Chinazolinderivate durch Cyclodehydrierung von N-(2-substituierten Aryl)-Piperidinen

Quinazoline Derivatives by Cyclodehydrogenation of N-(2-Substituted Aryl)-Piperidines

H. Möhrle und M. Jeandrée

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

Herrn Prof. Dr. F. A. Gries zum 70. Geburtstag gewidmet

Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. H. Möhrle. Fax: (0211) 811-3085

Z. Naturforsch. **54b,** 1577–1588 (1999); eingegangen am 31. August 1999

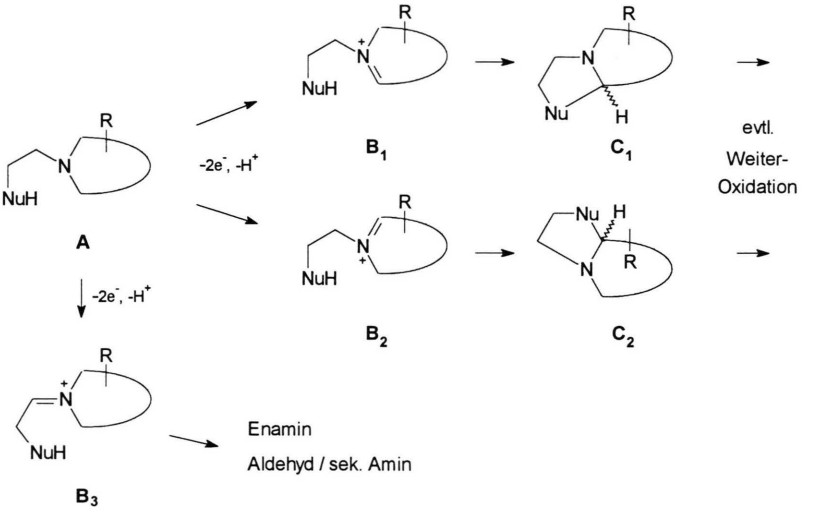
Amide, Oxime, Nitrone, Neighboring Group Participation, Mercury(II)-EDTA Dehydrogenation

Dehydrogenation of the N-[2-(aminocarbonyl)phenyl]piperidines **1**–**5** using Hg(II)-EDTA, generated the quinazolinones **6**–**9**. Increasing size of the 4-substituent in the piperidine decreased the oxidation rate and the product yield.

N-[2-(Hydroxyiminomethyl)phenyl]piperidines **18**–**22** showed a different behaviour. While **18** with Hg(II)-EDTA in water produced the oxime lactam **24** in quantitative yield, the 4-substituted piperidines **19**–**21** caused not only a lower reaction rate but also an altered product pattern. The double dehydrogenation to lactams was reduced and the cyclic nitrones, formed by two electron withdrawal, became dominant. From the spiro compounds **21** and **22**, solely the quinazoline-N-oxides **29** and **30** resulted. The mechanism of the reactions is discussed.

Einleitung

Heterocyclische Amine vom Typ **A** (R = H) mit einer N-Alkylseitenkette, die eine nucleophile Gruppe trägt, zeigten bei der Dehydrierung mit Quecksilber(II)-ethylendiamintetraacetat häufig eine Nachbargruppenbeteiligung [1].



Schema 1

0932-0776/99/1200-1577 $06.00 © 1999 Verlag der Zeitschrift für Naturforschung, Tübingen · www.znaturforsch.com

Brought to you by | New York University Bobst Library Technical Services
Authenticated
Download Date | 7/4/15 9:34 AM

Diese Reaktionen führten über das Iminium-Intermediat (R = H) $\mathbf{B_1} = \mathbf{B_2}$ meist in sehr guten Ausbeuten zu den cyclisierten Produkten (R = H) $\mathbf{C_1} = \mathbf{C_2}$. In Abhängigkeit von der Stereochemie an der Verknüpfungsstelle ist eine weitere Dehydrierung möglich, wobei sich das Produkt je nach Art der nucleophilen Funktion verschiedenartig stabilisieren kann.

Im Hinblick auf die Anwendungsbreite dieser Methode fehlten jedoch fast vollständig Versuche über das Verhalten von C-substituierten (R # H) cyclischen Aminen, bei denen mit Unterschieden in der konformativen Beweglichkeit zu rechnen war. Um übersichtliche Verhältnisse erwarten zu können, wurden zunächst Substanzen vom Typ **A**, N-Alkylpiperidine mit 4-Substitution im Ring eingesetzt, weil nur in diesem Fall die Primärverbindungen der Oxidation, die cyclischen Iminiumverbindungen $\mathbf{B_1}$ und $\mathbf{B_2}$ ebenfalls identisch sind und die gleichen Derivate $\mathbf{C_1} = \mathbf{C_2}$ ergeben. Diese ausgewählten Edukte erwiesen sich aber in Vorversuchen [2] als wenig geeignet für die Lösung des Problems, da zusätzliche Polymerisationsreaktionen keine schlüssigen Aussagen zuließen. Wahrscheinlich ist dies mit der Möglichkeit einer Dehydrierung in der Seitenkette zur Iminiumverbindung $\mathbf{B_3}$ zu erklären, wobei aus dieser Spezies entweder offenkettige Enamine oder durch Hydrolyse Aldehyde und sekundäre Amine und deren Folgeprodukte entstehen. Deshalb wurde für die Modellsubstanzen an Stelle der 1-Alkylseitenkette am 4-substituierten Piperidin ein Aromat, der eine nucleophile Funktion trägt, fixiert und damit eine Dehydrierung in diese Richtung ausgeschlossen.

Ergebnisse und Diskussion

1. 2-tert-Amino-benzamide

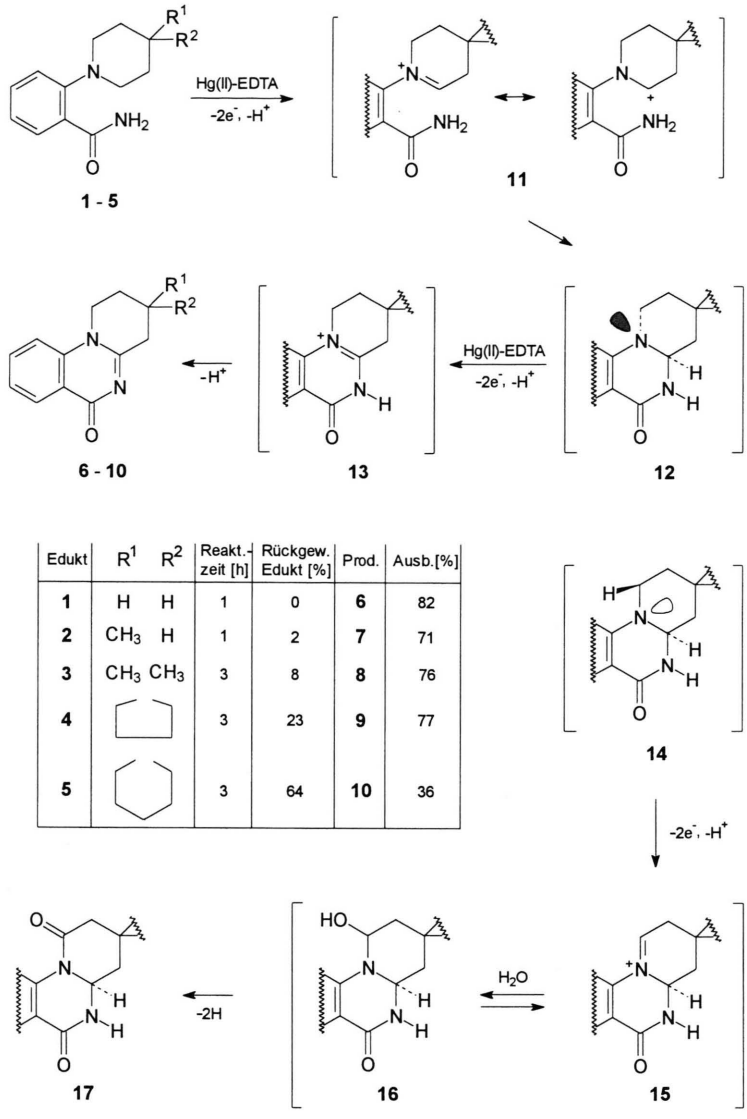
Wie die Dehydrierung des 2-Piperidinobenzamids (**1**), die zu **6** führte [3], lieferten auch die 4-substituierten Piperidinderivate **2** – **5** die entsprechenden, bislang nicht bekannten Chinazolinone **7** – **10**, deren Strukturen aus den elementaranalytischen Daten und spektroskopischen Untersuchungen hervorgingen. Für die Monomethylverbindung **7** konnte im ^{1}H-NMR-Spektrum aufgrund der großen Kopplungskonstanten von jeweils etwa 11 Hz des 3-Methinprotons mit den benachbarten axialen Protonen von 2-H und 4-H die Konformation mit der äquatorialen 3-Methylgruppe nachgewiesen werden. Allgemein wurden mit zunehmender Raumerfüllung der 4-Piperidinsubstitution – auch bei verlängerter Reaktionszeit – steigende Mengen an Edukt zurückgewonnen, aber im Gegensatz zu der Dehydrierung von N-(Hydroxyalkyl)-piperidinen [2] kam es hierbei zu keiner Polymerisatbildung.

