.5 g (1.9 mmol) **9** wurden mit einer Lösung von 0.71 g (1.9 mmol) Dinatrium-EDTA in 40 ml Ethanol/Wasser (1+1)-Gemisch 1 h im siedenden Wasserbad gehalten. Danach lagen **9** und **10** im ungefähren Verhältnis von 1:1 vor. (Kieselgel; Fließmittel: Chloroform / Ethanol 90+10; **9**: R_f = 0.55; **10**: R_f = 0.49).

1-Methyl-2,3-dihydro-1H-pyridin-4-on (13)

Nach allgemeiner Arbeitsvorschrift mit jeweils 4.4 Oxid.-Äquiv. Hg(II)-EDTA in 50 ml Wasser, 1 h. a) Aus

1.13 (10 mmol) **3**; Hg-Abscheidung: 2.0 g (100% bez. auf 2 Oxid.-Äquiv.). b) Aus 1.57 g (10 mmol) **2**; Hg-Abscheidung: 2.5 g (125% bez. auf 2 Oxid.-Äquiv.). Nach der Dehydrierung wurden beide Ansätze mit Kaliumcarbonat ausgesalzen und wiederholt mit Chloroform / Isopropanol 9+1 ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen ergaben nach Trocknen und Einengen i. Vak. ein Öl, das im Kugelrohr bei 120°C/0.02 Torr farblos überging. Ausb. a) 570 mg (51%); b) 450 mg (41%) **13**; vgl. Lit. [13].

1-(2-Hydroxy-2-phenylethyl)-2,3-dihydro-1H-pyridin-4-on (14)

Nach allgemeiner Arbeitsvorschrift: a) Aus 1.00 g (3.80 mmol) **9**; Hg-Abscheidung: 1.67 g (111% bez. auf 2 Oxid.-Äquiv.); Ausb. 550 mg (67%). b) Aus 1.00 g (4.56 mmol) **10**; Hg-Abscheidung: 1.02 g (112% bez. auf 2 Oxid.-Äquiv.); Ausb. 810 mg (80%). Farblose Kristalle; Schmp. 110 - 112°C (Diisopropylether). - IR (KBr): 3600 - 3000; 1620; 1580; 1490 cm⁻¹. - MS (100°C): *m/z* (%) = 217 (3; M⁺); 199 (2); 111 (72); 110 (86); 105 (10); 82 (100); 77 (49), 55 (40). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.42 - 7.26 ("s", 5H, arom. H); 6.99 (d, 1H, 6-H, ³J = 7.5 Hz); 4.98 - 4.85/4.90 (m/d, 2H, 2'-H, überlagert von 5-H); 3.61 - 3.41/3.39 ("t"/d, 4H, 2-H₂, "J" = 7.7 überlagert von 1'-H₂, ³J = 5.9 Hz); 3.22 ("s", 1H, OH, aust.); 2.40 ("t", 2H, 3-H₂).

C₁₃H₁₅NO₂ (217.3)

Ber. C 71.87 H 6.96 N 6.45%,
Gef. C 71.77 H 6.82 N 6.54%.

1-(4-Acetylphenyl)-2,3-dihydro-1H-pyridin-4-on (15)

