

Reaktionsbeteiligung von Oximfunktionen bei der Dehydrierung von 2-Phenylpiperidin-Derivaten

Neighbouring Group Effect of Oxime Functions in the Dehydrogenation of 2-Phenylpiperidine Derivatives

Hans Möhrle und Michael Gehlen

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

Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. H. Möhrle. E-mail: h.moehrle@uni-duesseldorf.de

Z. Naturforsch. 2007, 62b, 841–853; eingegangen am 23. Januar 2007

Mercury(II)-induced dehydrogenation of α -(2-phenylpiperidin-1-yl)-acetophenone oximes **7** gives rise to two different iminium compounds which subsequently react with the neighbouring oxime group. With the mercury(II)-EDTA reagent, (*E*)-**7** forms the cyclic nitrones **9** and **11a, b**, whereas (*Z*)-**7** is transformed into oxadiazines **12** and **13a, b**. The pairs of diastereomers **11a, b** and **13a, b** result from the equilibrium involving an iminium oximate species. The introduction of electron donor or acceptor groups into the phenyl substituent in (*E*)-**15** and (*E*)-**16** does not influence significantly the direction of dehydrogenation. With mercury(II) acetate in dilute acetic acid no specificity of the oxime configuration is observed, and the nitrones and oxadiazines are produced together. This may be explained by a reaction with the acetate ion at the iminium oxime stage. NMR experiments in CDCl₃ have shown that treatment of nitrone **2** and oxadiazine **3** with CF₃COOD causes ring cleavage by prototropy and after longer reaction times generates the same imidazole **23**.

Key words: Hg(II)-induced Dehydrogenation, Oxime Participation, Nitron, Oxadiazine, Iminium Oximate

Einleitung

Bereits früher [1] konnte gezeigt werden, dass *E*- und *Z*-Oxime als Nachbargruppen bei der Dehydrierung der *N*-substituierten Piperidine (*E*)-**1** und (*Z*)-**1** mit Quecksilber(II)-ethylendiamintetraacetat (Hg(II)-EDTA) eine Reaktionsbeteiligung eingehen, die zu dem Aminonitron **2** bzw. zum Oxadiazin **3** führt. Dabei erfolgte die Dehydrierung ausschließlich innerhalb des Heterocyclus unter Bildung eines cyclischen Iminium-Ions, das mit der jeweiligen Oximgruppe einen Ringchluss ergab. Dies zeigte sich auch daran, dass sich die Produkte in ihrer Reaktivität gegenüber Grignard-Verbindungen als verkappte Iminiumstrukturen ausweisen.

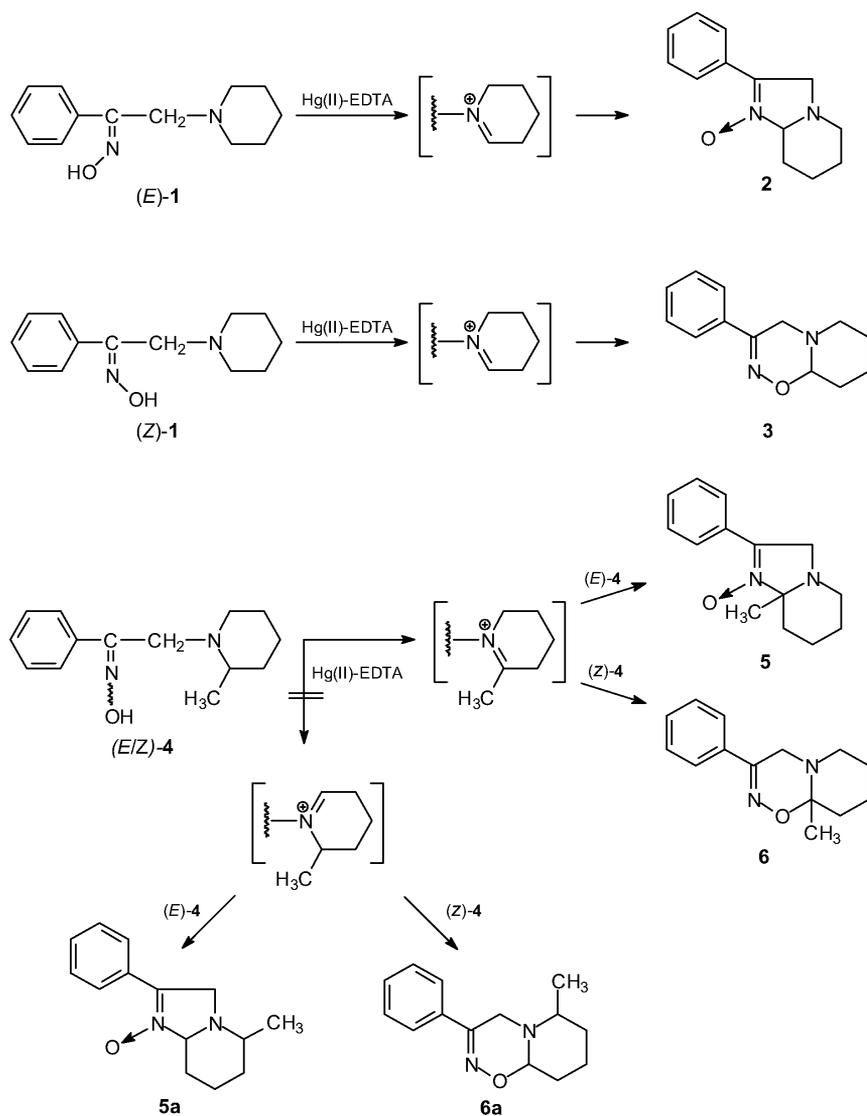
Bei den entsprechenden 2-Methylpiperidinen (*E/Z*)-**4** war grundsätzlich eine Dehydrierung im Heterocyclus sowohl zur α -CH₂- als auch zur α -Methingruppe möglich. Da jedoch nur die angulären Methylderivate **5** und **6** entstanden, wurde offensichtlich nur die Methinfunktion [2, 3] dehydriert, was mit der höheren Stabilität des tertiären Carbenium-Ions [4] korreliert (Schema 1).

Es erhob sich deshalb die Frage, wie die analogen 2-Phenylpiperidine bei der Dehydrierung reagieren. Zwar weist das „Benzylcarbenium-Ion“ eine größere Stabilität auf, aber die Ladungsdelokalisierung könnte einen Angriff der Nachbargruppe erschweren. Weiterhin wäre denkbar, dass die Phenylgruppe aus sterischen Gründen die Bildung des *N*-mercurierten Komplexes [5] behindert und damit zu einer konkurrierenden Entstehung beider möglichen Carbenium-Iminium-Strukturen führt. Deshalb war eine Untersuchung der 2-Phenylpiperidin-Derivate notwendig.

Ergebnisse und Diskussion

Die Dehydrierung des *E*-Oxims von 2-Phenylpiperidin-Derivat (*E*)-**7** mit Hg(II)-EDTA verlief überraschend (Schema 2).

Zwar entsprach das abgeschiedene Quecksilber erwartungsgemäß einem Zweielektronen-Entzug, doch dem Hauptprodukt, das aus der Basenphase mit Ethanol kristallisierte, konnte nach den NMR-spektroskopischen Untersuchungen nur die Struktur eines Diastereomeren-Gemischs des Nitrons **11** zukommen. Ledig-



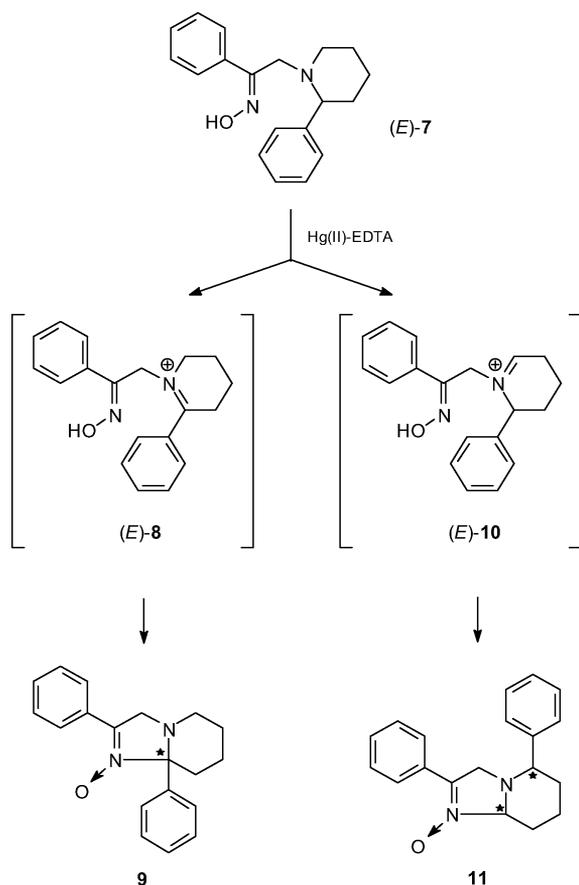
Schema 1.

lich als Nebenprodukt wurde aus der Mutterlauge das isomere anguläre Phenylderivat **9** gewonnen, mit dem nach den bisherigen Erfahrungen an den 2-Methylpiperidinen vorzugsweise zu rechnen war. Die Gesamtausbeute an den Nitronen betrug 88 %. Das Verhältnis der Isomere wurde mit Hilfe der HPL-Chromatographie untersucht, wobei das Diastereomeren-Gemisch **11** 91 % ausmachte, wogegen der Anteil an **9** nur 9 % betrug.

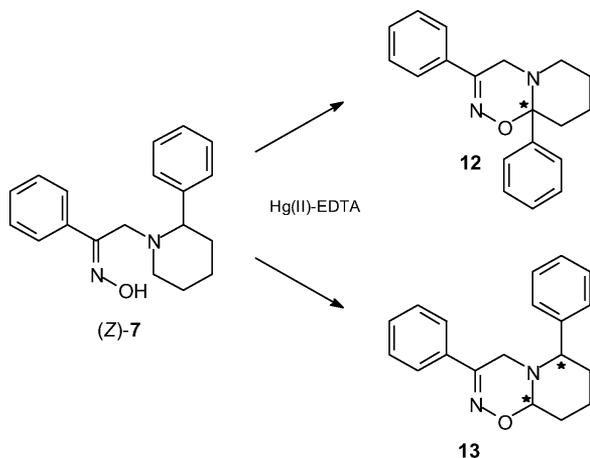
Die Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von (Z)-**7** musste aus Löslichkeitsgründen in einer Mischung aus *N*-Methylacetamid/Wasser vorgenommen werden. Wie bei der Umsetzung des *E*-Isomers entstand auch hier

das anguläre Phenyl-dihydrooxadiazin **12** in vergleichsweise geringerer Ausbeute. Die HPLC-Analyse ergab für das Diastereomeren-Gemisch **13** einen Anteil von 59 %. Die Isolierung der Verbindungen erfolgte nach der Extraktion mit Methylenchlorid aus ammoniakalischem Medium durch anschließende Säulenchromatographie des Rückstands an Kieselgel (Schema 3).