Weitgehend parallel dazu verlief die Abnahme der Dehydrierungsgeschwindigkeit, wobei insbesondere die drastische Verringerung der Ausbeute bei dem Übergang vom Cyclopentan-Spirochinazolinon **9** zum Cyclohexan-Homologen **10** auffiel. Insgesamt betrug der Reagensverbrauch jeweils 4 Oxidationsäquivalente Hg(II)-EDTA. Danach läßt sich folgender Reaktionsverlauf formulieren: Aus dem N-mercurierten Komplex des jeweiligen Substrats mit Hg(II)-EDTA wird das Carbenium-Iminium-Ion **11** generiert, wonach eine intramolekulare nucleophile Addition zum bicyclischen Acylaminal **12** führt. Dieses Intermediat **12** ist aber nicht zu isolieren, weil die *trans*-diaxiale Anordnung des freien Stickstoffelektronenpaars am tertiären Amin-Stickstoffatom und des angulären Wasserstoffatoms die optimale stereoelektronische Voraussetzung für eine weitere Dehydrierung abgibt. Da diese zweite Dehydrierung zu **13** rascher verläuft als die erste zu **11**, ist **12** nicht nachzuweisen, sondern es resultiert nur das durch Deprotonierung aus **13** enstehende Chinazolinon als Endprodukt.

Entstünde als Zwischenprodukt statt **12** das *cis*-verknüpfte System **14**, so könnte stereoelektronisch nur die Eliminierung des *trans*-axialen Wasserstoffatoms aus der α-Methylengruppe des angulären N-mercurierten Stickstoffatoms unter Bildung der Iminium-Verbindung **15** erfolgen, die über das entsprechende Carbinolamin **16** zu einem Dilactam **17** weiter oxidiert würde [4], wobei aber insgesamt 6 Oxidationsäquivalente Hg(II)-EDTA erforderlich wären.

Die Verminderung der Ausbeute bzw. die Verlangsamung der Reaktion bei den 4-substituierten Piperidinen im Vergleich zum C-unsubstituierten Heterocyclus kann verschiedene Ursachen haben. Allerdings scheint sicher, daß eine Behinderung der Cyclisierung und der zweiten Dehydrierung ausscheidet. Denn sonst müßten noch zusätzliche andere Reaktionsprodukte auftreten, was in keinem Fall zu beobachten war. Demzufolge sind die Hemmnisse entweder bei der Bildung des N-mer-

Brought to you by | New York University Bobst Library Technical Services
Authenticated
Download Date | 7/4/15 9:34 AM



Edukt	R^1	R^2	Reakt.-zeit [h]	Rückgew. Edukt [%]	Prod.	Ausb.[%]
1	H	H	1	0	6	82
2	CH_3	H	1	2	7	71
3	CH_3	CH_3	3	8	8	76
4			3	23	9	77
5			3	64	10	36

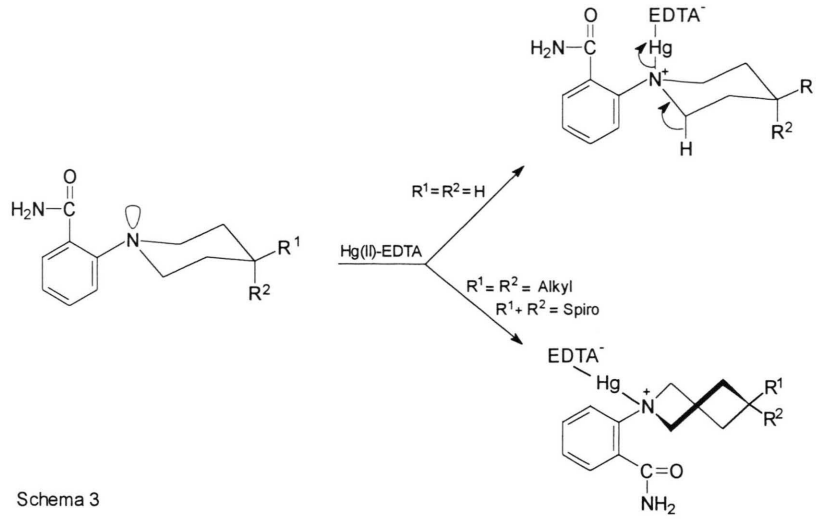
Schema 2

curierten Komplexes oder beim ersten Dehydrierungsschritt zur Iminiumion-Zwischenstufe zu suchen.

Unter Annahme eines pyramidalen Stickstoffatoms und einer Piperidin-Sesselform im Edukt dürfte die N-Mercurierung bei 4-monosubstituierten Piperidinen kaum behindert werden, dagegen ist dies bei 4,4-Disubstitution und erst recht bei 4-Spiroverbindungen durchaus zu erwarten. Hier kommt es bei der N-Mercurierung zu deutlichen 1,3-Interaktionen, so daß eine Verminderung der Reaktionsgeschwindigkeit und ein Übergang der Sesselform bei der Quaternisierung in energetisch günstigere twist-Formen wahrscheinlich sind (Schema 3).

Dies hat aber zur Konsequenz, daß die Folgereaktion, eine stereoelektronisch kontrollierte Eliminierung, zur Carbenium-Iminium-Verbindung nur aus solchen flexiblen Konformationen möglich ist, bei denen der N-mercurierte Rest *trans*-diaxial zu einem benachbarten Wasserstoffatom steht. Damit wird auch verständlich, daß statistisch eine

Brought to you by | New York University Bobst Library Technical Services
Authenticated
Download Date | 7/4/15 9:34 AM



Schema 3

höhere Wahrscheinlichkeit für eine Dehydrierung der beweglicheren Cyclopentan-Spiro-Form im Vergleich zur Cyclohexan-Spiro-Verbindung besteht, die aus der unterschiedlichen Inversionsbarriere der cyclischen Substituenten resultiert.

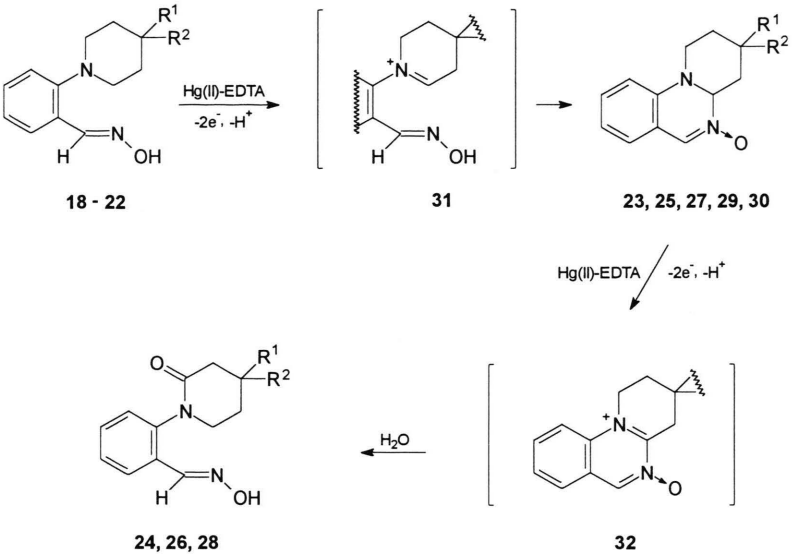
2. 2-tert-Amino-benzaldoxime

Die Abhängigkeit des Anteils der Dehydrierung im Reaktionsgeschehen von einer 4-Substitution bei N-Arylpiperidinen wurde mit der Aldehydoxim-Funktion als weiterer Nachbargruppe untersucht. Dabei war für alle Ausgangssubstanzen mittels ^{1}H-NMR-Spektroskopie festgestellt worden, daß die Hydroxyimino-Struktur jeweils ausschließlich in der E-Konfiguration vorlag, was sich aus den δ-Werten von etwa 8.3 ppm für das C*H*=NOH-Proton ergab [5], die auch bei einem Wechsel des Lösungsmittels im sicheren Bereich blieben.

Hier war der Umsetzungsverlauf schon im Hinblick auf das Produktspektrum weniger einheitlich als bei den Amiden. So lieferte das C-unsubstituierte Piperidin **18** bei der Dehydrierung mit 4,5 Oxidationsäquivalenten Hg(II)-EDTA in Ethanol/Wasser unter Zweielektronenentzug und Cyclisierung praktisch quantitativ das Chinazolinnitron **23**, während in Wasser mit 8 Oxidationsäquivalenten Hg(II)-EDTA durch doppelte Dehydrierung ausschließlich das E-Oximlactam **24** gewonnen wurde [5]. In Wasser konnte **23** weiter zu **24** oxidiert werden, so daß **23** als Zwischenstufe von **24** zu gelten hat. Unter den Bedingungen für den Vierelektronenentzug verläuft also die zweite Oxidation nur wenig schneller als die erste.