Nach allgemeiner Arbeitsvorschrift; 5 h Reaktionszeit; Aufarbeitung: Kieselgelsäule mit Fließmittel: Ethylacetat / Chloroform 90+10. a) Aus 1.00 g (3.83 mmol) **4**; Hg-Abscheidung: 0.29 g (38% bez. auf 2 Oxid.-Äquiv.). 950 mg **4** (R_f = 0.41), 30 mg (4%) **15** (R_f = 0.27). b) Aus 1.00 g (4.65 mmol) **5**; Hg-Abscheidung: 0.93 g (100% bez. auf 2 Oxid.-Äquiv.). 600 mg **5** (R_f = 0.43), 350 mg (35%) **15**. **15**: Schwach gelbliches Pulver, Schmp. 101°C. - IR (KBr): 1680; 1640; 1580 - 1550, 1510 cm⁻¹. - MS (140°C): *m/z* (%) = 215 (37; M⁺), 200 (10); 187 (17); 172 (100); 155 (13); 116 (23); 89 (33), 77 (13); 76 (13); 43 (47). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.00 ("d", 2H, 3'H, 5'-H, "J" = 9 Hz); 7.51 (d, 1H, 6-H, ³J = 7.9 Hz); 7.14 ("d", 2H, 2'-H, 6'-H); 5.33 (d, 1H, 5-H); 4.06 ("t", 2H, 2-H₂, "J" = 7.5 Hz); 2.69/2.59 ("t"/s, 5H, 3-H₂, überlagert von COCH₃).

C₁₃H₁₃NO₂ (215.3)

Ber. C 72.54 H 6.09 N 6.51%,
Gef. C 72.45 H 6.19 N 6.54%.

2-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)benzamid (16)

Darstellung analog Lit. [14] aus 8.35 g (60 mmol) 2-Fluorbenzamid; Reaktionszeit 4 d. Ausb. 4.3 g (27%). Farblose Kristalle, Schmp. 183 - 184°C (Ether/Hexan). - IR (KBr): 3430; 3160; 1665; 1590; 1480; 1150; 1110 cm⁻¹. - MS (180°C): *m/z* (%) = 262 (21; M⁺), 245 (10); 217 (54); 200 (32); 146 (77); 132 (50); 130 (35); 127 (46); 105 (92); 99 (100), 87 (54), 77 (85), 55 (77). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 9.90 - 9.10 (s br, 1H, NH, aust.); 8.16 (dd, 1H, 6-H, ³J = 8, ⁴J = 2 Hz); 7.54 - 7.10 (m, 3H, 3-H bis 5-H); 6.15 - 5.65 (s br, 1H, NH, aust.); 3.99 (s, 4H, 2'-H₂, 3'-H₂); 3.08 ("t", 4H, 7'-H₂, 9'-H₂, "J" = 5.8 Hz); 1.88 ("t", 4H, 6'-H₂, 10'-H₂).

C₁₄H₁₈N₂O₃ (262.3)

Ber. C 64.11 H 6.92 N 10.68%,
Gef. C 63.79 H 6.88 N 10.59%.

8-(2-Acetylphenyl)-1,4-dioxa-8-azoniaspiro[4,5]decan-perchlorat (17·HClO₄)

Darstellung analog Lit. [14] aus 8.18 g (0.06 mol) 2-Fluoracetophenon; Reaktionszeit 18 h. Base: Gelbes Öl vom Sdp. 210°C/0.016 Torr. Ausb. 10.2 g (65%).

Perchlorat: Farblose Kristalle, Schmp. 166 - 167°C (Methanol). - IR (KBr): 3000 - 2400; 1665; 1610; 1500 cm⁻¹. - MS (180°C): *m/z* (%) = 261 (2; M⁺), 149 (18); 134 (22); 132 (15); 120 (14); 99 (10); 77 (18); 55 (22); 43 (51), 31 (100). - ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.47 (s br, 1H, N⁺H, aust.), 7.73 - 7.29 (m, 4H, arom. H); 3.95 (s, 4H, 2-H₂, 3-H₂); 3.28 ("t", 4H, 7-H₂, 9-H₂, "J" = 5.6 Hz); 2.65 (s, 3H, COCH₃); 1.91 ("t", 4H, 6-H₂, 10-H₂).

C₁₅H₁₉NO₃·HClO₄ (361.8)

Ber. C 49.80 H 5.57 N 3.87%,
Gef. C 49.89 H 5.59 N 3.86%.