Die Reaktionsmechanismen sind über die durch Dehydrierung entstehenden verschiedenen cyclischen Carbenium-Iminium-Ionen zu formulieren, welche durch nachfolgenden nucleophilen Angriff der Oximfunktion, unter Beibehaltung ihrer Konfiguration, die Ringbildungen durchführen.



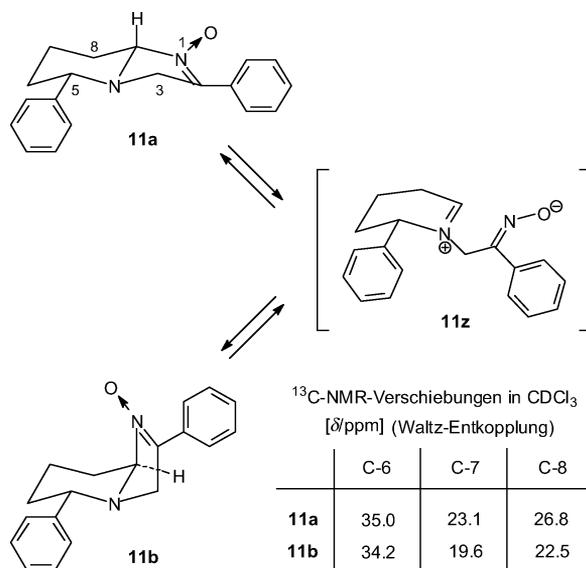
Schema 2.



Schema 3.

NMR-Untersuchungen

Von besonderem Interesse sind die Strukturen der Bicyclen **11** und **13** mit tertiärem angulärem Kohlen-



Schema 4.

stoffatom. Bei diesen ist durch Phenylsubstituenten in α -Position zum Piperidinstickstoffatom ein zweites Asymmetriezentrum vorhanden, so dass für beide Verbindungen grundsätzlich jeweils zwei diastereomere Racemate denkbar sind, die durch Ring- bzw. Stickstoff-Inversion in verschiedenen Konformationen auftreten können.

Die korrelierten ¹H/¹H- und ¹H/¹³C-NMR-Spektren ergaben zunächst, dass stets eine equatoriale Stellung für den Phenylsubstituenten im Piperidinteil der Bicyclen zu fordern ist.

Im ¹H-NMR-Spektrum des Nitrons **11** in CDCl₃ erscheinen neben dem Kernsatz der Hauptsubstanz **11a** andeutungsweise die Signale einer zweiten Spezies **11b**. Nach etwa 72 h hat sich ein Gleichgewicht **11a** : **11b** von 47 : 53 eingestellt (Schema 4).

Im Spektrum von **11a** tritt für das anguläre 8a-H ein Triplet von Doppeldoublets auf, wobei die vicinale axiale/axiale-Kopplung von 10.4 Hz mit 8-H_{ax}, weiterhin die vicinale axiale/equatoriale Kopplung, sowie zwei homoallylische Kopplungen [1] mit den Protonen an C-3 enthalten sind. Letztere bilden mit 8a-H ein AMX-System und zeigen eine geminale Kopplung von 13.5 Hz. Das Doppeldoublet bei 3.52 ppm ist dem 5-H zuzuordnen, wobei die Kopplungskonstante von 10.3 Hz dessen axiale Stellung beweist.

Das Spektrum zeigt nach erfolgter Gleichgewichtseinstellung einen neu erschienenen Kernsatz, der aus der Verbindung **11b** resultiert. Das Signal für das equatoriale 8a-H zeigt eine entsprechend geringe Breite

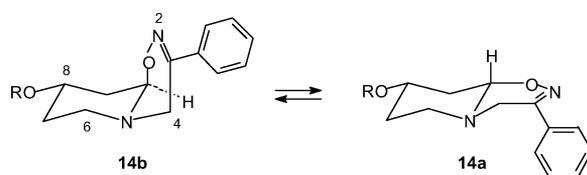
durch die equatoriale/axiale Kopplung von 4.8 Hz und die equatoriale/equatoriale Kopplung von 3.3 Hz. Für die Konformation ist zusätzlich das Signal von 5-H entscheidend, das mit einer vicinalen Kopplung von 11.3 Hz nur mit einer axialen Position zu vereinbaren ist.

Ein Vergleich der ^{13}C -NMR-Spektren der beiden Isomere ermöglicht weitere Aussagen über die Ringverknüpfung der primär vorliegenden Form **11a**. Die Resonanzlagen von C-7 und C-8 in **11b** sind um 3.5 bzw. 4.3 ppm gegenüber denen von **11a** höherfellig verschoben. Dieses Phänomen wurde bereits bei ähnlichen 7-Hydroxynitronen beobachtet [6] und ist durch den γ -Effekt der axial angeordneten Nitronfunktion und zwar des Stickstoffatoms auf C-7 und des Sauerstoffatoms auf C-8 zu erklären. Dies bestätigt auch die *trans*-Konformation der Ringverknüpfung in **11a**, denn bei einer *cis*-Konformation müsste ein weiterer γ -Effekt, nämlich von C-3-auf C-6, auftreten. Da aber die Verschiebung von C-6 bei beiden Isomeren nahezu gleich ist, sichert dies die *trans*-Konformation. Diese ist auch für das vergleichbare Indolizidin und 3,5,6,7,8,8a-Hexahydroindolizin beobachtet worden [7, 8].

Die Gleichgewichtseinstellung von **11a** und **11b** muss über eine Ringöffnung formuliert werden. Die cyclische Mannich-Base unterliegt teilweise einer Retro-Mannich-Reaktion, die zur Bildung des Iminium-oximat-Zwitterions **11z** führt. Der erneute Angriff der Nachbargruppe am sp^2 -hybridisierten planaren elektrophilen Zentrum ist nunmehr von zwei Seiten möglich, so dass sowohl **11a** als auch **11b** entstehen können. Dabei muss es bei der Bildung von **11b** zu einem Konfigurationswechsel am Brückenkopf-C-Atom kommen, weshalb **11b** ein Diastereomeres der ursprünglichen Form **11a** darstellt.

Wie bei dem Nitron **11**, so zeigen auch die NMR-Spektren des Oxadiazins **13** die Existenz zweier Formen. Nach der Äquilibrierung in CDCl_3 -Lösung geht aus den Spektren aufgrund der gleichen Überlegungen wie bei **11** zwingend hervor, dass die Isomere sich nicht durch Konformationsänderung ineinander überführen lassen, sondern Diastereomere darstellen.

Die Konformation lässt sich aus den chemischen Verschiebungen im ^{13}C -NMR-Spektrum durch die γ -Effekte auf C-4, C-6 und C-8 bei der *cis*-Form **13b**, hervorgerufen durch das axial ständige Sauerstoffatom, und gleichzeitig mit der Größe der vicinalen Kopplung von 9a-H bestimmen [7]. Das axiale anguläre Proton mit $^3J_{\text{ax/ax}} = 9.7$ Hz zeigt einen in vergleich-



Gleichgewichte (nach Äquilibrierung)

	R	<i>cis</i>	<i>trans</i>
14	H	73 %	27 %
14	CH ₃	81 %	19 %
13		73 %	27 %

Schema 5.

baren Ringsystemen ebenfalls bevorzugt vorliegenden *trans*-verknüpften Bicyclus **13a** an, wogegen das equatoriale H-Atom am Brückenkopf ein Signal mit $^3J_{\text{eq/ax}} = 4.5$ Hz hervorruft, das die *cis*-Konformation von **13b** beweist.

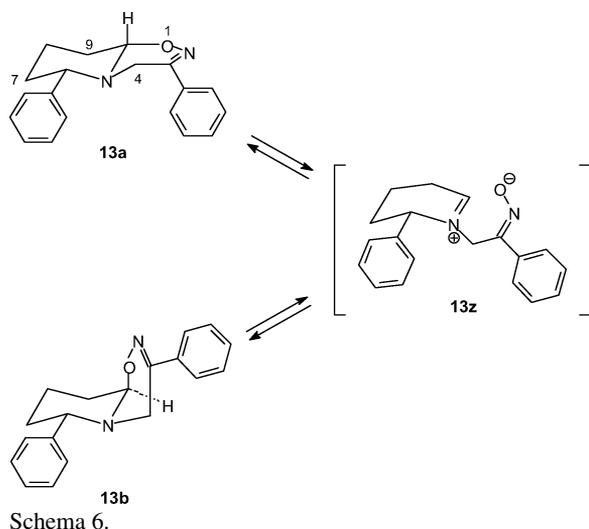
Im direkt nach dem Lösen der Substanz in CDCl_3 aufgenommenen ^1H -NMR-Spektrum von **13** entsprechen die Integrationen einem Verhältnis von **13a** : **13b** wie 58 : 42. Nach 24 h hat sich der Anteil der *cis*-Form **13b** auf 73 % erhöht. Die Äquilibrierung vom *trans*- zum *cis*-Isomer widerspricht scheinbar den Untersuchungen an den Verbindungen **14** mit gleichem Grundgerüst [9] (Schema 5).

Für die in 8-Position substituierten Pyrido-oxadiazin-Derivate **14** wurde zwar ebenfalls eine Isomerisierung festgestellt, doch lag direkt nach dem Lösen der Substanzen fast ausschließlich die jeweilige *cis*-Form vor, während die *trans*-Verbindung **13a** erst nach längerem Stehen der Probe gebildet wurde. Das *cis/trans*-Verhältnis nach erfolgter Gleichgewichtseinstellung stimmt aber sehr gut mit dem von **14** überein.

Die Erklärung dürfte in den unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften der Oxadiazin-Abkömmlinge liegen. So sollten die Verbindungen des Typs **14** in Festform eine *cis*-Konformation besitzen. Im Gegensatz dazu scheint **13** als *trans*-Isomer zu kristallisieren, so dass die Äquilibrierung „von der anderen Seite“ erfolgt.

Die Konfigurationsumkehr am Brückenkopf-C-Atom erfolgt wie bei den isomeren Amino-nitronen über das ringoffene Iminium-Ion **13z**, wobei der nucleophile Angriff der Oximatfunktion von zwei Seiten möglich ist und demzufolge entweder zu **13a** oder zu **13b** führt (Schema 6).