Bei der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 4-substituierten Piperidinen unter gleichen Bedingungen zeigte die Rückgewinnung von Edukt – auch nach verlängerter Reaktionszeit – eine verminderte Gesamtdehydrierung an. In Wasser bildete sich aus dem 4-Methylderivat **19** nur noch wenig Lactam **26** aber schon überwiegend das cyclische Nitron **25**, was auf eine Verringerung der Geschwindigkeit der zweiten Dehydrierung hinwies. Ein ähnliches Produktverhältnis war auch beim 4,4-Dimethyl-Derivat **20** zu beobachten, das nur noch ungefähr zur Hälfte umgesetzt wurde. Die Spiroderivate **21** und **22** mußten aufgrund ihrer Löslichkeiten in einem Ethanol/Wasser-Gemisch dehydriert werden, wobei in relativ langsamer Reaktion aber in recht guten Ausbeuten ausschließlich die Nitrone **29** und **30** entstanden. Dabei zeigte sich, wenn auch nicht so gravierend wie bei den entsprechenden Amidderivaten, eine gleichgerichtete Tendenz in der Ausbeute zwischen den Produkten aus dem Cyclopentan-Spiro-Piperidin **21** und dem Cyclohexan-Spiro-Piperidin **22**. Während bei den Amiden der drastische Unterschied von **9** und **10** aus den relativ rigiden kondensierten Systemen **12** bei der zweiten Dehydrierung zu den Amidiniumverbindungen zu erklären ist, läßt sich die geringere Differenz bei den Oximen aus dem ersten Zweielektronenentzug zu den offenkettigen

Brought to you by | New York University Bobst Library Technical Services
Authenticated
Download Date | 7/4/15 9:34 AM



Edukt	R^1	R^2	Lösungs-mittel	Reakt.-zeit [h]	Rückgew. Edukt [%]	Produkt (Ausb.[%])
18	H	H	H_2O/EtOH	2	0	**23** (98)
18	H	H	H_2O	2	0	**24** (100)
19	CH_3	H	H_2O	3	16	**25** (45) + **26** (14)
20	CH_3	CH_3	H_2O	3	52	**27** (30) + **28** (12)
21			H_2O/EtOH	1	94	**29** (6)
21			H_2O/EtOH	3	12	**29** (81)
22			H_2O/EtOH	3	17	**30** (71)

Schema 4

beweglicheren Iminiumion-Zwischenstufen **31** verstehen. Die Cyclisierung von **31** zu den Chinazolinderivaten kann als nucleophile Addition der Oximfunktion an die elektrophile Iminiumstruktur erfolgen oder auch als elektrocyclischer Prozeß ablaufen, wobei eine Entscheidung zwischen diesen Möglichkeiten nicht getroffen werden kann.

Als Ursache für das Sistieren der Reaktion nach einem Zweielektronenentzug auf der Stufe der cyclischen Nitrone **29** und **30** könnte eine *cis*-Verknüpfung des Chinazolinsystems vermutet werden, die dann eine stereoelektronisch getriebene Dehydrierung zu **32** nicht mehr erlauben würde. Dies trifft jedoch für die isolierten Nitrone nicht zu, wie sich durch NMR-spektroskopische Messungen nachweisen ließ, die für das anguläre Proton durch eine axial-axiale und eine axial-equatoriale Kopplung die *trans*-Verknüpfung des Systems sicherten. Deshalb ist der Grund für das Ausbleiben der weiteren Reaktion von **29** und **30** entweder in einer Verhinderung der N-Mercurierung oder einer Bildung von N-Mercurierungs-Produkten zu suchen, die aus den begünstigten Konformationen keine *trans*-Eliminierung und damit auch keine weitere Oxidation mehr zulassen.

Im Hinblick auf die Stereochemie ist die Monomethylverbindung **19** von besonderem Interesse. Selbst nicht chiral, entstehen bei der einfachen Dehydrierung zu dem cyclischen Nitron **25** zwei chirale Zentren, wobei eine hohe Diastereomeren-Selektivität zu beobachten ist, denn es resultiert ein Gemisch von ungefähr 95%:5%. Auch das

Brought to you by | New York University Bobst Library Technical Services
Authenticated
Download Date | 7/4/15 9:34 AM

Produkt der doppelten Dehydrierung das Lactam **26** besitzt ein chirales C-Atom, wobei aber im Molekül gleichzeitig noch zusätzlich Atropisomerie auftritt, so daß auch hier Diastereomere resultieren. Es wird deshalb zu prüfen sein, inwieweit diese Methode zur Darstellung weiterer Atropisomere ausgebaut werden kann.

Insgesamt ist festzuhalten: Die Geschwindigkeit und der Umfang der Gesamtdehydrierung nimmt bei einer 4-Substitution im Piperidinring, etwa parallel zur Raumerfüllung, ab. Dabei ist das Produktspektrum und die Größe des Elektronenentzugs stark von den Nachbargruppen abhängig. Eine Vorhersage, ob eine einfache oder doppelte Dehydrierung eintritt, ist nicht möglich, da von der Konfiguration bzw. Konformation der Edukte, Intermediate und Produkte nicht zwingend auf die sterischen Verhältnisse im N-mercurierten Komplex geschlossen werden kann. Dieser ist wegen seiner Reaktivität und Kurzlebigkeit nicht zu isolieren, weshalb für jede Nachbargruppe eigene Untersuchungen notwendig sind.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben vgl. Lit. [6]; zusätzlich: – ^{1}H- und ^{13}C-NMR: Bruker AM 300. – DC: DC-Alufolien Kieselgel 60 F_{254} (Merck); Detektion: UV-Löschung; Dragendorff-Reagenz nach Munier, Nachsprühen mit 10-proz. Schwefelsäure; 5-proz. Eisen(III)-chlorid-Lösung. Fließmittel (FM): I. Methylenchlorid/Isopropanol 80+20; II. Ethylacetat; III. Petrolether (40/60 °C)/Ethylacetat 80+20; IV. Ether. – Flash-Säulenchromatographie [7]: Kieselgel 60 (130 g SiO_2, Länge 50 cm, Durchmesser 3 cm). Weitere exp. Angaben, insbesondere spektroskopische Daten vgl. Lit. [2].

Darstellung von substituierten 2-Amino-benzonitrilen und -benzaldehyden (AV 1)

Der fluorierte Aromat und eine mindestens äquimolare Menge an sekundärem Amin und an gepulvertem wasserfreiem Kaliumcarbonat wurden in DMSO analog Lit. [8] unter Rühren bei 85–90 °C erwärmt. Nach der Reaktionszeit und dem Abkühlen wurde in 100 ml Wasser und Methylenchlorid aufgenommen und mit Methylenchlorid erschöpfend extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden wiederholt mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Im Feinvakuum bei 60–70 °C/0.001 Torr wurde zunächst DMSO entfernt, bei höherer Temperatur nicht umgesetzter Fluoraromat erhalten, schließlich die substituierte Base destilliert und diese in der Regel in das Perchlorat überführt.

2-(4-Methylpiperidin-1-yl)benzonitril

Nach AV 1: 7.0 g (57.8 mmol) 2-Fluorbenzonitril, 6.9 g (69.4 mmol) 4-Methylpiperidin, 8.0 g (57.8 mmol) Kaliumcarbonat; 20 ml DMSO; 10 h. Ausb. 11.0 g (95%). Leicht gelbes, niederviskoses Öl. Sdp. 150 °C/0.034 Torr. – IR (Film): 2220 cm^{-1}. – MS (40 °C): *m/z* (%) = 200 (54; M$^+$); 199 (83); 186 (8); 172 (10); 158 (43); 131 (59); 103 (100); 77 (37); 56 (46); 42 (94). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.59–7.33 (m, 2H, 4-H, 6-H); 7.03–6.82 (m, 2H, 3-H, 5-H); 3.57 („dt", 2H, 2'-H_{eq}, 6'-H_{eq}, ^2J = 12.1, 2·^3J = 2); 2.80 („t", 2H, 2'-H_{ax}, 6'-H_{ax}, „J" = 10.8); 1.83–1.46 (m, 5H, 3'-H_2, 4'-H, 5'-H_2); 1.01 (d, 3H, 4'-CH_3, ^3J = 4).

$C_{13}H_{16}N_2$ (200.3)
Ber. C 77.96 H 8.05 N 13.99%,
Gef. C 78.12 H 8.20 N 14.03%.

2-(4,4-Dimethylpiperidin-1-yl)benzonitril

Nach AV 1: 4.2 g (34.6 mmol) 2-Fluorbenzonitril, 4.7 g (41.5 mmol) 4,4-Dimethylpiperidin [9], 4.8 g (34.6 mmol) Kaliumcarbonat; 20 ml DMSO; 24 h. Ausb. 7.33 g (99%). Gelbes Öl, das nach der Destillation im Kugelrohr (Sdp. 95 °C/0.02 Torr; Luftbad), weiße Kristalle ergab. Schmp. 46 °C. – IR (KBr): 2200 cm^{-1}. – MS (50 °C): *m/z* (%) = 214 (56; M$^+$); 213 (64); 157 (100); 130 (48); 103 (68); 77 (18). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.58–7.34 (m, 2H, 4-H, 6-H); 7.05–6.84 (m, 2H, 3-H, 5-H); 3.17 („t", 4H, 2'-H_2, 6'-H_2, „J" = 5.6); 1.58 („t", 4H, 3'-H_2, 5'-H_2, „J" = 5.6); 1.00 (s, 6H, 2· [4'-CH_3]).

$C_{14}H_{18}N_2$ (214.3)
Ber. C 78.46 H 8.47 N 13.07%,
Gef. C 78.40 H 8.42 N 12.99%.

2-(8-Azaspiro[4.5]dec-8-yl)benzonitril

Nach AV 1: 3.63 g (30 mmol) 2-Fluorbenzonitril, 4.18 g (30 mmol) 8-Aza-spiro[4.5]decan [10], 4.15 g (30 mmol) Kaliumcarbonat; 10 ml DMSO; 8 h. Ausb. 5.46 g (76%). Gelbes, viskoses Öl. Sdp. 220 °C/0.048 Torr. – IR (Film): 2210 cm^{-1}. – MS (30 °C): *m/z* (%) = 240 (66; M$^+$); 239 (58); 157 (100); 131 (74); 103 (58); 77 (32). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.56–7.33 (m, 2H, 4-H, 6-H); 7.03–6.82 (m, 2H, 3-H, 5-H); 3.16 („t", 4H, 7'-H_2, 9'-H_2, „J" = 5.5); 1.73–1.34 (m, 12H, 1'-4'-H_2, 6'-H_2, 10'-H_2).

Brought to you by | New York University Bobst Library Technical Services
Authenticated
Download Date | 7/4/15 9:34 AM

$C_{16}H_{20}N_2$ (240.4)
Ber. C 79.96 H 8.39 N 11.66%,
Gef. C 80.18 H 8.32 N 11.46%.