2-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)benzaldehyd (18)

Darstellung analog Lit. [14] aus 12.41 g (0.1 mol) 2-Fluorbenzaldehyd; Reaktionszeit 24 h. Der Ansatz wurde mit Wasser versetzt, wonach durch Kühlung die Substanz gelb kristallin ausfiel. Nach dem Abfiltrieren wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Feinvakuum sublimiert. Ausb. 18.5 g (75%). Gelbes Pulver, Schmp. 92 - 94°C. - IR (KBr): 2840; 1690; 1595; 1570; 1485; 1140; 1105; 1050 cm⁻¹. - MS (90°C): *m/z* (%) = 248 (9; M⁺+1); 247 (52; M⁺); 202 (21); 174 (38); 160 (38); 146 (66), 118 (48); 105 (66); 104 (66); 99 (48); 77 (76), 55 (57); 42 (57). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 10.33 (s, 1H, CHO); 7.80 (dd, 1H, 6-H, ³J = 8, ⁴J = 1.8 Hz); 7.51 ("ddd", 1H, 4-H, ³J = 7.5, ³J = 7.1 Hz); 7.18 - 6.98 (m, 2H, 3-H, 5-H); 4.00 (s, 4H, 2'-H₂, 3'-H₂); 3.20 ("t", 4H, 7'-H₂, 9'-H₂, "J" = 5.6 Hz); 1.92 ("t", 4H, 6'-H₂, 10'-H₂).

$C_{14}H_{17}NO_3$ (247.3)

Ber. C 67.99 H 6.93 N 5.66%,

Gef. C 68.02 H 6.91 N 5.65%.

(*E*)-2-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)benzaloxim
(19)

Aus **18** in ethanolischer Lösung mit Hydroxylamin-HCl/NaOH; gelbliches Öl, das erst nach Reinigung über das Perchlorat als gelbes Pulver kristallisiert. Ausb. 96%. Schmp. 68–69°C. - IR (KBr): 3350; 1595; 1570; 1485; 1170; 1145; 1110; 1035 cm^{-1} . - MS (130°C): m/z (%) = 262 (0.5; M^+); 245 (21); 244 (5); 199 (8); 160 (18), 158 (19), 144 (17); 130 (74); 103 (34); 99 (67); 86 (65); 84 (50); 49 (91); 43 (100). - 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.47 (s, 1H, $CH=NOH$); 7.82/7.72 (s/dd, 2H, OH, aust.; 6-H, $^3J = 7.9$, $^4J = 1.7$ Hz.); 7.42–6.90 (m, 3H, 3-H bis 5-H); 4.00 (s, 4H, 2'-H₂, 3'-H₂); 3.05 ("t", 4H, 7'-H₂, 9'-H₂, "J" = 5.6 Hz); 1.89 ("t", 4H, 6'-H₂, 10'-H₂).

$C_{14}H_{18}N_2O_3$ (262.3)

Ber. C 64.11 H 6.92 N 10.68%,

Gef. C 64.29 H 6.94 N 10.69%.

[2,3,4,4a-Tetrahydro-1H-pyrido[1,2-a]chinazolin-3-spiro-2'-(1',3'-dioxolan)]-5-oxid (**21**)