Der uneinheitliche Verlauf der Reaktion mit Präferenz für die sekundäre Carbeniumstruktur gegenüber der des tertiären α -Aminobenzyl-Kations bei der

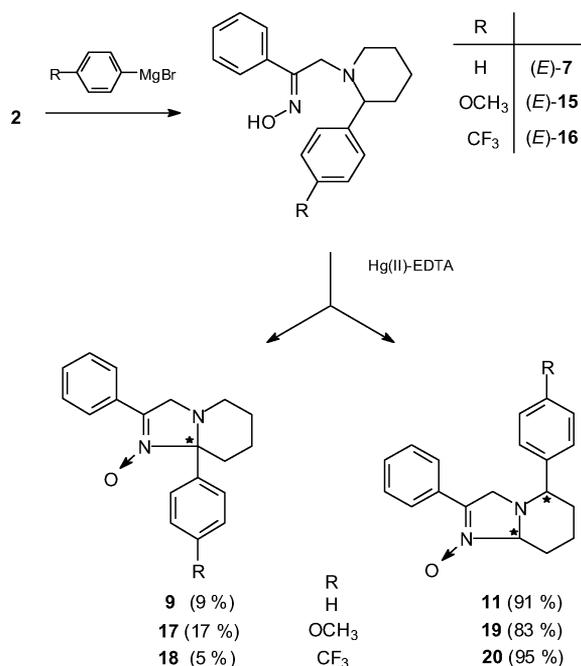


Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von (*E*)-**7** ist – im Vergleich zu aliphatischen Substituenten – nicht eindeutig zu erklären.

Allgemein wird als erster Schritt bei der Reaktion mit Hg(II)-EDTA die Bildung eines *N*-mercurierten Komplexes angenommen, der aber nicht isoliert werden kann. Die eigentliche Dehydrierung besteht in einer bimolekularen Eliminierung [10] unter Zerfall des Komplexes, für die stereoelektronische Voraussetzungen [11] erforderlich sind. Zwar ist in (*E*)-**7** – als freiem Amin – die axiale Stellung des Protons in 2-Position im 2-Phenylpiperidin-Anteil durch das NMR-Spektrum nachgewiesen, die jedoch im Hg-Komplex nicht zwingend erhalten sein muss, so dass keine anti-periplanare Anordnung gesichert ist.

Um zunächst elektronische Faktoren am 2-Aromaten hinsichtlich eines kinetischen Einflusses auf die Dehydrierung zu untersuchen, wurden aus dem Aminonitron **2** mit entsprechenden Grignard-Verbindungen die *p*-substituierten Phenylderivate (*E*)-**15** und (*E*)-**16** dargestellt (Schema 7).

Die Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von (*E*)-**15** und (*E*)-**16** zeigte unter gleichen Bedingungen wie die von (*E*)-**7** nach der Produktverteilung, die mittels HPLC ermittelt wurde, keine entscheidende Änderung des Reaktionsverlaufs. Die Hauptprodukte sind immer die in 5-Position phenylierten Bicyclen, und die Dehydrierungsrichtung wird durch Donor- oder Akzeptor-Substituenten in *p*-Position nicht signifikant beeinflusst. Die Mannich-Basen **19** und **20** liegen wie das Aminonitron **11** als Gemische diastereomerer Formen vor. Die NMR-spektroskopischen Messungen lieferten für



Schema 7.

die Zuordnung vergleichbare Werte. Es kam auch hier zur Äquilibrierung zweier Formen mit *trans*- und *cis*-verknüpftem Ringgerüst, wobei das *trans*-Isomer zu nächst überwog.

Als weitere Möglichkeit für die Beeinflussung der Dehydrierungsrichtung bei den phenylierten Oximen musste der sterische Anspruch des Komplexbildners EDTA hinsichtlich der Wechselwirkung mit dem 2-Phenylpiperidinrest diskutiert werden. Deshalb sollten (*E*)- und (*Z*)-**7** zum Vergleich mit dem sterisch weniger anspruchsvollen Quecksilber(II)-acetat [12] umgesetzt werden. Da Hg(OAc)₂ im Gegensatz zu Hg(II)-EDTA nur über eine Oxidationsstufe reagierte, wurden die isomeren Oxime **7** mit 4 Mol Hg(OAc)₂ in 5 proz. Essigsäure eine Stunde erhitzt.

Der Reaktionsverlauf war völlig überraschend. Unter deutlicher Abnahme der Gesamtausbeute im Vergleich zur Hg(II)-EDTA-Dehydrierung entstanden sowohl aus (*E*)-**7** als auch (*Z*)-**7** jeweils alle vier isomeren cyclischen Mannich-Basen **9/11** und **12/13**. Die Produktverteilung wurde mittels HPLC ermittelt (Tab. 1).

Bei der Umsetzung von (*E*)-**7** betrug der Anteil an Nitronen nur 75 % und bei der von (*Z*)-**7** der Anteil von Oxadiazinen lediglich 51 %, so dass in einem beträchtlichen Ausmaß jeweils Bicyclen entstanden waren, deren Konfiguration der Ausgangsverbindung wi-

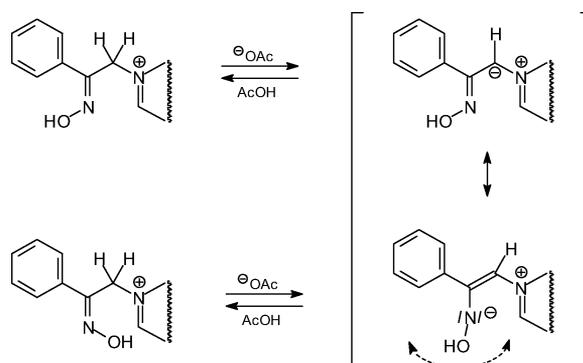
Tab. 1. Produktverteilung bei Hg(II)-Dehydrierungen mit verschiedenen Oxidanzien.

Oxim	Oxidans	Nitrone		Oxadiazine	
		9 (%)	11 (%)	12 (%)	13 (%)
(<i>E</i>)- 7	Hg(II)-EDTA	9	91	0	0
(<i>Z</i>)- 7		0	0	41	59
(<i>E</i>)- 7	Hg(OAc) ₂	35	40	5	20
(<i>Z</i>)- 7		19	30	20	31

derspricht. Für die Beantwortung der Frage, ob der Wechsel des Oxidans von Hg(II)-EDTA zu Hg(OAc)₂ die Dehydrierungsrichtung bevorzugt, muss die Verteilung von angular phenylierten Derivaten **9** und **12** und solchen mit 2-Phenylpiperidin-Struktur **11** und **13** betrachtet werden. Aus (*Z*)-**7** resultiert ein Verhältnis von 39% angularen zu 61% 2-Phenylpiperidin-Derivaten, was etwa dem der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung entspricht. Auch bei (*E*)-**7** dominiert der 2-Phenylpiperidin-Anteil mit 60% über die angularen Produkte, wengleich der Unterschied zu Hg(II)-EDTA größer ist. Da die sterische Beeinflussung aber auf die Eliminierungsreaktion abzielt, kann festgestellt werden, dass eine unterschiedliche Raumerfüllung der quecksilberhaltigen Oxidantien nicht für die Dehydrierungsrichtung verantwortlich sein kann.

Andererseits lag nahe anzunehmen, dass die offensichtliche Konfigurationsumkehr der Oxime vom niedrigen pH-Wert bei der Hg(OAc)₂-Dehydrierung verursacht wird, da hier im Gegensatz zur Hg(II)-EDTA-Dehydrierung in 5% Essigsäure gearbeitet wird. Deshalb wurden (*E*)-**7** und (*Z*)-**7** ohne Zusatz des Dehydrierungsreagenzes in 5% Essigsäure entsprechend erhitzt und die rohen Ansätze anschließend durch HPLC-Messungen ausgewertet. Dabei zeigte sich jedoch keine Konfigurationsumkehr in nennenswertem Umfang. (*Z*)-**7** wurde bis auf eine geringe Zersetzung unverändert zurückgewonnen, und auch (*E*)-**7** isomerisierte zu weniger als 2%. Daher sollte untersucht werden, ob die Isomerisierung nach der Dehydrierung über eine nachträgliche Ringöffnung der Oxidationsprodukte verläuft. Dazu wurden die bicyclischen Mannich-Basen **11** und **13** eine Stunde in 5% Essigsäure erhitzt. Aber auch hier ergab die HPLC-Analyse, dass weder eine Umwandlung des Nitrons **11** zum Oxadiazin **13** noch eine Isomerisierung in umgekehrter Richtung stattgefunden hatte.

Aus diesem Grund wurde angenommen, dass die Konfigurationsänderung der Oximfunktion bei der Hg(OAc)₂-Dehydrierung von (*E*)-**7** und (*Z*)-**7** erst auf der Stufe der primär unter Zwei-Elektronen-Entzug ge-



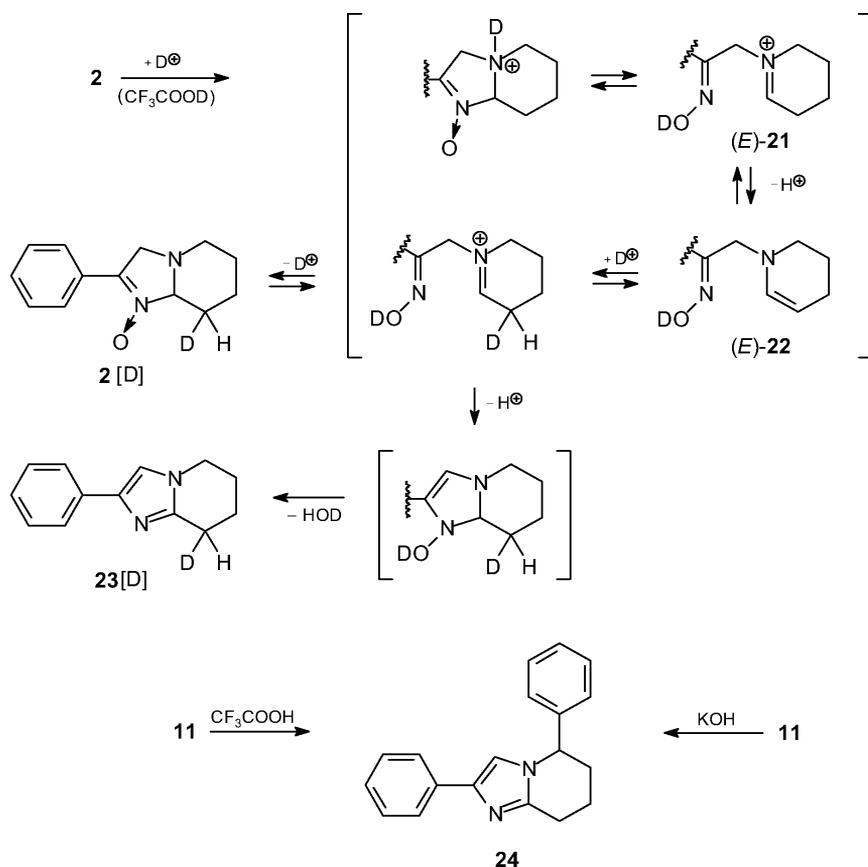
Schema 8.

bildeten Iminium-Ionen erfolgt (Schema 8). Durch die hierdurch bewirkte Acidifizierung der exocyclischen α -Methylengruppe können die vorhandenen Acetat-Ionen in dem polaren Medium ein Proton abstrahieren, woraus ein mesomeres Anion resultiert, das unter Rotation [13] zu einer Konfigurationsänderung der Oximgruppe führen kann. Der weitere Verlauf der Dehydrierung erfolgt entsprechend.