2-(3-Azaspiro[5.5]undec-3-yl)benzonitril

Nach AV 1: 5.00 g (41.3 mmol) 2-Fluorbenzonitril, 7.58 g (49.5 mmol) 3-Aza-spiro[5.5]undecan [10], 5.71 g (41.3 mmol) Kaliumcarbonat; 20 ml DMSO; 8 h. Ausb. 8.90 g (85%). Gelbes, viskoses Öl, das nach Destillation im Kugelrohr (Sdp. 170 °C/0.01 Torr, Luftbad) weißgelbe Kristalle ergab. Schmp. 52 °C. – IR (Film): 2210 cm^{-1}. – MS (40 °C): *m/z* (%) = 254 (0.6; M^+); 253 (0.7); 153 (14); 152 (11); 130 (5); 108 (13); 96 (16); 82 (16); 77 (9); 58 (36); 57 (55); 56 (100); 55 (35); 44 (84); 41 (50). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.60–7.28 (m, 2H, 4-H, 6-H); 7.05–6.75 (m, 2H, 3-H, 5-H); 3.15 (‚t', 4H, 2'-H_2, 4'-H_2, „J' = 5.6); 1.65 (‚t', 4H, 1'-H_2, 5'-H_2, „J' = 5.6); 1.45 (‚s' br, 10H, 7'-11'-H_2).

$C_{17}H_{22}N_2$ (254.4)
Ber. C 80.27 H 8.72 N 11.01%,
Gef. C 80.01 H 8.87 N 11.17%.

2-(4-Methylpiperidin-1-yl)benzaldehyd

Nach AV 1: 7.82 g (63 mmol) 2-Fluorbenzaldehyd, 7.54 g (76 mmol) 4-Methylpiperidin, 8.71 g (63 mmol) Kaliumcarbonat; 20 ml DMSO; 24 h. Nach Entfernung der Hauptmenge von DMSO durch Destillation wurde die Rohbase über eine Reinigungssäule (Kieselgel, Länge 18 cm, Durchmesser 3 cm, FM IV) gegeben, der Vorlauf mit geringen Resten DMSO verworfen und der Rückstand des übrigen Eluats erneut im Kugelrohr destilliert. Ausb. 7.2 g (56%). Gelbes Öl, das sich schon bei R. T. verändert. Sdp. 200 °C/0.01 Torr (Luftbad). – IR (Film): 2820; 2740, 1690 cm^{-1}. – MS (35 °C): *m/z* (%) = 204 (4); 203 (31; M^+); 202 (10); 186 (16); 174 (6); 160 (6); 146 (15); 132 (20); 118 (17); 106 (100); 104 (25); 91 (18); 77 (44). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 10.28 (s, 1H, CHO); 7.85–7.73 (dd, 1H, 6-H, ^3J = 8, ^4J = 1.7); 7.60–7.38 (ddd, 1H, 4-H, ^3J = 7.8, ^3J = 7.1, ^4J = 1.7); 7.14–6.94 (m, 2H, 3-H, 5-H); 3.27 (‚d', 2H, 2'-H_{eq}, 6'-H_{eq}, „J' = 8); 2.88 (‚t', 2H, 2'-H_{ax}, 6'-H_{ax}, „J' = 11); 1.86–0.80 (m, 5H, 3'-H_2, 4'-H, 5'-H_2) überlagert 1.04 (‚s' br, 3H, 4'-CH_3).

$C_{13}H_{17}NO$ (203.3)
Ber. C 76.81 H 8.43 N 6.89%,
Gef. C 76.70 H 8.41 N 6.68%.

2-(4,4-Dimethylpiperidin-1-yl)benzaldehyd

Nach AV 1: 7.82 g (63 mmol) 2-Fluorbenzaldehyd, 8.60 g (76 mmol) 4,4-Dimethylpiperidin, 8.71 g (63 mmol) Kaliumcarbonat; 20 ml DMSO; 24 h. Aufarbeitung s. Monomethylderivat. Ausb. 10.4 g (76%). Gelbes Öl. Sdp. 210 °C/0.003 Torr (Luftbad). – IR (KBr): 2820; 2730; 1680 cm^{-1}. – MS (50 °C): *m/z* (%) = 218 (16); 217 (100; M^+); 216 (37); 200 (28); 160 (25); 146 (21); 132 (38); 106 (85); 77 (36). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 10.28 (s, 1H, CHO); 7.79 (dd, 1H, 6-H, ^3J = 7.3, ^4J = 1.7); 7.50 (ddd, 1H, 4-H, ^3J = 7.8, ^3J = 7.1, ^4J = 1.7); 7.16–6.95 (m, 2H, 3-H, 5-H); 3.06 (‚t', 4H, 2'-H_2, 6'-H_2, „J' = 5.6); 1.57 (‚t', 4H, 3'-H_2, 5'-H_2, „J' = 5.6); 1.01 (‚s', 6H, 2· [4'-CH_3]).

$C_{14}H_{19}NO$ (217.3)
Ber. C 77.38 H 8.81 N 6.45%,
Gef. C 77.35 H 8.72 N 6.39%.

2-(8-Azaspiro[4.5]dec-8-yl)benzaldehyd

Nach AV 1: 3.03 g (24.4 mmol) 2-Fluorbenzaldehyd, 4.08 g (29.3 mmol) 8-Aza-spiro[4.5]decan, 3.38 g (24.4 mmol) Kaliumcarbonat; 20 ml DMSO; 12 h. Rohbase wurde über eine Kieselgel-Säule (Länge 20 cm, Durchmesser 3 cm, FM IV) gereinigt und destilliert. Ausb. 2.73 g (48%). Gelbes Öl. Sdp. 245 °C/0.014 Torr (Luftbad). – IR (Film): 2820; 2730, 1685 cm^{-1}. – MS (40 °C): *m/z* (%) = 244 (6); 243 (38; M^+); 242 (9); 226 (9); 160 (11); 146 (19); 144 (19); 132 (27); 119 (29); 106 (100); 77 (32). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 10.27 (s, 1H, CHO); 7.78 (dd, 1H, 6-H, ^3J = 7, ^4J = 2); 7.61–7.33 (td, 1H, 4-H, 2· ^3J = 7, ^4J = 2); 7.12–6.90 (m, 2H, 3-H, 5-H); 3.08 (‚t', 4H, 7'-H_2, 9'-H_2, „J' = 6); 1.74–1.20 (m, 12H, 1'-4'-H_2, 6'-H_2, 10'-H_2).

$C_{16}H_{21}NO$ (243.4)
Ber. C 78.97 H 8.70 N 5.76%,
Gef. C 78.79 H 8.58 N 5.66%.

2-(3-Azaspiro[5.5]undec-3-yl)benzaldehyd

Nach AV 1: 3.38 g (27.2 mmol) 2-Fluorbenzaldehyd, 5.00 g (32.6 mmol) 3-Aza-spiro[5.5]undecan, 3.76 g (27.2 mmol) Kaliumcarbonat; 40 ml DMSO; 24 h, intensives Rühren. Rohbase wurde über eine Kieselgel-Säule (Länge 20 cm, Durchmesser 3 cm, FM IV) gereinigt und im Feinvakuum destilliert. Ausb. 3.25 g (46%). Gelbes Öl, das nach kurzer Zeit gelbe Kristalle ergab. Sdp. 240 °C/0.008 Torr (Luftbad). Schmp. 176 °C. – IR (Film): 2846; 2750, 1686 cm^{-1}. – MS (70 °C): *m/z* (%) = 258 (4); 257 (17; M^+); 256 (5); 240 (5); 160 (14); 146 (15); 144 (26); 132 (34); 119 (37); 106 (100); 77 (59). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 10.26 (s, 1H, CHO); 7.81 (dd, 1H, 6-H, ^3J = 7, ^4J = 1.6); 7.48 (ddd, 1H, 4-H, ^3J = 7.5, ^3J = 7, ^4J = 1.6); 7.12–6.92 (m, 2H, 3-H, 5-H); 3.02 (‚t', 4H, 2'-H_2, 4'-H_2, „J' = 5.6); 1.62

Brought to you by | New York University Bobst Library Technical Services
Authenticated
Download Date | 7/4/15 9:34 AM

(‚t', 4H, 1'-H_2, 5'-H_2, ‚J' = 5.6); 1.45 (‚s' br, 10H, 7'-11'-H_2).

$C_{17}H_{23}NO$ (257.4)
Ber. C 79.33 H 9.01 N 5.44%,
Gef. C 79.09 H 9.16 N 5.21%.

*2-(4-Methylpiperidin-1-yl)benzamid (**2**)*

3.00 g (15 mmol) 2-(4-Methylpiperidin-1-yl)benzonitril wurden in 15 g konz. Schwefelsäure gelöst und 15 min unter Rühren auf 130 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde auf Eis gegossen, die saure Lösung wiederholt mit Ether extrahiert und die Etherphasen verworfen. Nach dem Alkalisieren mit konz. Ammoniaklösung wurde erschöpfend mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und nach dem Einengen i. Vak. der Rückstand aus Methylenchlorid/Ether umkristallisiert. Ausb. 3.15 g (97%). Weiße Kristalle. Schmp. 205 °C. – IR (KBr): 3260; 1660 cm^{-1}. – MS (90 °C): *m/z* (%) = 218 (25; M^+); 201 (27); 200 (27); 172 (38); 158 (84); 132 (55); 105 (69); 98 (93); 77 (100); 51 (51); 42 (88). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 10.0–9.4 (s br, 1H, NH aust.); 8.17 (‚dd', 1H, 6-H, ^3J = 8.3, ^4J = 2.4); 7.53–7.08 (m, 3H, 3–5-H); 6.20–5.50 (s br, 1H, NH aust.); 3.17 (‚d', 2H, 2'-H_{eq}, 6'-H_{eq}, ‚J' = 11.9); 2.75 (‚t', 2H, 2'-H_{ax}, 6'-H_{ax}, ‚J' = 11.2); 1.92–0.98 (m, 5H, 3'-H_2, 4'-H, 5'-H_2) überlagert 1.01 (d, 3H, 4'-CH_3, ^3J = 5).