Nach allgemeiner Arbeitsvorschrift aus 0.5 g (1.91 mmol) **19** unter Lichtschutz; Reaktionszeit 1.5 h; Hg-Abscheidung: 0.35 g (92% bez. auf 2 Oxid.-Äquiv.). 490 mg Rohbase wurden auf Kieselgel aufgezogen und mit Ethylacetat eluiert: gelbes Öl, das aus Benzol / Hexan bei Kühlung leuchtend gelbe Kristalle abschied, die sich am Licht unter Rotfärbung zersetzen und beim Trocknen zerfließen. Ausb. 450 mg (92%). Schmp. 96°C. - IR (KBr): 3080; 3040; 1590; 1560; 1490; 1185; 1150; 1090 cm^{-1} . - MS (260°C): m/z (%) = 260 (11; M^+); 243 (4), 230 (3); 199 (18); 185 (16); 157 (14); 144 (100); 130 (39); 99 (21). - 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.62 (s, 1H, 6-H); 7.35–6.73 (m, 4H, arom. H); 5.09 (dd, 1H, 4aH, $^3J_{ax,ax} = 11.4$, $^3J_{eq,ax} = 3.2$ Hz); 3.99/3.91 ("s"/ddd, 5H, 4'-H₂, 5'-H₂, überlagern 1-H_{eq}, $^2J = 14.2$, $^3J_{ax,eq} = 4.5$, $^3J_{eq,eq} = 2.3$ Hz); 3.15 (ddd, 1H, 1-H_{ax}, $^3J_{ax,ax} = 12.1$, $^3J_{eq,ax} = 3.8$ Hz); 2.45 (dt, 1H, 4-H_{eq}, $^2J = 12.2$, $^4J_{eq,eq} = 3.2$ Hz); 2.16–1.58 (m, 3H, 2-H₂, 4-H_{ax}). - ^{13}C -NMR ($CDCl_3$; APT): δ (ppm) = 139.80 (C-10a); 132.16 (C-6); 131.30 (C-9); 126.24 (C-7); 119.82 (C-8); 116.97 (C-6a); 111.49 (C-10); 106.84 (C-3); 79.67 (C-4a); 64.67 (C-4', C-5'); 42.28 (C-1); 35.62 ("C-4); 31.91 ("C-2).

$C_{14}H_{16}N_2O_3$ (260.3)

Ber. C 64.60 H 6.20 N 10.76%,

Ber. C 66.17 H 6.28 N 10.15%, (+ 0.2 mol Benzol)

Gef. C 65.99 H 6.18 N 10.00%.

Die Substanz enthielt nach den Spektren Benzol; die Elementaranalyse wurde auf $C_{14}H_{16}N_2O_3 + 0.2$ mol Benzol berechnet.

Bis{[2,3,4,4a-Tetrahydro-1H-pyrido[1,2-a]chinazolin-3-spiro-2'-(1',3'-dioxolan)]-5-oxid}-hydroperchlorat
(**21**)₂·HClO₄

Aus **21** mit Perchlorsäure; leuchtend rote Kristalle, Schmp. 147°C (Methanol / Diisopropylether). - IR (KBr): 3060; 1640; 1600; 1560; 1490 cm^{-1} . - MS praktisch identisch mit dem von **32**. - 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 7.90 (s, 2H, 6-H); 7.37–6.72 (m, 8H, 7-H bis 10-H); 5.51 ("s" br, 1H?, H⁺, aust.; gemittelt Signal mit HOD); 4.91 (dd, 2H, 4a-H, $^3J_{ax,ax} = 11.3$, $^3J_{eq,ax} = 2.9$ Hz); 4.20–3.65/3.94 (m/"s", 10H, 1-H_{eq}, überlagert von 4'-H₂, 5'-H₂); 3.16–2.82 (m, 2H, 1-H_{ax}); 2.22 ("d", 2H, 4-H_{eq}, $^2J = 12.4$ Hz); 1.89–1.00 (m, 6H, 2-H₂, 4-H_{ax}).

($C_{14}H_{16}N_2O_3$)₂·HClO₄ (621.0)

Ber. C 54.15 H 5.36 N 9.02%,

Gef. C 54.00 H 5.32 N 8.86%.

2-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)phenylmethanol
(**20**)

Aus 2.5 g (10.1 mmol) **18** in 10 ml absol. Ether und 760 mg (20.2 mmol) Lithiumaluminiumhydrid durch 2 h Erhitzen unter Rückfluß. Nach Aufarbeitung leicht grünlich schimmerndes, hochviskoses Öl, Sdp. 205°C/0.018 Torr. Ausb. 2.3 g (91%). - IR (KBr): 3420; 1600, 1580; 1490; 1170; 1145; 1100; 1035 cm^{-1} . - MS (40°C): m/z (%) = 249 (22; M^+); 204 (13); 148 (38); 144 (39); 134 (100); 118 (48); 106 (71); 101 (58); 99 (18); 91 (29); 87 (26); 77 (29). - 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.30–7.10 (m, 4H, arom. H); 5.35 (s br, 1H, OH, aust.); 4.81 (s, 2H, CH_2OH); 4.00 (s, 4H, 2'-H₂, 3'-H₂); 3.07 ("t", 4H, 7'-H₂, 9'-H₂, "J" = 5.6 Hz); 1.90 ("t", 4H, 6'-H₂, 10'-H₂).