Aminonitronen und Dihydrooxadiazine als verkappte Iminium-Spezies

Aufgrund der Reaktionen von Aminonitronen und Dihydrooxadiazinen mit magnesiumorganischen Verbindungen [2, 3] wurden diese als verkappte Iminium-Spezies angesehen. Die ¹H-NMR-Spektren der Nitrone **2** und **11** in CDCl₃ zeigten keinerlei Hinweis auf die Existenz einer offenkettigen Iminiumstruktur in einem prototropen Gleichgewicht.

Nach Zusatz von deuterierter Trifluoressigsäure trat offensichtlich die Protonierung des Piperidinstickstoffatoms mit der erwarteten Tieffeldverschiebung der Methylene-Protonen in 3- und 5-Position sowie des Protons 8a-H um ca. 0.5–0.8 ppm ein. Bedeutungsvoll war aber die Beobachtung, dass die Integration der Methylengruppe in 8-Stellung um annähernd ein Proton abgenommen hatte, was durch eine Ringkettentautomerie des Bicyclus **2** mit dem offenkettigen Iminium-Ion (*E*)-**21** bzw. der entsprechenden Enaminform (*E*)-**22** zu erklären ist, wobei nach partieller Deuterierung wieder Cyclisierung zum protonierten ringgeschlossenen Nitron **2**[D] erfolgt (Schema 9). Dies ist ein indirekter Beweis für die Existenz eines intermediären Iminium-Oxims (*E*)-**21**, das spektroskopisch nicht direkt nachweisbar ist, weil die Konzentration offensichtlich unterhalb der Erfassungsgrenze der NMR-Methode liegt.



Schema 9.

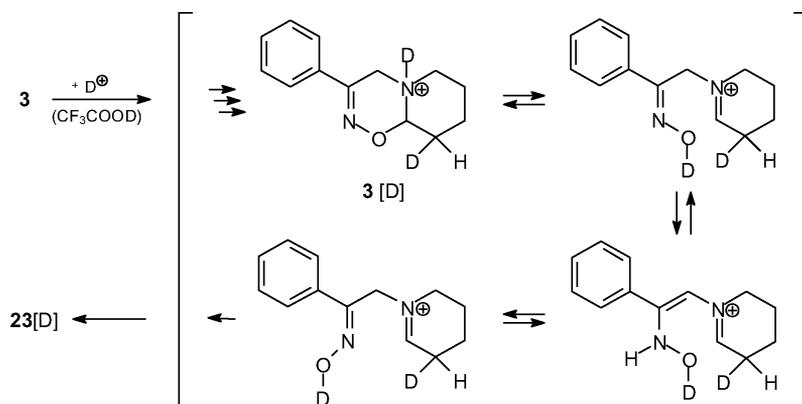
Wird die Probe nach einstündiger Einwirkung von CF_3COOD erneut vermessen, so liegt ein Gemisch aus etwa gleichen Teilen von **2[D]** und dem durch Dehydrierung gebildeten Imidazol-Derivat **23[D]** vor, wobei nach 24 h nur noch letzteres sichtbar ist. Die Struktur von **23** wird durch eine unabhängige Synthese [14] belegt. Analoge Untersuchungen wurden mit dem Nitron **11** durchgeführt. Die Experimente führten zum entsprechenden 2,5-Diphenylimidazol-Derivat **24** (Schema 9).

Das anellierte Oxadiazin-Derivat **3** zeigte bei den NMR-Messungen grundsätzlich ein gleichartiges Signalmuster wie **2**. Bei Zugabe von CF_3COOD erfolgten eine primäre Deuterierung über die ringgeöffnete Enamin-Stufe und eine weitere Umsetzung bis zum Endprodukt Imidazol **23** (Schema 10). Die Voraussetzung hierfür ist die α,β -ungesättigte Hydroxylamin-Spezies, die eine Konfigurationsumkehr zulässt. Allerdings ist die Reaktionsgeschwindigkeit sehr viel geringer als bei **2**. Auch nach 24 h war nur das Kation der in 9-Stellung partiell deuterierten Ausgangsverbin-

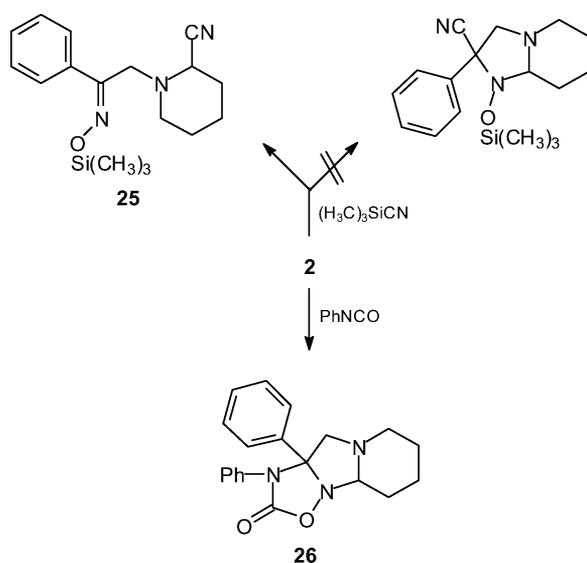
dung **3[D]** nachzuweisen, so dass offenbar der Wechsel der Konfiguration extrem langsam erfolgt. Die Lösung wurde daraufhin mehrere Stunden auf 60°C erwärmt und zeigte dann erst die Signale eines 1 : 1-Gemischs aus **3[D]** und **23[D]**.

Im Hinblick auf das Reaktionsmuster erfolgte die Umsetzung des Nitrons **2** mit Reagenzien auf Dipole. Trimethylsilylcyanid [15] reagiert mit 1,3-dipolaren Verbindungen ähnlich wie Grignard-Verbindungen unter Bildung von Silylethern [16, 17], die als entsprechend substituierte Hydroxylamin-Abkömmlinge aufgefasst werden können. Die Reaktion mit **2** indes führte jedoch zu dem offenkettigen Oximether **25** (Schema 11).

Andererseits liefert **2** mit Phenylisocyanat in einer [3+2]-Cycloaddition das Produkt **26**. Obwohl das Oxadiazol **26** zwei Asymmetriezentren besitzt, liegt die Verbindung nicht als Diastereomergemisch vor, wie das Fehlen doppelter Kernsätze im NMR-Spektrum beweist, und was durch die bekannte Stereoselektivität der Cycloaddition erklärt wird. Insgesamt ist also



Schema 10.



Schema 11.

festzuhalten, dass die Aminonitrone vom Typ **2** in Abhängigkeit vom Reagens sowohl als Nitron wie auch als Iminium-Oximat reagieren können.

Zusammenfassend kann festgehalten werden:

Im Gegensatz zu aliphatisch 2-substituierten Piperidin-Derivaten mit Oxim-Nachbargruppen, bei denen die Dehydrierung ausschließlich zur 2-Stellung verläuft, tritt dies bei aromatischer 2-Substitution nicht ein. Hier entstehen durch Oxim-Beteiligung vielmehr Gemische aus angulären Phenylbicyclen und – nach Äquilibrierung über die Iminiumoximat-Spezies – in überwiegendem Maße diastereomere Gemische von 2-Phenylpiperidin-Derivaten. Bei der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung unterliegt die Oxim-Konfiguration keiner Veränderung, so dass aus *E*-Oximen jeweils Nitrone und aus *Z*-Oximen Oxadiazine resultieren. Dabei ist

auch nach Einführung von Elektronen-Donator- oder -Akzeptorgruppen in den 2-Phenyl-Substituent keine signifikante Beeinflussung der Dehydrierungsrichtung festzustellen. Die Dehydrierung der Oxime mit Hg(II)-acetat in verdünnter Essigsäure generiert dagegen, unter Verlust der Spezifität, sowohl aus (*E*)-**7** als auch aus (*Z*)-**7** Nitrone und Oxadiazine nebeneinander bei geringerer Gesamtausbeute. Untersuchungen hierzu machen eine Konfigurationsänderung durch Acetat-Einwirkung auf der Iminium-Oxim-Stufe wahrscheinlich.

NMR-Experimente zeigen, dass bei dem Nitron **2** und Oxadiazin **3** in Deuteriochloroform durch deuterierte Trifluoressigsäure eine prototrope Ringöffnung erfolgt und nach unterschiedlich langer Einwirkungszeit zum gleichen Imidazol **23** führt. Entsprechendes gilt auch für die Nitrone **11** und Oxadiazine **13**.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorr.): Linström-Block. – CHN-Analysen: Mikroanalytisches Laboratorium der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Analysator 2400 Perkin-Elmer). IR: Perkin-Elmer IR-Spektralphotometer 177. MS: Finnigan 3500, Ionisationsenergie 70 eV. ¹H-NMR: Varian FT-80A, Varian XR-300 (TMS als interner Standard, δ -Skala in ppm). ¹³C-NMR: Varian FT-80A, Bruker AC-200F, Bruker AM-300, Varian XR 300. DC: DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck 5554). Detektion: a) UV-Löschung bei 254 nm, b) Dragendorff-Reagenz, Nachsprühen mit 10 % Schwefelsäure. Fließmittel: I) CHCl₃/EtOH/konz. NH₃ (90 : 10 : 1), II) CH₂Cl₂/Cyclohexan/EtOAc (4 : 3 : 3), III) CH₂Cl₂/Hexan/MeOH (60 : 40 : 1). SC: Kieselgel 60 Merck, Korngröße 0.063 – 0.2 mm; Aluminiumoxid 90 aktiv neutral, Akt. I, Merck). UV/vis: Spektralphotometer Perkin-Elmer 554. HPLC: Chromatographie mit Hewlett-Packard 1084B; Detektion: UV, Photodioden-Array Detektor; Soft-

ware: Waters 990. Weitere experimentelle Angaben, insbesondere spektroskopische Daten, vgl. Lit. [18].