$C_{13}H_{18}N_2O$ (218.3)
Ber. C 71.53 H 8.31 N 12.83%,
Gef. C 71.78 H 8.37 N 12.70%.

*2-(4,4-Dimethylpiperidin-1-yl)benzamid (**3**)*

Aus 3.00 g (14 mmol) 2-(4,4-Dimethylpiperidin-1-yl)benzonitril analog Darstellung von **2**. Ausb. 3.25 g (99%). Weiße Kristalle aus Methylenchlorid/Ether. Schmp. 122 °C. – IR (KBr): 3320; 3160; 1660 cm^{-1}. – MS (120 °C): *m/z* (%) = 232 (30; M^+); 214 (16); 186 (22); 175 (35); 172 (64); 158 (81); 132 (74); 112 (71); 105 (66); 77 (100); 41 (90). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 9.90–9.40 (br, 1H, NH aust.); 8.17 (dd, 1H, 6-H, ^3J = 8.2, ^4J = 1.4); 7.54–7.10 (m, 3H, 3–5-H); 6.25–5.65 (br, 1H, NH aust.); 2.95 (‚t', 4H, 2'-H_2, 6'-H_2, ‚J' = 5.6); 1.54 (‚t', 4H, 3'-H_2, 5'-H_2, ‚J' = 5.6); 1.02 (‚s', 6H, 2· [4'-CH_3]).

$C_{14}H_{20}N_2O$ (232.3)
Ber. C 72.38 H 8.68 N 12.06%,
Gef. C 72.61 H 8.77 N 11.76%.

*2-(8-Azaspiro[4.5]dec-8-yl)benzamid (**4**)*

Aus 3.00 g (12.5 mmol) 2-(8-Azaspiro[4.5]dec-8-yl)benzonitril analog Darstellung von **2**. Ausb. 3.16 g (98%). Weiße Kristalle aus Methylenchlorid/Ether. Schmp. 202 °C. – IR (KBr): 3250; 1655 cm^{-1}. – MS (150 °C): *m/z* (%) = 258 (40; M^+); 241 (23); 214 (37); 176 (47); 158 (88); 132 (74); 105 (65); 77 (100); 41 (70). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 10.0–9.5 (br, 1H, NH aust.); 8.17 (dd, 1H, 6-H, ^3J = 6.7, ^4J = 1.5); 7.49–7.10 (m, 3H, 3–5-H); 6.0–5.5 (br, 1H, NH aust.); 2.95 (‚t', 4H, 7'-H_2, 9'-H_2, ‚J' = 5.4); 1.83–1.42 (m, 12H, 1'-4'-H_2, 6'-H_2, 10'-H_2).

$C_{16}H_{22}N_2O$ (258.4)
Ber. C 74.38 H 8.58 N 10.84%,
Gef. C 74.52 H 8.86 N 10.91%.

*2-(3-Azaspiro[5.5]undec-3-yl)benzamid (**5**)*

Aus 4.00 g (15.7 mmol) 2-(3-Azaspiro[5.5]undec-3-yl)benzonitril analog Darstellung von **2**. Ausb. 3.52 g (82%). Weiße Kristalle aus Methylenchlorid/Ether. Schmp. 224 °C. – IR (KBr): 3260; 1660 cm^{-1}. – MS (180 °C): *m/z* (%) = 272 (6; M^+); 255 (11); 158 (49); 132 (89); 105 (49); 77 (79); 41 (100). – ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm) = 8.80–8.35 (br, 1H, NH, aust.); 7.77 (dd, 1H, 6-H, ^3J = 7.6, ^4J = 1.7); 7.50–6.95 (m, 4H, 3–5-H + NH aust.); 2.87 (‚t', 4H, 2'-H_2, 4'-H_2, ‚J' = 5.6); 1.55 (‚t', 4H, 1'-H_2, 5'-H_2, ‚J' = 5.6); 1.40 (‚s' br, 10H, 7'-11'-H_2).

$C_{17}H_{24}N_2O$ (272.4)
Ber. C 74.96 H 8.88 N 10.28%,
Gef. C 75.13 H 8.89 N 10.24%.

*3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[1,2-a]-chinazolin-6-on (**7**)*

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung [6]: 1.00 g (4.58 mmol) **2**; 40 ml Ethanol/Wasser (1+1); 1 h. Hg-Abscheidung: 1.63 g (89% bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). 860 mg Rohbase wurden auf 1.0 g Sorbens aufgezogen und säulenchromatographisch getrennt (Kieselgel, Länge 18 cm, Durchmesser 3 cm, FM II); dabei wurden zunächst 20 mg **2** (Rf = 0.47), dann mit FM I **7** (Rf = 0 in FM II; Rf = 0.51 in FM I) eluiert. Ausb. 700 mg (71%) **7**. Weiße Kristalle aus Methylenchlorid/Ether. Schmp. 165 °C. – IR (KBr): 1630; 1590; 1530; 1490 cm^{-1}. – MS (140 °C): *m/z* (%) = 214 (52; M^+); 186 (65); 144 (51); 132 (77); 119 (23); 105 (23); 90 (21); 77 (100); 51 (40); 50 (24); 39 (44). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.20 (dd, 1H, 7-H, ^3J = 8.2, ^4J = 1.5); 7.64 (td, 1H, 9-H, 2· ^3J = 7.9, ^4J = 1.5); 7.38 (‚t', 2H, 8-H, 10-H, ‚J' = 7.5); 4.18 (ddd, 1H,

Brought to you by | New York University Bobst Library Technical Services
Authenticated
Download Date | 7/4/15 9:34 AM

1-H_{eq}, ^2J = 12, $^3J_{2\text{-Hax},1\text{-Heq}}$ = 5.9, $^3J_{2\text{-Heq},1\text{-Heq}}$ = 3); 3.93 (td, 1H, 1-H_{ax}, ^2J = 12, $^3J_{2\text{-Hax},1\text{-Hax}}$ = 12, $^3J_{2\text{-Heq},1\text{-Hax}}$ = 5.2); 3.03 (ddd, 1H, 4-H_{eq}, ^2J = 18.3, $^3J_{3\text{-Hax},4\text{-Heq}}$ = 4.8, $^4J_{2\text{-Heq},4\text{-Heq}}$ = 2.4); 2.55 (dd, 1H, 4-H_{ax}, ^2J = 18.3, $^3J_{3\text{-Hax},4\text{-Hax}}$ = 10.8); 2.24 (ddddd, 1H, 2-H_{eq}, ^2J = 11, $^3J_{3\text{-Hax},2\text{-Heq}}$ = 5.5, $^3J_{1\text{-Hax},2\text{-Heq}}$ = 5.2, $^3J_{1\text{-Heq},2\text{-Heq}}$ = 3, $^4J_{4\text{-Heq},2\text{-Heq}}$ = 2.4); 2.18–2.04 (m, 1H, 3-H_{ax}); 1.75 (dtd, 1H, 2-H_{ax}, ^2J = 11, $^3J_{1\text{-Hax},2\text{-Hax}}$ = 12, $^3J_{3\text{-Hax},2\text{-Hax}}$ = 11, $^3J_{1\text{-Heq},2\text{-Hax}}$ = 5.9); 1.14 (d, 3H, 3-CH_3, ^3J = 6.5). – ^{13}C-NMR ($CDCl_3$; DEPT): δ (ppm) = 168.53 (C-6); 160.99 (C-4a); 140.83 (C-10a); 133.35 (C-9); 127.94 (C-7); 125.74 (C-8); 119.99 (C-6a); 114.24 (C-10); 46.04 (C-1); 40.90 (C-4); 30.08 (C-2); 25.64 (C-3); 20.68 (3-eq-CH_3). Die Signalzuordnung erfolgte aufgrund von ^{1}H,^{1}H- und ^{1}H,^{13}C-korrelierten Spektren.

$C_{13}H_{14}N_2O$ (214.3)
Ber. C 72.87 H 6.59 N 13.07%,
Gef. C 72.76 H 6.64 N 13.16%.

*3,3-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[1,2-a]-chinazolin-6-on (**8**)*

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung [6]: 1.00 g (4.3 mmol) **3**; 40 ml Ethanol/Wasser (1+1); 3 h. Hg-Abscheidung: 1.63 g (94% bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). 950 mg Rohbase wurden auf 1.2 g Sorbens aufgezogen und säulenchromatographisch getrennt (Kieselgel, Länge 16 cm, Durchmesser 3 cm, FM II); dabei wurden zunächst 80 mg **3** (Rf = 0.53), dann mit FM I **8** (Rf = 0,03 in FM II; Rf = 0.70 in FM I) eluiert. Ausb. 750 mg (76%) **7**. Weiße Kristalle aus Methylenchlorid/Ethylacetat, die aus Methylenchlorid/Ether umgefällt wurden. Schmp. 128–129 °C. – IR (KBr): 1630; 1600; 1520; 1490 cm^{-1}. – MS (150 °C): *m/z* (%) = 228 (44; M^+); 213 (9); 200 (39); 186 (6); 144 (100); 132 (67); 105 (16); 77 (63). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.35 (dd, 1H, 7-H, ^3J = 8, ^4J = 1.8); 7.74–7.35 (m, 3H, 8–10-H); 4.08 (‚t', 2H, 1-H_2, ‚J' = 6.7); 2.80 (‚s', 2H, 4-H_2); 1.97 (‚t', 2H, 2-H_2, ‚J' = 6.7); 1.12 (‚s', 6H, 2· [3-CH_3]).