$C_{14}H_{19}NO_3$ (249.3)

Ber. C 67.45 H 7.68 N 5.62%,

Gef. C 67.52 H 7.75 N 5.57%.

2,3,4,4a-Tetrahydro-1H,6H-pyrido[1,2-a][3,1]-benzoxazin-3-spiro-2'-(1',3'-dioxolan) (**22**)

Nach allgemeiner Arbeitsvorschrift aus 1.00 g (4.01 mmol) **20**; Reaktionszeit 3 h; Hg-Abscheidung: 0.90 g (112% bez. auf 2 Oxid.-Äquiv.). Ansatz wurde mit Potasche ausgesalzen, mit wenig konz. Ammoniaklösung versetzt und erschöpfend mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Trocknen und Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. wurden 920 mg Rohbase erhalten. Bei der schichtchromatographischen Trennung wurden detektiert und eluiert: 200 mg (20%) **20** mit $R_f = 0.72$; 200 mg (20%)

22 mit $R_f = 0.61$; 280 mg (27%) **24** mit $R_f = 0.43$; 200 mg (25%) **23** mit $R_f = 0.26$.

22: Grünliches, leicht zersetzliches Öl, das nur unter Kühlung begrenzt haltbar war. - IR (KBr): 1610; 1580; 1490; 1180; 1150; 1095; 1050 cm^{-1} . - MS (35°C): m/z (%) = 248 (8; $M^+ + 1$); 247 (48; M^+); 246 (18); 215 (5); 202 (8); 186 (19); 160 (27); 133 (53); 118 (67); 104 (26); 99 (33); 91 (62); 77 (30); 65 (27); 43 (100). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.23-6.78 (m, 4H, 7-H bis 10H); 4.99/4.75 (dd, 2H, 6- H_2 , $^2J = 14.6$ Hz); 4.48 (dd, 1H, 4a-H, $^3J_{\text{ax,ax}} = 8.7$; $^3J_{\text{eq,ax}} = 4.2$ Hz); 3.99 ("s" br, 4H, 4'- H_2 , 5'- H_2); 3.83 (dt, 1H, 1- H_{eq} , $^2J = 12$, $^3J_{\text{ax,eq}} = 4.3$, $^3J_{\text{eq,eq}} = 4.3$ Hz); 2.86 (ddd, 1H, 1 H_{ax} , $^3J_{\text{ax,ax}} = 9.3$, $^3J_{\text{eq,ax}} = 5.7$ Hz); 2.29 (m, 4H, 2- H_2 , 4- H_2).

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (247.3)

Ber. C 68.00 H 6.93 N 5.66%

Gef. C 68.01 H 7.13 N 5.66%

1-(2-Hydroxymethyl-phenyl)-2,3-dihydro-1H-pyridin-4-on (23)

Nach allgemeiner Arbeitsvorschrift aus **20**; vgl. Darstellung von **22**. Weißes Pulver, Schmp. 105°C (Methanol / Ethylacetat / Diisopropylether). - IR (KBr): 3280, 1611; 1559; 1492 cm^{-1} . - MS (120°C): m/z (%) = 204 (8; $M^+ + 1$); 203 (42; M^+); 202 (8); 174 (12); 160 (12); 146 (33); 133 (51); 132 (42); 130 (56); 118 (55); 104 (48); 91 (65); 77 (100); 65 (52); 55 (44); 51 (65). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.60-7.05/7.24 (m/d, 5H, 3'-H bis 6'-H, überlagert von 6-H, $^3J = 7.6$ Hz); 5.18 (d, 1H, 5-H); 4.74 (d, 2H, CH_2OH , $^3J = 5$ Hz; nach Aust. s); 3.85 ("t",

2H, 2- H_2 , " J " = 7,5 Hz); 2.70-2.55 ("t", 2H, 3- H_2); 2.50 (t, 1H, OH, aust.).