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung (Allgemeine Vorschrift 1)

Sofern nichts anderes angegeben, wird unter Standardbedingungen modifiziert nach [19] verfahren: Die für vier Oxid.-Äquiv. (entspr. der zweifach molaren Menge an Oxidationsmittel bez. auf das zu dehydrierende Amin) berechnete Menge an gelbem HgO und Dinatriummethylenamintetraacetat-Dihydrat wird in H₂O bis zur Lösung gerührt und im siedenden Wasserbad erwärmt. Anschließend wird die in EtOH gelöste Modellsubstanz hinzugefügt, unter N₂ 15 min. unter Rückfluss erhitzt, der Ansatz heiß filtriert und der Rückstand mit H₂O, EtOH und CH₂Cl₂ gewaschen. Das abgeschiedene Quecksilber wird gravimetrisch bestimmt. Die organischen Lösemittel werden i. Vak. entfernt. Nach dem Alkalisieren mit konz. NH₃-Lösung erfolgt erschöpfende Extraktion mit CH₂Cl₂. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, i. Vak. eingeeengt und der Rückstand wie angegeben aufgearbeitet.

Umsetzung bicyclischer Mannich-Basen mit Grignard-Reagenzien (Allgemeine Vorschrift 2)

Eine Suspension bzw. Lösung der Modellsubstanz in abs. Ether wird zu einer etherischen Lösung des Grignard-Reagenzes – dargestellt aus den angegebenen Mengen Halogenverbindung und Mg-Spänen – getropft und anschließend 1 h rückfließend erhitzt. Hydrolyse erfolgt mit ges. NH₄Cl-Lösung und – wenn nötig – mit wenig 2 N HCl. Nach dem Alkalisieren mit konz. NH₃-Lösung wird die Etherschicht abgetrennt und die wässrige Phase mit Ether und CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, i. Vak. eingeeengt und umkristallisiert.

2,8a-Diphenyl-3,5,6,7,8,8a-hexahydro-imidazo[1,2-a]-pyridin-1-oxid (9)

Nach AV 1: Aus 0.80 g (2.72 mmol) (*E*)-7 [2], 2.2 Oxid.-Äquiv. Hg(II)-EDTA, 30 mL EtOH/H₂O (1 : 1); 1 h. Hg-Abscheidung: 0.50 g (92 % bez. auf 2 Oxid.-Äquiv.). Aus EtOH kristallisiert **11**, und die i. Vak. eingeengte Mutterlauge ergibt durch säulenchromatographische Trennung an Kieselgel (Länge 20 cm, Durchmesser 2 cm) mit Fließmittel II: 80 mg (10 %) **9**, *R_f* = 0.72 [**11** *R_f* = 0.36]. Farblose Nadeln von **9** aus Ether/Diisopropylether. Schmp.: 163 °C. – UV/vis (MeOH): λ_{max} (lg ε_{max}) = 295 nm (4.16). – IR (KBr): ν = 1445, 1233 cm⁻¹ (C=N–O). – ¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃): δ = 1.40–2.20 (m, 5 H, 6-H₂, 7-H₂, 8a-H_{ax}), 2.45–2.95 (m, 2 H, 8-H_{eq}, 5-H_{ax}), 2.95–3.25 (m, 1 H, 5-H_{eq}), 3.85/4.08 (dd, ²J = 15.4 Hz, 2 H, 3-H₂), 7.25–7.50 (m, 6 H, *p*-/*m*-aromat. H), 7.60–7.80 (m, 2 H, *o*-aromat. H [8a-Ph]), 8.15–8.30 (m, 2 H, *o*-aromat. H [2-Ph]). – MS (EI, 150 °C): *m/z*

(%) = 292 (2) [M]⁺, 275 (3), 172 (33), 158 (14), 103 (100), 91 (13), 77 (41). – C₁₉H₂₀N₂O (292.4): ber. C 78.05, H 6.90, N 9.58; gef. C 77.71, H 6.97, N 9.64.

(*E*)-1-(2-Hydroximino-2-phenylethyl)-2-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyridinium-perchlorat (9 · HClO₄)

Aus einer Lösung von **9** in EtOH durch Zugabe von wässriger Perchlorsäure. Weiße Kristalle aus MeOH. Ausb. 82 %. Schmp.: 192 °C. – ¹H-NMR (80 MHz, CD₃OD): δ = 1.85–2.25 (m, 4 H, 4-H₂, 5-H₂), 3.17 (m, 2 H, 3-H₂; nach 4 h quantitativ ausgetauscht), 4.06 (t', 2 H, 6-H₂), 4.80 (? , ? , -CH₂-N); von HOD überlagert), 7.30–7.65 (m, 10 H, aromat. H). – C₁₉H₂₁N₂O⁺ClO₄⁻ (392.8): ber. C 58.09, H 5.39, N 7.13; gef. C 57.80, H 5.55, N 7.20.

2,5-Diphenyl-3,5,6,7,8,8a-hexahydro-imidazo[1,2-a]-pyridin-1-oxid (11)

Nach AV 1: Vgl. Darstellung **9**. Aus EtOH weiße Nadeln von **11**. Ausb. 0.46 g (58 %). Schmp.: 204 °C. – UV/vis (MeOH): λ_{max} (lg ε_{max}) = 290 nm (4.17). – IR (KBr): ν = 1445, 1233 cm⁻¹ (C=N–O). – ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) **11a**: δ = 1.57–1.86 (m, 4 H, 6-H₂, 7-H_{ax}, 8-H_{ax}), 2.09–2.13 (m, 1 H, 7-H_{eq}), 2.49 (tddd', ¹J' = 11.3 Hz, ⁵J' = 2.9 Hz, 1 H, 8-H_{eq}), 3.36 (dd, ²J_{M,A} = 13.5 Hz, ⁵J_{M,X} = 5.5 Hz, 1 H, 3-H_M), 3.52 (dd, ³J_{ax,ax} = 10.3 Hz, ³J_{ax,eq} = 3.0 Hz, 1 H, 5-H_{ax}), 3.96 (dd, ²J_{A,M} = 13.5 Hz, ⁵J_{A,X} = 2.1 Hz, 1 H, 3-H_A), 4.25 (dddd, ³J_{ax,ax} = 10.4 Hz, ³J_{ax,eq} = 2.5 Hz, ¹J' = 5.5 Hz, ¹J' = 2.5 Hz, 1 H, 8a-H_{ax}), 7.30–7.41 (m, 8 H, *p*-/*m*-aromat. H [2-Ph], aromat. H [5-Ph]), 8.13 (tdd', ³J = 6.8 Hz, ⁴J = 3.1 Hz, 2 H, *o*-aromat. H [2-Ph]). Zur Signalzuordnung wurden, ebenso wie bei der äquilibrierten Probe, COSY- und ¹H/¹³C-korrelierte Spektren aufgenommen. – ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, DEPT) **11a**: δ = 23.05 (C-7), 26.75 (C-8), 34.98 (C-6), 52.81 (C-3), 65.70 (C-5), 88.72 (C-8a), 126.63 (*o*-C [2-Ph]), 127.45 (*o*-C [5-Ph]), 127.82 (*ipso*-C [2-Ph]), 127.93 (*p*-C [5-Ph]), 128.44/128.78 (*m*-C [2-Ph/5-Ph]), 130.15 (*p*-C [2-Ph]), 137.58 (C-2), 141.06 (*ipso*-C [5-Ph]). – ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, nach Äquilibrierung) **11b**: δ = 1.47–2.00 (m, 5 H, 6-H₂, 7-H₂, 8-H_{ax}), 2.91 (tddd', ²J = 14.8 Hz, ³J_{eq,ax} = 4.0 Hz, ³J_{eq,eq} = 2.0 Hz, 1 H, 8-H_{eq}), 3.33 (dd, ³J_{ax,ax} = 11.3 Hz, ³J_{ax,eq} = 3.0 Hz, 1 H, 5-H_{ax}), 3.88 (dd, ²J_{B,A} = 16.1 Hz, ⁵J_{B,X} = 0.6 Hz, 1 H, 3-H_B), 4.00 (dd, ²J_{A,B} = 16.1 Hz, ⁵J_{A,X} = 3.3 Hz, 1 H, 3-H_A), 4.99 (tddd', ³J_{eq,ax} = 4.8 Hz, ³J_{eq,eq} = 3.3 Hz, ¹J' = 3.3 Hz, 1 H, 8a-H_{eq}), 7.29–7.44 (m, 8 H, *p*-/*m*-aromat. H [2-Ph], aromat. H [5-Ph]), 8.15–8.21 (m, 2 H, *o*-aromat. H [2-Ph]). – ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, nach Äquilibrierung) **11b**: δ = 19.60 (C-7), 22.50 (C-8), 34.15 (C-6), 55.70 (C-3), 63.77 (C-5), 88.17 (C-8a), 126.33 (*o*-C [2-Ph]), 127.30 (*o*-C [5-Ph]), 127.52 (*p*-C [5-Ph]), 128.49 (*ipso*-C [2-Ph]), 128.60/128.62 (*m*-C [2-Ph/5-Ph]), 130.18 (*p*-C [2-Ph]), 135.87 (C-2), 143.70 (*ipso*-C [5-Ph]). – MS (EI, 130 °C):

m/z (%) = 292 (12) $[M]^+$, 275 (15), 172 (48), 158 (48), 117 (63), 103 (100), 91 (67), 77 (50). – $C_{19}H_{20}N_2O$ (292.4): ber. C 78.05, H 6.90, N 9.58; gef. C 78.20, H 6.94, N 9.46.

3,9a-Diphenyl-4,6,7,8,9a-hexahydro-pyrido[1,2-e]1,2,5-oxadiazin (12)

Nach AV 1, modifiziert, aus 1.00 g (3.4 mmol) (Z)-**7** [2], 2.2 Oxid.-Äquiv. Hg(II)-EDTA, 30 mL *N*-Methylacetamid/ H_2O (1:1); 1 h. Hg-Abscheidung: 0.62 g (91% bez. auf 2 Oxid.-Äquiv.). Säulenchromatographische Trennung von 500 mg des nach Einengen der organischen Phase i. Vak. verbliebenen Rückstands an Kieselgel (Länge 15 cm, Durchmesser 2.2 cm) mit CH_2Cl_2 : 110 mg (22%) **12**, R_f = 0.55 [neben 280 mg (56%) **13**, R_f = 0.29]. Weiße Kristalle von **12** aus MeOH. Schmp.: 181 °C. – UV/vis (MeOH): λ_{max} ($lg \epsilon_{max}$) = 247 nm (4.07). – 1H -NMR (80 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.50–2.15 (m, 6 H, 7–9- H_2), 2.80–3.05 (m, 2 H, 6- H_2), 3.22/3.64 (dd, 2J = 18.3 Hz, 2 H, 4- H_2), 7.25–7.65 (m, 10 H, arom. H). – MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 292 (19) $[M]^+$, 275 (15), 172 (100), 158 (16), 103 (56), 91 (12), 77 (37). – $C_{19}H_{20}N_2O$ (292.4): ber. C 78.05, H 6.90, N 9.58; gef. C 77.84, H 6.84, N 9.58.