$C_{14}H_{16}N_2O$ (228.3)
Ber. C 73.66 H 7.06 N 12.27%,
Gef. C 73.67 H 7.17 N 12.19%.

*(1,2,3,4-Tetrahydropyrido[1,2-a]chinazolin-3-spiro-1'-cyclopentan)-6-on (**9**)*

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung [6]: 1.00 g (3.87 mmol) **4**; 40 ml Ethanol/Wasser (1+1); 3 h. Hg-Abscheidung: 1.47 g (95% bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). 1.00 g Rohbase wurden auf 1.3 g Sorbens aufgezogen und säulenchromatographisch getrennt (Kieselgel, Länge 45 cm, Durchmesser 3 cm, Gradientenelution: beginnend mit Methylenchlorid/Isopropanol 100+1, endend mit FM I); dabei wurden zunächst 230 mg **4** (Rf = 0.80 in FM I), dann **9** (Rf = 0.66 in FM I) eluiert. Ausb. 760 mg (77%) **9**. Weiße Kristalle aus Methylenchlorid/Ether. Schmp. 143 °C. – IR (KBr): 1630; 1600; 1520; 1490 cm^{-1}. – MS (140 °C): *m/z* (%) = 254 (46; M^+); 226 (30); 199 (24); 144 (60); 132 (90); 105 (39); 77 (100); 41 (29). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.37 (dd, 1H, 7-H, ^3J = 8, ^4J = 1.7); 7.84–7.35 (m, 3H, 8–10-H); 4.08 (‚t', 2H, 1-H_2, ‚J' = 6.6); 2.90 (‚s', 2H, 4-H_2); 2.06 (‚t', 2H, 2-H_2, ‚J' = 6.6); 1.87–1.44 (m, 8H, 2'-5' -H_2).

$C_{16}H_{18}N_2O$ (254.3)
Ber. C 75.56 H 7.13 N 11.02%,
Gef. C 75.78 H 7.21 N 10.83%.

*(1,2,3,4-Tetrahydropyrido[1,2-a]chinazolin-3-spiro-1'-cyclohexan)-6-on (**10**)*

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung [6]: 1.00 g (3.67 mmol) **5**; 40 ml Ethanol/Wasser (1+1); 3 h. Hg-Abscheidung: 0.72 g (49% bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). 1.02 g Rohbase wurden auf 1.3 g Sorbens aufgezogen und säulenchromatographisch getrennt (Kieselgel, Länge 37 cm, Durchmesser 3 cm, Gradientenelution: beginnend mit Methylenchlorid/Isopropanol 100+1, endend mit FM I); dabei wurden zunächst 640 mg **5** (Rf = 0.86 in FM I), dann **10** (Rf = 0.69 in FM I) eluiert. Ausb. 330 mg (36%) **10**. Weiße Kristalle aus Methylenchlorid/Ether. Schmp. 186 °C. – IR (KBr): 1630; 1590; 1510; 1485 cm^{-1}. – MS (150 °C): *m/z* (%) = 268 (17; M^+); 240 (5); 224 (50); 144 (43); 132 (70); 105 (23); 77 (100); 41 (63). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.36 (dd, 1H, 7-H, ^3J = 8.1, ^4J = 1.7); 7.83–7.24 (m, 3H, 8–10-H); 4.05 (‚t', 2H, 1-H_2, ‚J' = 6.6); 2.86 (‚s', 2H, 4-H_2); 2.00 (‚t', 2H, 2-H_2, ‚J' = 6.6); 1.67–1.35 (‚s' br, 10H, 2'-6'-H_2). – ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm) = 8.07 (dd, 1H, 7-H, ^3J = 7.6, ^4J = 1.1); 7.83–7.38 (m, 3H, 8–10-H); 4.10 (‚t', 2H, 1-H_2, ‚J' = 6.5); 2.72 (‚s', 2H, 4-H_2); 1.94 (‚t', 2H, 2-H_2, ‚J' = 6.5); 1.55–1.20 (‚s' br, 10H, 2'-6'-H_2).

$C_{17}H_{20}N_2O$ (268.4)
Ber. C 76.09 H 7.51 N 10.44%,
Gef. C 76.09 H 7.58 N 10.48%.

Darstellung der 2-Aminobenzaldehydoxime (AV 2)

Die ethanolische Lösung des Aldehyds wurde mit äquimolaren Mengen Hydroxylamin-Hydrochlorid und NaOH in 25proz. Überschuß (bez. auf den Aldehyd) versetzt und unter Lichtaus-

Brought to you by | New York University Bobst Library Technical Services
Authenticated
Download Date | 7/4/15 9:34 AM

schluß gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde mit Wasser versetzt und erschöpfend mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Trocknung der vereinigten organischen Phasen wurde i. Vak. eingeengt und der Rückstand direkt oder nach Destillation im Feinvakuum über das Perchlorat gereinigt.

*(E)-2-(4-Methylpiperidin-1-yl)benzaldoxim (**19**)*

Nach AV 2: Aus 4.3 g (21.1 mmol) 2-(4-Methylpiperidin-1-yl)benzaldehyd; 8 h. Reinigung der Rohbase über Kieselgel-Säule (Länge 16 cm, Durchmesser 3 cm, FM IV) und anschließende Destillation im Feinvakuum. Ausb. 2.9 g (63%). Gelbes Öl. Sdp. 200 °C/0.062 Torr. – IR (KBr): 3260; 1595; 1570; 1490 cm^{-1}. – MS (30 °C): *m/z* (%) = 218 (8; M^+); 201(100); 186 (67); 158 (38); 132 (59); 131 (65); 106 (68); 103 (41); 77 (59). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.42 (s, 1H, C*H*=NOH); 7.90–7.55 (m, 2H, 6-H, OH aust.); 7.50–6.85 (m, 3H, 3–5-H); 3.11 (‚d', 2H, 2'-H_{eq}, 6'-H_{eq}, „*J*' = 10); 2.72 (‚t', 2H, 2'-H_{ax}, 6'-H_{ax}, „*J*' = 10); 1.90–1.15 (m, 5H, 3'-H_2, 4'-H, 5'-H_2); 1.02 (‚s' br, 3H, 4'-CH_3).

$C_{13}H_{18}N_2O$ (218.3)
Ber. C 71.53 H 8.31 N 12.83%,
Gef. C 71.69 H 8.38 N 12.80%.

*(E)-2-(4,4-Dimethylpiperidin-1-yl)benzaldoxim (**20**)*

Nach AV 2: Aus 4.6 g (21.1 mmol) 2-(4,4-Dimethylpiperidin-1-yl)benzaldehyd; 18 h. Ausb. 3.6 g (73%). Weißes Pulver aus Methanol. Schmp. 132 °C. – IR (KBr): 3280; 1590; 1560; 1480 cm^{-1}. – MS (110 °C): *m/z* (%) = 232 (5; M^+); 215 (100); 198 (68); 182 (82); 130 (82); 106 (82); 91 (44); 77 (66); 41 (96). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 11.11 (s, 1H, OH aust.); 8.21 (s, 1H, C*H*=NOH); 7.65 (dd, 1H, 6-H, ^3J = 7.5, ^4J = 1.5); 7.42–7.00 (m, 3H, 3–5-H); 2.83 (‚t', 4H, 2'-H_2, 6'-H_2, „*J*' = 5.5); 1.47 (‚t', 4H, 3'-H_2, 5'-H_2, „*J*' = 5.5); 0.98 (‚s', 6H, 2· [4'-CH_3]).

$C_{14}H_{20}N_2O$ (232.3)
Ber. C 72.38 H 8.68 N 12.06%,
Gef. C 72.29 H 8.80 N 12.00%.

*(E)-2-(8-Azaspiro[4.5]dec-8-yl)benzaldoxim (**21**)*

Nach AV 2: Aus 3.06 g (12.6 mmol) 2-(8-Azaspiro[4.5]dec-8-yl)benzaldehyd; 3 d. Ausb. 1.8 g (55%). Nach Destillation bei Sdp. 250 °C/0.034 Torr, hellgelbe Kristalle aus Methanol. Schmp. 126–127 °C. – IR (KBr): 3280; 1590; 1565; 1490 cm^{-1}. – MS (120 °C): *m/z* (%) = 258 (2; M^+); 241 (56); 240 (26); 239 (38); 224 (28); 157 (56); 144 (54); 131 (100); 103 (46); 91 (33); 77 (63); 67 (54). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.45 (s, 1H, C*H*=NOH); 7.88–7.74 (‚s' br, 1H, OH aust.); 7.71 (dd, 1H, 6-H, ^3J = 7.3, ^4J = 2.3); 7.45–7.06 (m, 2H, 4-H, 5-H); 6.97 (dd, 1H, 3-H, ^3J = 7.1, ^4J = 1.4); 2.89 (‚t', 4H, 7'-H_2, 9'-H_2, „*J*' = 5.5); 1.90–1.36 (m, 12H, 1'-4'-H_2, 6'-H_2, 10'-H_2).

$C_{16}H_{22}N_2O$ (258.4)
Ber. C 74.38 H 8.58 N 10.84%,
Gef. C 74.22 H 8.56 N 10.90%.