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (203.2)

Ber. C 70.92 H 6.45 N 6.89%

Gef. C 70.75 H 6.31 N 6.95%

8-(2-Hydroxymethyl-phenyl)-1,4-dioxo-8-azaspiro-[4.5]decan-7-on (24)

Nach allgemeiner Arbeitsvorschrift aus **20**; vgl. Darstellung von **22**. Gelbes Öl, das bei Kühlung kristallisierte, sich aber bei R. T. wieder verflüssigte. - IR (CHCl_3): 3437; 1635; 1602; 1562; 1489; 1157; 1123; 1101; 1078 cm^{-1} . - MS (150°C): m/z (%) = 263 (1; M^+); 232 (3); 201 (9); 173 (12); 158 (16); 134 (28); 118 (33); 106 (33), 99 (100); 86 (53); 77 (44). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.60-7.08 (m, 4H, arom. H); 4.52-4.41 (m, 2H, CH_2OH); 4.12-4.01 ("s", 4H, 2- H_2 , 3- H_2); 3.80/3.51(2-"dt", 2H, 9- H_b + 9- H_a , jeweils $^2J = 12.8$, $2\text{-}^3J = 6.4$ Hz); 3.14 ("dd", 1H, OH, aust., " J " = 8, " J " = 4.3 Hz); 2.81 ("s", 2H, 6- H_2); 2.13 ("t", 2H, 10- H_2 , " J " = 6.4 Hz).

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (263.3)

Ber. C 63.87 H 6.51 N 5.32%

Ber. C 61.75 H 6.66 N 5.14%, (+ 0.5 mol H_2O)

Gef. C 61.76 H 6.55 N 4.90%

Die Substanz war hygroskopisch; die Elementaranalyse wurde auf $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4 + 0.5$ mol H_2O berechnet.

Dank

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung dieser Arbeit.

- [1] H. Möhrle, C. Miller, Arch. Pharm. (Weinheim) **316**, 160 (1983).
- [2] H. Möhrle, M. Claas, Pharmazie **41**, 553 (1986).
- [3] H. Möhrle, P. Gundlach, Arch. Pharm. (Weinheim) **302**, 291 (1969).
- [4] S. W. Smith, M. S. Newman, J. Am. Chem. Soc. **90**, 1249 (1968).
- [5] E. H. Cordes, H. G. Bull, Chem. Rev. **74**, 581 (1974).
- [6] F. Huet, A. Lechevallier, M. Pellet, J. M. Conia, Synthesis **1978**, 63.
- [7] E. C. Taylor, J. S. Skotnicki, Synthesis **1981**, 606.
- [8] M. Jeandré, Dissertation, Universität Düsseldorf (1992).
- [9] J. Schinke, Dissertation, Universität Düsseldorf (1989).
- [10] R. E. Lyle, R. E. Adel, G. G. Lyle, J. Org. Chem. **24**, 342 (1959).
- [11] R. Denss, H. Ryf, Geigy AG, Swiss Pat. 469,736 (Apr. 30, 1969); C. A. **71**, 113003 n (1969).
- [12] H. J. Roth, A. Brandau, Arch. Pharm. (Weinheim) **301**, 904 (1968).
- [13] H. Möhrle, M. Claas, Pharmazie **43**, 749 (1988).
- [14] H. Bader, A. R. Hansen, F. J. McCarty, J. Org. Chem. **31**, 2319 (1966).