3,6-Diphenyl-4,6,7,8,9a-hexahydro-pyrido[1,2-e]-1,2,5-oxadiazin (13)

Nach AV 1: Vgl. Darstellung **12**. Aus MeOH weiße Kristalle von **13**. Ausb. 0.28 g (56%). Schmp.: 130–137 °C. – UV/vis (MeOH): λ_{max} ($lg \epsilon_{max}$) = 247 nm (4.04). – 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) **13a**: δ = 1.61–2.00 (m, 5 H, 7- H_2 , 8- H_2 , 9- H_{ax}), 2.17 (d' , $'J'$ = 12.0 Hz, 1 H, 9- H_{eq}), 3.19 (dd, $^3J_{ax,ax}$ = 10.5 Hz, $^3J_{ax,eq}$ = 3.5 Hz, 1 H, 6- H_{ax}), 3.00/3.54 (dd, 2J = 17.7 Hz, 2 H, 4- H_2), 4.11 (t' , $^3J_{ax,ax}$ = 9.7 Hz, $^3J_{ax,eq}$ = 3.6 Hz, 1 H, 9a- H_{ax}), 7.25–7.37 (m, 8 H, *p*-/*m*-aromat. H [3-Ph], aromat. H [6-Ph]), 7.40–7.48 (m, 2 H, *o*-aromat. H [3-Ph]). – 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) **13b**: δ = 1.61–2.00 (m, 5 H, 7- H_2 , 8- H_2 , 9- H_{ax}), 2.17 (d' , $'J'$ = 12.0 Hz, 1 H, 9- H_{eq}), 3.45 (dd, $^2J_{B,A}$ = 18.9 Hz, 4J (W) = 1.3 Hz, 1 H, 4- H_B), 3.78 (d, $^2J_{A,B}$ = 18.9 Hz, 1 H, 4- H_A), 3.89 (dd, $^3J_{ax,ax}$ = 11.1 Hz, $^3J_{ax,eq}$ = 3.1 Hz, 1 H, 6- H_{ax}), 5.07 (dd, $^3J_{eq,ax}$ = 4.5 Hz, $^3J_{eq,eq}$ = 2.0 Hz, 1 H, 9a- H_{eq}), 7.25–7.37 (m, 8 H, *p*-/*m*-aromat. H [3-Ph], aromat. H [6-Ph]), 7.40–7.48 (m, 2 H, *o*-aromat. H [3-Ph]). Zur Signalzuordnung wurden, ebenso wie bei der äquilibrierten Probe, COSY- und $^1H/^{13}C$ -korrelierte Spektren aufgenommen. – ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$, DEPT) **13a**: δ = 22.01 (C-8), 28.77 (C-9), 35.38 (C-7), 49.03 (C-4), 68.79 (C-6), 89.17 (C-9a), 125.15 (*o*-C [3-Ph]), 127.31 (*o*-C [6-Ph]), 127.67 (*p*-C [6-Ph]), 128.41 (*m*-C [3-Ph/6-Ph]), 129.75 (*p*-C [3-Ph]), 133.78 (*ipso*-C [3-Ph]), 141.67 (*ipso*-C [6-Ph]), 154.06 (C-3). – ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$, nach Äquilibrierung) **13b**: δ = 18.83 (C-8), 28.46 (C-9), 35.57 (C-7), 46.52 (C-4), 60.44 (C-6), 86.37 (C-9a), 124.87 (*o*-C [3-Ph]), 127.51 (*o*-

p-C [6-Ph]), 128.45/128.73 (*m*-C [3-Ph/6-Ph]), 129.57 (*p*-C [3-Ph]), 134.33 (*ipso*-C [3-Ph]), 143.59 (*ipso*-C [6-Ph]), 153.28 (C-3). – MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 292 (36) $[M]^+$, 275 (27), 172 (45), 158 (37), 117 (67), 103 (100), 91 (71), 77 (46). – $C_{19}H_{20}N_2O$ (292.4): ber. C 78.05, H 6.90, N 9.58; gef. C 77.88, H 6.65, N 9.47.

(E)-2-[2-(4-Methoxyphenyl)-piperidino]-1-phenylethanonoxim [(E)-15]

Nach AV 2: Aus 1.90 g (8.8 mmol) **2** [1], 0.64 g (26.4 mmol) Mg-Spänen und 4.94 g (26.4 mmol) *p*-Bromanisol. Nach Entfernen des Lösemittels i. Vak. wird der Rückstand in 2 N HCl aufgenommen und zweimal mit Ether extrahiert. Die wässrige Phase wird unter Eiskühlung mit konz. NH_3 -Lösung alkalisiert und mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Nach Trocknen über $NaSO_4$ wird das Lösemittel i. Vak. entfernt und der Rückstand aus EtOH/ H_2O kristallisiert. Weiße Kristalle. Ausb. 1.70 g (60%). Schmp.: 108 °C. – IR (KBr): ν = 3240 br (OH), 1630 (C=N) cm^{-1} . – 1H -NMR (80 MHz, $[D_6]DMSO$): δ = 1.10–1.74 (m, 6 H, 3–5- H_2 [Pip]), 1.74–2.17 (m, 1 H, 6- H_{ax} [Pip]), 2.80–3.23 (m, 2 H, 2-H, 6- H_{eq} [Pip]), 2.60/3.42 (dd, 2J = 13.0 Hz, 2 H, 2- H_2), 3.71 (s, 3 H, OMe), 6.76 (d' , 3J = 8.7 Hz, 2 H, 3-/5-H [An]), 7.00 (d' , 3J = 8.7 Hz, 2 H, 2-/6-H [An]), 7.31 (s' , 5 H, arom. H [Ph]), 10.74 (s, 1 H, OH, aust.). – MS (EI, 120 °C): m/z (%) = 324 (0.1) $[M]^+$, 307 (59), 204 (21), 190 (17), 147 (38), 134 (45), 121 (62), 103 (100), 91 (59), 77 (58). – $C_{20}H_{24}N_2O_2$ (324.4): ber. C 74.05, H 7.46, N 8.64; gef. C 74.05, H 7.41, N 8.68.

(E)-2-[2-(4-Trifluormethylphenyl)-piperidino]-1-phenylethanonoxim [(E)-16]

Nach AV 2: Aus 1.08 g (5.0 mmol) **2** [1], 0.24 g (10 mmol) Mg-Spänen und 2.25 g (10 mmol) *p*-Brom-benzotrifluorid. Gelbliche Kristalle aus EtOH. Ausb. 0.80 g (44%). Schmp.: 139 °C. – IR (KBr): ν = 3240 br (OH), 1620 (C=N) cm^{-1} . – 1H -NMR (80 MHz, $[D_6]DMSO$): δ = 1.06–1.80 (m, 6 H, 3–5- H_2 [Pip]), 1.81–2.29 (m, 1 H, 6- H_{ax} [Pip]), 2.96–3.28 (m, 2 H, 2-H, 6- H_{eq} [Pip]), 2.72/3.34 (dd, 2J = 12.9 Hz, 2 H, 2- H_2), 7.15–7.60 (m, 9 H, arom. H), 10.77 (s, 1 H, OH, aust.). – MS (EI, 110 °C): m/z (%) = 362 (0.1) $[M]^+$, 345 (31), 242 (21), 228 (19), 185 (13), 167 (39), 159 (32), 149 (100), 103 (54), 84 (18), 77 (29). – $C_{20}H_{21}F_3N_2O$ (362.4): ber. C 66.29, H 5.84, N 7.73; gef. C 66.47, H 5.87, N 7.92.

8a-(4-Methoxyphenyl)-2-phenyl-3,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,2-a]pyridin-1-oxid (17)

Nach AV 1 modifiziert, aus 500 mg (1.54 mmol) (E)-**15**, 2.2 Oxid.-Äquiv. Hg(II)-EDTA, 20 mL EtOH/ H_2O (1:1); 1 h. Hg-Abscheidung: 0.29 g (93% bez. auf 2 Oxid.-Äquiv.). Reinigungssäule: Aluminiumoxid (Länge 3 cm, Durchmes-

ser 2.2 cm) Elution mit CH_2Cl_2 ; nach Entfernen des Lösemittels kristallisiert **19** aus dem Rückstand nach Zugabe von EtOH. Aus der i. Vak. eingengten Mutterlauge kann durch säulenchromatographische Trennung an Kieselgel (Länge 15 cm, Durchmesser 2.2 cm) mit Fließmittel III 30 mg (6%) **17**, $R_f = 0.70$ [**19** $R_f = 0.44$], gewonnen werden. Gelbliche Kristalle von **17** aus Diisopropylether/Hexan. Schmp.: 100 °C. – IR (KBr): $\nu = 1550, 1222 \text{ cm}^{-1}$ C=N–O. – $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.35\text{--}2.25$ (m, 5 H, 6- H_2 , 7- H_2 , 8a- H_{ax}), 2.45–2.80 (m, 2 H, 8- H_{eq} , 5- H_{ax}), 2.90–3.25 (m, 1 H, 5- H_{eq}), 3.77 (s, 3 H, OMe), 3.91/4.13 (dd, $^2J = 15.2 \text{ Hz}$, 2 H, 3- H_2), 6.85 ($'d'$, $^3J = 8.9 \text{ Hz}$, 2 H, 3-/5-aromat. H [An]), 7.27–7.50 (m, 3 H, *p*-/*m*-aromat. H [Ph]), 7.66 ($'d'$, $^3J = 8.9 \text{ Hz}$, 2 H, 2-/6-aromat. H [An]), 8.24 ($'dd'$, $^3J = 6.8 \text{ Hz}$, $^4J = 3.0 \text{ Hz}$, 2 H, *o*-aromat. H [Ph]). – MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 322 (6) $[\text{M}]^+$, 305 (4), 202 (90), 188 (22), 133 (38), 121 (11), 103 (70), 91 (16), 77 (45), 42 (100). – $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ (322.4): ber. C 74.51, H 6.88, N 8.69; gef. C 74.41, H 7.01, N 8.40.