*(E)-2-(3-Azaspiro[5.5]undec-3-yl)benzaldoxim (**22**)*

Nach AV 2: Aus 1.5 g (5.8 mmol) 2-(3-Azaspiro[5.5]undec-3-yl)benzaldehyd; 24 h. Ausb. 1.2 g (76%). Gelbe Kristalle aus Methanol. Schmp. 102 °C. – IR (KBr): 3254; 1595; 1573; 1490 cm^{-1}. – MS (120 °C): *m/z* (%) = 272 (1; M^+); 255 (50); 254 (6); 248 (39); 157 (24); 144 (25); 131 (68); 130 (63); 106 (74); 91 (26); 77 (58); 67 (50); 55 (55); 41 (100). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.42 (s, 1H, C*H*=NOH); 7.84 (‚s' br, 1H, OH aust.); 7.70 (dd, 1H, 6-H, ^3J = 7.6, ^4J = 2); 7.70–6.85 (m, 3H, 3–5-H); 2.90 (‚t', 4H, 2'-H_2, 4'-H_2, „*J*' = 6); 1.63 (‚t', 4H, 1'-H_2, 5'-H_2, „*J*' = 6); 1.45 (‚s', 10H, 7'-11'-H_2).

$C_{17}H_{24}N_2O$ (272.4)
Ber. C 74.96 H 8.88 N 10.28%,
Gef. C 75.19 H 8.85 N 10.08%.

*3-Methyl-2,3,4,4a-tetrahydro-1H-pyrido[1,2-a]-chinazolin-5-oxid (**25**)*

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung [6]: 1.00 g (4.58 mmol) **19**; 40 ml Wasser; 3 h. Hg-Abscheidung: 1.39 g (76% bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). 800 mg Rohbase wurden auf 1.0 g Sorbens aufgezogen und säulenchromatographisch getrennt (Kieselgel, Länge 18 cm, Durchmesser 3 cm); zunächst wurde mit FM II 160 mg **19** (Rf = 0.63), dann 170 mg **26** (Rf = 0.28) und mit FM I 500 mg **25** (Rf = 0.09 in FM II) eluiert. **25** wurde über eine Säule (Kieselgel, Länge 2 cm, Durchmesser 1.5 cm, FM II) nochmals gereinigt und aus Benzol/Hexan umkristallisiert. Ausb. 450 mg (45%). Gelbes Pulver; zersetzt sich am Licht unter Rotfärbung. Schmp. 125–126 °C. – IR (KBr): 3060; 2970; 2960; 2940; 1595; 1560; 1490 cm^{-1}. – MS (130 °C): *m/z* (%) = 216 (43; M^+); 199 (25); 186 (63); 157 (18); 144 (60); 130 (100); 77 (25); 55 (39). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.60 (s, 1H, 6-H); 7.27 (td, 1H, 9-H, ^3J = 7.7, ^3J = 7.5, ^4J = 1.4); 7.00 (dd, 1H, 7-H, ^3J = 7.5, ^4J = 1.4); 6.81 (dd, 1H, 10-H, ^3J = 7.5, ^4J = 0.9); 6.78–6.74 (m, 1H, 8-H); 4.93 (dd, 1H, 4a-H_{ax},

Brought to you by | New York University Bobst Library Technical Services
Authenticated
Download Date | 7/4/15 9:34 AM

$^3J_{ax,ax}$ = 11.2, $^3J_{eq,ax}$ = 2.7); 3.95 (ddd, 1H, 1-H_{eq}, ^2J = 14.1, $^3J_{ax,eq}$ = 4, $^3J_{eq,eq}$ = 2); 2.93 (ddd, 1H, 1-H_{ax}, ^2J = 14.1, $^3J_{ax,ax}$ = 12.9, $^3J_{eq,ax}$ = 2.8); 2.34 (ddd, 1H, 4-H_{eq}, ^2J = 12.5, $^3J_{3\text{-Hax,eq}}$ = 4.8, $^3J_{4a\text{-Hax,eq}}$ = 2.7); 1.88–1.64 (m, 1H, 3-H_{ax}) überlagert 1.68–1.54 (m, 1H, 2-H_{eq}) überlagert 1.49 (‚q', 1H, 4-H_{ax}, ^2J = 12.5, $^3J_{3\text{-Hax,ax}}$ = 11.9, $^3J_{4a\text{-Hax,ax}}$ = 11.2); 1.29 (dtd, 1H, 2-H_{ax}, ^2J = 13.9, $^3J_{1\text{-Hax,ax}}$ = 12.9, $^3J_{3\text{-Hax,ax}}$ = 13.9, $^3J_{1\text{-Heq,ax}}$ = 4); 1.11 (d, 0.15H, 3-CH_3 [ax?] von **25B**, ^3J = 6.8); 0.98 (d, 2.85H, 3-CH_3[eq] von **25A**, ^3J = 6.4). Aufgrund der Integration über 3-CH_3 folgt ein Diastereomerenverhältnis von **25A** zu **25B** von 95%:5%.

$C_{13}H_{16}N_2O$ (216.3)
Ber. C 72.19 H 7.46 N 12.95%,
Gef. C 72.23 H 7.37 N 12.96%.

*(E)-1-(2-Hydroxyiminomethyl-phenyl)-4-methyl-piperidin-2-on (**26**)*

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung [6] vgl. Darstellung von **25**. Ausb. 150 mg (14%). Weiße Kristalle aus Diisopropylether. Schmp. 152–153 °C. – IR (KBr): 3200; 3050; 2950; 2930; 2870; 1620; 1590; 1560; 1480 cm^{-1}. – MS (130 °C): *m/z* (%) = 232 (6; M^+); 215 (26); 198 (11); 187 (22); 184 (52); 158 (43); 144 (100), 131 (78); 77 (26). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 9.37 (s, 1H, OH aust.); 8.02 (s, 1H, C*H*=NOH); 7.82 (‚t', 1H, 3'-H, ‚*J*' = 6.8); 7.45–7.26 (m, 2H, 4'-H, 5'-H); 7.14 (‚d', 1H, 6'-H, ‚*J*' = 7.5); 3.61–3.40 (m, 2H, 6-H_2); 2.69 (‚dd', 1H, 3-H_2 von **26B**?, ‚J_1' = 15, ‚J_2' = 1.1); 2.27–1.91 (m, 3H, 3-H_2 von **26A**?, 4-H, 5-H_2 von **26A**?); 1.69–1.61 (m, 1H, 5-H_2 von **26B**?); 1.08 (d, 3H, 4-CH_3, *J* = 6.1). Aus diesem Spektrum ist das Verhältnis von **26A** : **26B** nicht zu ermitteln. – ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm) = 11.37 (s, 1H, OH aust.); 7.90 (s, 1H, C*H*=NOH); 7.79 (‚d', 1H, 3'-H, ‚*J*' = 7.5); 7.48–7.20 (m, 3H, 4'-6'-H); 3.73–3.25 (m, 2H, 6-H_2 überlagert von H_2O-Signal); 2.51–2.33 (m, 0.9H, 3-H_2 von **26B**, überlagert von DMSO-Signal); 2.17–1.86 (m, 3.2H, 3-H_2 von **26A**, 4-H, 5-H_2 von **26A**); 1.70–1.51 (m, 0.9H, 5-H_2 von **26B**); 1.03 (d, 3H, 4-CH_3, ^3J = 5.7). Aufgrund der Integration über 3-H_2, 4-H und 5-H_2 von **26A** und 5-H_2 von **26B** folgt in DMSO-d_6 ein Verhältnis von **26A**:**26B** von 55%:45%. – ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) [**26A**/**26B**] = 170.83 (C-2); 145.84/145.99 (CH=NOH); 141.47 (C-1'); 130.65/130.90 (C-5'); 129.40 (C-2'); 128.06–127.39 /128.35–127.39 (C-3', C-4', C-6'); 51.51/51.06 (C-6); 40.57/40.39 (C-3); 31.02/30.90 (C-5); 28.28/27.55 (C-4); 21.27/20.79 (4-CH_3). Nach den Intensitätsverhältnissen von C-3 bis C-6 und 4-CH_3 folgt ein Verhältnis in $CDCl_3$ von **26A**:**26B** von etwa 60%:40%. – ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm) [**26A**/**26B**] = 168.83/168.74 (C-2); 144.32 (CH=NOH); 141.92/141.83 (C-1'); 130.01/130.27 (C-5'); 129.74 (C-2'); 127.86/128.53 (*C-6'); 127.34/127.86 (*C-4'); 125.56/125.89 (C-3'); 50.45/50.25 (C-6); 40.09/39.60 (C-3 überlagert von DMSO-Signal); 30.38/30.24 (C-5); 27.55/27.02 (C-4); 20.88/20.45 (4-CH_3). Die Zuordnung erfolgte aufgrund ^{1}H,^{13}C korrelierter Spektren.

$C_{13}H_{16}N_2O_2$ (232.3)
Ber. C 67.22 H 6.94 N 12.06%,
Gef. C 67.42 H 6.99 N 12.02%.