8a-(4-Trifluormethylphenyl)-2-phenyl-3,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,2-*a*]pyridin-1-oxid (**18**)

Nach AV 1 modifiziert, aus 1.20 g (3.3 mmol) (*E*)-**16**, 2.2 Oxid.-Äquiv. Hg(II)-EDTA, 20 mL EtOH/ H_2O (1 : 1); 1 h. Hg-Abscheidung: 0.59 g (89% bez. auf 2 Oxid.-Äquiv.). Reinigungssäule: Aluminiumoxid (Länge 5 cm, Durchmesser 2.2 cm) Elution mit CH_2Cl_2 ; nach Entfernen des Lösemittels kristallisiert **20** aus dem Rückstand nach Zugabe von EtOH. Durch säulenchromatographische Trennung von 800 mg des nach dem Entfernen des Lösemittels i. Vak. verbliebenen Rückstands an Kieselgel (Länge 18 cm, Durchmesser 2.5 cm) mit Fließmittel II können 9 mg (1.1%) **18**, $R_f = 0.85$ [**20** $R_f = 0.37$], gewonnen werden. Weiße Kristalle von **18** aus Petrolether (60/80 °C). Schmp.: 83 °C. – IR (KBr): $\nu = 1550, 1235 \text{ cm}^{-1}$ (C=N–O). – $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.25\text{--}2.05$ (m, 5 H, 6- H_2 , 7- H_2 , 8a- H_{ax}), 2.55–2.92 (m, 2 H, 8- H_{eq} , 5- H_{ax}), 3.05–3.25 (m, 1 H, 5- H_{eq}), 3.93/4.10 (dd, $^2J = 15.5 \text{ Hz}$, 2 H, 3- H_2), 7.35–7.70 (m, 5 H, *p*-/*m*-aromat. H [Ph], 3-/5-aromat. H [Ar– CF_3]), 7.91 ($'d'$, $^3J = 8.4 \text{ Hz}$, 2 H, 2-/6-aromat. H [Ar– CF_3]), 8.19–8.27 (m, 2 H, *o*-aromat. H [Ph]). – MS (EI, 80 °C): m/z (%) = 360 (0.6) $[\text{M}]^+$, 344 (0.8), 240 (13), 226 (5), 171 (7), 159 (3), 103 (26), 84 (44), 69 (33), 56 (100), 41 (100). – $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ (360.4): ber. C 66.66, H 5.31, N 7.77; gef. C 66.82, H 5.48, N 7.49.

5-(4-Methoxyphenyl)-2-phenyl-3,5,6,7,8,8a-hexahydro-[1,2-*a*]pyridin-1-oxid (**19**)

Nach AV 1: Vgl. Darstellung **17**. Aus EtOH weiße Kristalle von **19**. Ausb. 240 mg (48%). Schmp.: 144 °C. – IR (KBr): $\nu = 1550, 1235 \text{ cm}^{-1}$ (C=N–O). – $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) **19a**: $\delta = 1.51\text{--}1.82$ (m, 4 H, 6- H_2 , 7- H_{ax} , 8- H_{ax}),

2.07–2.12 (m, 1 H, 7- H_{eq}), 2.48 ($'d'$, $'J' = 11.2$, 1 H, 8- H_{eq}), 3.35 (dd, $^2J_{\text{B,A}} = 13.5 \text{ Hz}$, $^5J_{\text{B,X}} = 5.4 \text{ Hz}$, 1 H, 3- H_{B}), 3.46 (dd, $^3J_{\text{ax,ax}} = 10.0 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{ax,eq}} = 3.1 \text{ Hz}$, 1 H, 5- H_{ax}), 3.81 (s, 3 H, OMe), 3.93 (dd, $^2J_{\text{A,B}} = 13.5 \text{ Hz}$, $^5J_{\text{A,X}} = 1.8 \text{ Hz}$, 1 H, 3- H_{A}), 4.19–4.25 (m, 1 H, 8a- H_{ax}), 6.91 ($'d'$, $^3J = 8.6 \text{ Hz}$, 2 H, 3-/5-aromat. H [An]), 7.29 ($'d'$, $^3J = 8.6 \text{ Hz}$, 2 H, 2-/6-aromat. H [An]), 7.34–7.42 (m, 3 H, *p*-/*m*-aromat. H [Ph]), 8.13 ($'dd'$, $^3J = 7.3 \text{ Hz}$, $^4J = 3.0 \text{ Hz}$, 2 H, *o*-aromat. H [Ph]). – $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3 , DEPT) **19a**: $\delta = 22.92$ (C-7), 26.64 (C-8), 34.73 (C-6), 52.62 (C-3), 55.11 (OCH₃), 64.82 (C-5), 88.61 (C-8a), 113.96 (C-2/6 [An]), 126.48 (*o*-C [Ph]), 127.73 (*ipso*-C [Ph]), 128.30/128.39 (C-3/5 [An], *m*-C [Ph]), 129.99 (*p*-C [Ph]), 132.94 (C-1 [An]), 137.44 (C-2), 159.10 (C-4 [An]). – $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , nach Äquilibriumierung) **19b**: $\delta = 1.40\text{--}2.00$ (m, 5 H, 6- H_2 , 7- H_2 , 8- H_{ax}), 2.90 ($'d'$, $'J' = 15.0 \text{ Hz}$, 1 H, 8- H_{eq}), 3.20–3.39 (m, 2 H, 5- H_{ax} , 3- H_{B} ; B-Teil von ABX, überlagert von 3- H_{B} von **19a**), 3.80 (s, 3 H, OMe), 3.89–3.96 (m, 1 H, 3- H_{A} , A-Teil von ABX, überlagert von 3- H_{A} von **19a**), 4.97 ($'s'$, 1 H, 8a- H_{eq} ; X-Teil von ABX), 6.88 (d, 2 H, 3-/5-aromat. H [An]), 7.27–7.42 (m, 5 H, *p*-/*m*-aromat. H [Ph], 2-/6-aromat. H [An]), 8.11–8.22 (m, 2 H, *o*-aromat. H [Ph]). Zur Signalzuordnung wurden bei der äquilibrierten Probe COSY- und $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -korrelierte Spektren aufgenommen. – $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3 , nach Äquilibriumierung) **19b**: $\delta = 19.52$ (C-7), 22.37 (C-8), 34.08 (C-6), 55.14 (OCH₃), 55.35 (C-3), 62.99 (C-5), 88.12 (C-8a), 113.83 (C-2/6 [An]), 126.19 (*o*-C [Ph]), ? (*ipso*-C [Ph]), 128.24/128.48 (C-3/5 [An], *m*-C [Ph]), 130.03 (*p*-C [Ph]), 135.64 (C-1 [An]), 135.72 (C-2), 158.87 (C-4 [An]). – MS (EI, 150 °C): m/z (%) = 322 (18) $[\text{M}]^+$, 305 (9), 203 (6), 188 (13), 147 (54), 134 (48), 121 (39), 103 (100), 91 (37), 77 (34). – $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ (322.4): ber. C 74.51, H 6.88, N 8.69; gef. C 74.32, H 6.77, N 8.45.

5-(4-Trifluormethylphenyl)-2-phenyl-3,5,6,7,8,8a-hexahydro-[1,2-*a*]pyridin-1-oxid (**20**)

Nach AV 1: Vgl. Darstellung **18**. Aus Ether weiße Kristalle von **20**. Ausb. 0.62 g (52%). Schmp.: 173 °C. – IR (KBr): $\nu = 1545, 1232 \text{ cm}^{-1}$ (C=N–O). – $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) **20a**: $\delta = 1.50\text{--}1.90$ (m, 4 H, 6- H_2 , 7- H_{ax} , 8- H_{ax}), 2.06–2.18 (m, 1 H, 7- H_{eq}), 2.51 ($'d'$, $'J' = 12.0$, 1 H, 8- H_{eq}), 3.48 (dd, $^2J_{\text{M,A}} = 13.2 \text{ Hz}$, $^5J_{\text{M,X}} = 5.4 \text{ Hz}$, 1 H, 3- H_{M}), 3.62 (dd, $^3J_{\text{ax,ax}} = 9.6 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{ax,eq}} = 3.0 \text{ Hz}$, 1 H, 5- H_{ax}), 3.98 (dd, $^2J_{\text{A,M}} = 13.2 \text{ Hz}$, $^5J_{\text{A,X}} = 2.0 \text{ Hz}$, 1 H, 3- H_{A}), 4.22–4.35 (m, 1 H, 8a- H_{ax}), 7.39 ($'t'$, 3 H, *p*-/*m*-aromat. H [Ph]), 7.52 ($'d'$, $^3J = 7.5 \text{ Hz}$, 2 H, 2-/6-aromat. H, [Ar– CF_3]), 7.67 ($'d'$, $^3J = 7.5 \text{ Hz}$, 2 H, 3-/5-aromat. H [Ar– CF_3]), 8.15 ($'t'$, 2 H, *o*-aromat. H [Ph]). Zur Signalzuordnung wurden bei der äquilibrierten Probe COSY- und $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -korrelierte Spektren aufgenommen. – $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) **20a**: $\delta = 22.98$ (C-7), 26.68 (C-8), 35.10 (C-6), 52.81 (C-3), 65.35 (C-5), 88.59 (C-8a), 124.07 (CF₃, q; $^1J_{\text{C,F}} = 272 \text{ Hz}$),

125.86 (C-3/5 q; $^3J_{C,F} = 4$ Hz [Ar-CF₃]), 126.62 (*o*-C [Ph]), 127.75 (*ipso*-C [Ph]), 127.83 (C-2/6 [Ar-CF₃]), 128.54 (*m*-C, [Ph]), 130.26 (C-4, q; $^2J_{C,F} = 32$ Hz [Ar-CF₃]), 130.30 (*p*-C [Ph]), 137.28 (C-2), 145.20 (C-1, [Ar-CF₃]). – ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, nach Äquilibration) **20b**: $\delta = 1.47$ – 1.99 (m, 5 H, 6-H₂, 7-H₂, 8-H_{ax}), 2.93 (*t'*, $'J' = 15.0$ Hz, 1 H, 8-H_{eq}), 3.43 (*t'*, $'J' = 8.6$ Hz, 1 H, 5-H_{ax}), 3.80 (d, $^2J_{B,A} = 16.0$ Hz, 1 H, 3-H_B), 4.05 (dd, $^2J_{A,B} = 16.0$ Hz, $^5J_{A,X} = 2.7$ Hz, 1 H, 3-H_A), 5.00 (*s'*, 1 H, 8a-H_{eq}, X-Teil von ABX), 7.37–7.66 (m, 7 H, *p*-*m*-aromat. H [Ph]), aromat. H [Ar-CF₃]), 8.13–8.19 (m, 2 H, *o*-aromat. H [Ph]). – ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, nach Äquilibration) **20b**: $\delta = 19.48$ (C-7), 22.46 (C-8), 34.21 (C-6), 55.93 (C-3), 63.56 (C-5), 87.99 (C-8a), 124.17 (CF₃, q; $^1J_{C,F} = 271$ Hz), 125.69 (C-3/5 q; $^3J_{C,F} = 4$ Hz [Ar-CF₃]), 126.33 (*o*-C [Ph]), 127.65 (C-2/6 [Ar-CF₃]), 128.45 (*ipso*-C [Ph]), 128.70 (*m*-C [Ph]), 129.86 (C-4, q; $^2J_{C,F} = 32$ Hz [Ar-CF₃]), 130.33 (*p*-C [Ph]), 135.58 (C-2), 147.93 (C-1 [Ar-CF₃]). – MS (EI, 150 °C): *m/z* (%) = 360 (5) [M]⁺, 240 (20), 226 (11), 185 (21), 172 (24), 159 (25), 103 (100), 91 (10), 77 (39). – C₂₀H₁₉F₃N₂O (360.4): ber. C 66.66, H 5.31, N 7.77; gef. C 66.93, H 5.38, N 7.83.

2,5-Diphenyl-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-*a*]pyridin (**24**)

Darstellung aus 250 mg (0.86 mmol) **11** und 5 mL 3 N ethanolischer KOH analog Lit. [14]. Weiße Kristalle aus Ether/Diisopropylether. Ausb. 200 mg (85 %). Schmp.: 141 °C. – IR (KBr): $\nu = 1630$ cm⁻¹ (C=N). – ¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.70$ – 2.50 (m, 4 H, 6-H₂, 7-H₂), 3.03 (*t'*, 2 H, 8-H₂), 5F.16 (dd, $^3J_{ax,ax} = 6.8$ Hz, $^3J_{ax,eq} = 5.1$ Hz, 1 H, 5-H_{ax}), 6.81 (s, 1 H, 3-H), 7.05–7.42 (m, 8 H, *p*-*m*-aromat. H [2-Ph]; aromat. H [5-Ph]), 7.64–7.76 (m, 2 H, *o*-aromat. H [2-Ph]). – MS (EI, 150 °C): *m/z* (%) = 274 (21) [M]⁺, 197 (6), 183 (11), 157 (100), 117 (31), 103 (50), 91 (49), 77 (48). – C₁₉H₁₈N₂ (274.4): ber. C 83.18, H 6.61, N 10.21; gef. C 83.26, H 6.58, N 10.37.

(*E*)-2-(2-Cyanpiperidino)-*O*-trimethylsilyl-1-phenylethanoxim (**25**)

0.50 g (2.3 mmol) **2** werden in 10 mL absol. Benzol gelöst und mit 0.46 g (4.6 mmol) Trimethylsilylcyanoimidat versetzt. Nach 48 h Rühren bei R. T. wird das Lösemittel i. Vak. entfernt und der Rückstand im Kugelrohr bei 220 °C/0.4 mbar destilliert: Farbloses Öl, das bei –20 °C durchkristallisiert. Ausb. 0.60 g (83 %). Schmp.: 54 °C. – IR (KBr): $\nu = 2220$ cm⁻¹ (CN). – ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.23$ (s, 9 H, 3 × Me), 1.45–1.92 (m, 6 H, 3–5-H₂ [Pip]), 2.47 (*t'*, $^3J_{ax,eq} = 3.0$ Hz, $^3J_{ax,ax} = 2J = 11.0$ Hz, 1 H, 6-H_{ax} [Pip]), 2.81 (*t'*, $'J' = 12.0$ Hz, 1 H, 6-H_{eq} [Pip]), 3.48/3.50 (dd, $^2J = 13.2$ Hz, 2 H, 2-H₂), 3.93 (*t'*, $^3J = 3.6$ Hz, 1 H, 2-H [Pip]), 7.34–7.39 (m, 3 H, *p*-*m*-aromat. H), 7.61–7.65 (m, 2 H, *o*-aromat. H). – MS (EI, 100 °C): *m/z* (%) = 300 (2), 226 (9), 207 (23), 199 (24), 192 (25), 123 (72), 118 (41), 103

(29), 96 (88), 77 (41), 73 (100). – C₁₇H₂₅N₃OSi (315.5): ber. C 64.72, H 7.99, N 13.32; gef. C 64.70, H 8.01, N 13.19.

2-Oxo-1,10a-diphenyl-perhydro-[1,2,4]oxadiazolo[2',3':3,4]imidazo[1,2-*a*]pyridin (**26**)

0.60 g (2.8 mmol) **2** werden in 15 mL absol. Benzol gelöst und mit 0.40 g (3.4 mmol) Phenylisocyanat versetzt. Nach 24 h Rühren bei R. T. wird das Lösemittel i. Vak. entfernt und der Rückstand aus Ethanol kristallisiert. Weiße Kristalle. Ausb. 0.75 g (80 %). Schmp.: 113 °C. – IR (KBr): $\nu = 1760$ cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.45$ – 2.50 (m, 7 H, 5–7-H₂, 8-H_{ax}), 2.95–3.25 (m, 1 H, 8-H_{eq}), 3.43 (dd, $^3J_{ax,ax} = 8.5$ Hz, $^3J_{ax,eq} = 3.1$ Hz, 1 H, 4a-H), 3.13/3.90 (dd, $^2J = 10.0$ Hz, 2 H, 10-H₂), 7.18–7.53 (m, 10 H, aromat. H). – MS (EI, 120 °C): *m/z* (%) = 335 (0.03) [M]⁺, 291 (0.1), 216 (3), 199 (4), 119 (9), 103 (12), 97 (100), 91 (12), 77 (27). – C₂₀H₂₁N₃O₂ (335.4): ber. C 71.62, H 6.31, N 12.53; gef. C 71.48, H 6.38, N 12.54.

Dehydrierung von (*E*)-**7** mit Hg(II)-acetat

460 mg (1.56 mmol) (*E*)-**7** werden in 20 mL 5 % Essigsäure suspendiert, mit 1.99 g (6.24 mmol) Hg(OAc)₂ in 15 mL 5 % Essigsäure versetzt und 1 h im siedenden Wasserbad unter N₂ erhitzt. Danach wird filtriert und der Rückstand mit CH₂Cl₂ gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden nach Zugabe von 1.16 g (3.12 mmol) EDTA unter Eiskühlung mit konz. NH₃-Lösung alkalisiert. Anschließend wird mit CH₂Cl₂ erschöpfend extrahiert, die organische Phase zweimal mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingeengt. Zur quantitativen Auswertung sind zwei Trennsysteme erforderlich, da sich **9** unter den Bedingungen b) zersetzt, was durch Basislinienversatz angezeigt wird. Der Anteil von **9/11** am Gemisch wird nach Methode a), der von **12/13** nach b) bestimmt.

a) Säule: (Knauer) Hypersil, 5 μ m, 250 × 4 mm. Fließmittel: CH₂Cl₂/MeOH (99.25 : 0.75). Inj. Vol.: 10 μ L. Fluss: 1 mL/min. Detektion: 300 nm. Probe in CH₂Cl₂. **12/13** (Gemisch): *R*_t = 2.50 min; **9**: *R*_t = 3.96 min; **11** (Diastereomere): *R*_t = 7.90 min. b) Säule: (Merck) Hibar LiChroSorb RP 18, 7 μ m, 250 × 4 mm. Fließmittel: CH₃CN/H₂O (67 : 33). Inj. Vol.: 4 μ L. Fluss: 1 mL/min. Detektion: 247 nm. Probe in CH₃CN. **11** (Diastereomere): *R*_t = 6.94 min; **9**: *R*_t = 7.86 min; **13** (Diastereomere): *R*_t = 9.09 min; **12**: 10.33 min.

Anteile: **9** (35 %), **12** (5 %), **11** (40 %), **13** (20 %).

Dehydrierung von (*Z*)-**7** mit Hg(II)-acetat

Umsetzung und Bedingungen analog (*E*)-**7**. Ansatz: 1.00 g (3.4 mmol) (*Z*)-**7**, 4.33 g (13.6 mmol) Hg(OAc)₂, 50 mL 5 % Essigsäure, 2.53 g (6.8 mmol) EDTA. a) **12/13** (Gemisch): *R*_t = 2.46 min; **9**: *R*_t = 3.94 min; **11** (Diastereomere): *R*_t = 7.95 min. b) **11** (Diastereomere): *R*_t = 6.98 min; **9**: *R*_t = 7.90 min; **13** (Diastereomere): *R*_t = 9.04 min; **12**: 10.28 min.

Anteile: **9** (19 %), **12** (20 %), **11** (30 %), **13** (31 %).

Dank

Herrn Dr. A. Steigel, Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der Universität Düsseldorf, danken wir für die Aufnahme der 75 MHz ¹³C-NMR-Spektren und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung dieser Arbeit.

-
- [1] H. Möhrle, R. Engelsing, *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 1172–1181.
- [2] H. Möhrle, M. Gehlen, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1992**, *325*, 107–111.
- [3] H. Möhrle, M. Gehlen, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1992**, *325*, 335–340.
- [4] N. J. Leonard, F. P. Hauck (Jr.), *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5279–5292.
- [5] N. J. Leonard, L. A. Miller, P. D. Thomas, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 3463–3468.
- [6] H. Möhrle, D. Ottersbach, A. Steigel, *Pharmazie* **1992**, *47*, 403–409.
- [7] T. A. Crabb, *Annu. Rep. NMR Spectrosc.* **1975**, *6A*, 249–387.
- [8] S. M. Colegate, P. R. Dorling, C. R. Huxtable, *Aust. J. Chem.* **1984**, *37*, 1503–1509.
- [9] H. Möhrle, D. Ottersbach, A. Steigel, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1992**, *325*, 157–165.
- [10] F. Bohlmann, C. Arndt, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 2167–2175.
- [11] R. B. Turner, R. Anliker, R. Helbling, J. Meier, H. Heusser, *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 411–420.
- [12] J. Gadamer, *Ber. Dtsch. Pharm. Ges.* **1919**, *29*, 156–167.
- [13] H.-O. Kalinowski, H. Kessler, *Top. Stereochem.* **1972**, *7*, 295–383.
- [14] H. Möhrle, B. Schmidt, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1983**, *316*, 47–55.
- [15] H. Sakurai, *Pure Appl. Chem.* **1982**, *54*, 1–22.
- [16] H. Hosomi, H. Shoji, H. Sakurai, *Chem. Lett.* **1985**, 1049–1052.
- [17] O. Tsuge, S. Urano, T. Iwasaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 485–489.
- [18] M. Gehlen, *Dissertation*, Universität Düsseldorf, **1989**.
- [19] H. Möhrle, P. Gundlach, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1969**, *302*, 291–296.