*3,3-Dimethyl-2,3,4,4a-tetrahydro-1H-pyrido-[1,2-a]chinazolin-5-oxid (**27**)*

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung [6]: 1.00 g (4.3 mmol) **20**; 40 ml Wasser; 3 h. Hg-Abscheidung: 0.82 g (48% bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). 970 mg Rohbase wurden auf 1.2 g Sorbens aufgezogen und säulenchromatographisch getrennt (Kieselgel, Länge 18 cm, Durchmesser 3 cm); zunächst wurde mit FM II 520 mg **20** (Rf = 0.58), dann 150 mg **27** (Rf = 0.35) und mit FM I 350 mg **28** (Rf = 0.11 in FM II) eluiert. **27** wurde über eine Säule (Kieselgel, Länge 2 cm, Durchmesser 1.5 cm, FM II) nochmals gereinigt und aus Benzol/Hexan umkristallisiert. Ausb. 300 mg (30%). Gelbes Pulver; zersetzt sich am Licht unter Rotfärbung. Schmp. 86 °C. – IR (KBr): 3060; 2960; 2940; 2900; 2860; 1595; 1585; 1560; 1490 cm^{-1}. – MS (100 °C): *m/z* (%) = 230 (16; M^+); 213 (10); 200 (19); 157 (18); 144 (100); 130 (38); 77 (25); 55 (69). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.62 (s, 1H, 6-H); 7.22 (dd, 1H, 7-H, ^3J = 7.8, ^4J = 1.5); 7.00 (dd, 1H, 10-H, ^3J = 7.4, ^4J = 1.3); 6.85–6.75 (m, 2H, 8-H, 9-H); 5.02 (dd, 1H, 4a-H, $^3J_{ax,ax}$ = 11.6, $^3J_{eq,ax}$ = 2.9); 3.77 (ddd, 1H, 1-H_{eq}, ^2J = 13.8, $^3J_{ax,eq}$ = 4.4, $^3J_{eq,eq}$ = 2.1); 3.10 (td, 1H, 1-H_{ax}, ^2J = 13.8, $^3J_{ax,ax}$ = 13.8, $^3J_{eq,ax}$ = 3); 2.10 (dt, 1H, 4-H_{eq}, ^2J = 12.3, $^3J_{ax,eq}$ = 2.9, $^4J_{eq,eq}$ = 3); 1.72 (‚t', 1H, 4-H_{ax}, ‚J' = 12); 1.58 (‚td', 1H, 2-H_{ax}, ^2J = 13, $^3J_{ax,ax}$ = 13.8, $^4J_{eq,ax}$ = 4.4); 1.32 (dtd, 1H, 2-H_{eq}, ^2J = 13, $^3J_{ax,eq}$ = 3, $^3J_{eq,eq}$ = 2.1, $^4J_{eq,eq}$ = 3); 1.10 (s, 3H, 3-CH_3 [ax?]); 1.00 (s, 3H, 3-CH_3 [eq?]).

$C_{14}H_{18}N_2O$ (230.3)
Ber. C 73.01 H 7.88 N 12.16%,
Gef. C 73.10 H 7.85 N 12.16%.

*(E)-1-(2-Hydroxyiminomethyl-phenyl)-4,4-dimethylpiperidin-2-on (**28**)*

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung [6] vgl. Darstellung von **27**. Ausb. 130 mg (12%). Weiße Kristalle aus Diisopropylether. Schmp. 165 °C. – IR (KBr): 3180; 3070; 2940; 2880; 2860; 1610; 1590; 1560; 1490

Brought to you by | New York University Bobst Library Technical Services
Authenticated
Download Date | 7/4/15 9:34 AM

cm^{-1}. – MS (130 °C): *m/z* (%) = 246 (5; M^+); 229 (32); 214 (7), 197 (25); 173 (32); 144 (100); 131 (64), 83 (77); 77 (30). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.05 (‚s', 2H, C*H*=NO*H*, 1H aust.); 7.83 (dd, 1H, 3'-H, ^3J = 6.9, ^4J = 2.3); 7.47–7.09 (m, 3H, 4'-6'-H); 3.65–3.45 (m, 2H, 6-H_2); 2.38 (‚s', 2H, 3-H_2); 1.77 (‚t', 2H, 5-H_2, „*J*' = 6); 1.14 (‚s', 6H, 2· [4-CH_3]). – ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm) = 11.36 (s, 1H, OH aust.); 7.90 (s, 1H, C*H*=NOH); 7.80 (dd, 1H, 3'-H, ^3J = 6.8, ^4J = 2.7); 7.43–7.21 (m, 3H, 4'-6'-H); 3.80–3.30 (m, 2H, 6-H_2, überlagert vom H_2O-Signal); 2.22 (‚d', 2H, 3-H_2, „*J*' = 2.1); 1.73 (‚t', 2H, 5-H_2, „*J*' = 6); 1.07 (‚s', 6H, 2· [4-CH_3]).

$C_{14}H_{18}N_2O_2$ (246.3)
Ber. C 68.27 H 7.37 N 11.37%,
Gef. C 68.38 H 7.46 N 11.59%.

*(2,3,4,4a-Tetrahydro-1H-pyrido[1,2-a]chinazolin-3-spiro-1'-cyclopentan)-5-oxid (**29**)*

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung [6]: 1.00 g (3.87 mmol) **21**; 40 ml Ethanol/Wasser (1+1); a) 1 h. Hg-Abscheidung: 0.11 g (7% bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). b) 3 h. Hg-Abscheidung: 0.82 g (53% bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). Aufarbeitung: Beide Ansätze wurden säulenchromatographisch an Kieselgel getrennt [a) Länge 21 cm, Durchmesser 3 cm; b) Flash-Säule]; zunächst **21** {a) 940 mg; b) 120 mg} mit FM II (Rf = 0.64), dann **29** mit FM I (Rf in FM II: 0.15) eluiert. **29** wurde über eine Säule (Kieselgel, Länge 4 cm, Durchmesser 1.5 cm, FM II) nochmals gereinigt. Ausb. {a) 60 mg (6%); b) 810 mg (81%)}. Gelbes Pulver; zersetzt sich am Licht unter Rotfärbung. Schmp. 88–89 °C. – IR (KBr): 3060; 2940; 2860; 1590; 1560; 1480 cm^{-1}. – MS (50 °C): *m/z* (%) = 256 (8; M^+); 239 (31); 226 (14); 209 (51); 157 (35); 144 (100); 130 (47); 103 (22); 91 (29); 77 (50); 55 (30); 41 (45). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.61 (s, 1H, 6-H); 7.35–6.65 (m, 4H, 7–10-H); 4.95 (dd, 1H, 4a-H, $^3J_{ax,ax}$ = 11.3, $^3J_{eq,ax}$ = 3.2); 3.77 (ddd, 1H, 1-H_{eq}, ^2J = 12.4, $^3J_{ax,eq}$ = 4, $^3J_{eq,eq}$ = 2); 3.04 (td, 1H, 1-H_{ax}, ^2J = 12.4, $^3J_{ax,ax}$ = 12.4, $^3J_{eq,ax}$ = 3.8); 2.18 (ddd, 1H, 4-H_{eq}, ^2J = 11.3, $^3J_{ax,eq}$ = 3.2, $^3J_{eq,eq}$ = 2); 1.96–1.25 (m, 11H, 4-H_{ax}, 2-H_2, 2'-5'-H_2).

$C_{16}H_{20}N_2O$ (256.4)
Ber. C 74.97 H 7.86 N 10.93%,
Gef. C 75.03 H 7.81 N 10.84%.

*(2,3,4,4a-Tetrahydro-1H-pyrido[1,2-a]chinazolin-3-spiro-1'-cyclohexan)-5-oxid (**30**)*

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung [6]: 1.00 g (3.67 mmol) **22**; 40 ml Ethanol/Wasser (1+1); a) 3 h. Hg-Abscheidung: 0.66 g (45% bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). Die Rohbase wurde säulenchromatographisch getrennt: mit FM II 170 mg **22** (Rf = 0.66) dann **30** (Rf = 0.15) mit FM I eluiert. **30** wurde über eine Säule (Kieselgel, Länge 4 cm, Durchmesser 1.5 cm, FM II) nochmals gereinigt . Ausb. 710 mg (71%). Gelbes Pulver, zersetzt sich am Licht unter Rotfärbung. Schmp. 90 °C. – IR(KBr): 3067; 3037; 2921; 2849; 1585; 1556; 1492 cm^{-1}. – MS (130 °C): *m/z* (%) = 270 (3; M^+); 253 (36); 240 (12); 157 (51); 144 (100); 131 (29); 130 (53); 103 (15); 77 (16). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.63 (s, 1H, 6-H); 7.23 (ddd, 1H, 9-H, ^3J = 7.7, ^3J = 7.0, ^4J = 1.5); 7.00 (dd, 1H, 7-H, ^3J = 7.5, ^4J = 1.5); 6.85–6.75 (m, 2H, 8-H, 10-H); 5.02 (dd, 1H, 4a-H, $^3J_{ax,ax}$ = 11.7, $^3J_{eq,ax}$ = 3); 3.70 (ddd, 1H, 1-H_{eq}, ^2J = 13.7, $^3J_{ax,eq}$ = 4.4, $^3J_{eq,eq}$ = 2.3); 3.12 (td, 1H, 1-H_{ax}, ^2J = 13.7, $^3J_{ax,ax}$ = 13.7, $^3J_{eq,ax}$ = 3.3); 2.37 (‚dt', 1H, 4-H_{eq}, ^2J = 13.2, $^3J_{ax,eq}$ = 3, $^4J_{eq,eq}$ = 2.5); 1.70–1.23 (m, 13H, 2-H_2, 4-H_{ax}, 2'-6'-H_2).

$C_{17}H_{22}N_2O$ (270.4)
Ber. C 75.52 H 8.20 N 10.36%,
Gef. C 75.79 H 8.43 N 10.34%.

Dank

Wir danken Herrn Dr. J. Kurz, Bayer AG, für die Aufnahme von NMR-Korrelationsspektren und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung dieser Arbeit.

[1] H. Möhrle, S. Mayer, Arch. Pharm. (Weinheim) **306**, 209 (1973).
[2] M. Jeandrée, Dissertation, Universität Düsseldorf (1992).
[3] H. Möhrle, H.-J. Hemmerling, Arch. Pharm. (Weinheim) **311**, 586 (1978).
[4] H. Möhrle, J. Lessel, Arch. Pharm. (Weinheim) **324**, 367 (1991).
[5] H. Möhrle, J. Lessel, Arch. Pharm. (Weinheim) **323**, 405 (1990).
[6] H. Möhrle, M. Jeandrée, Z. Naturforsch. **52b**, 72 (1997).
[7] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, J. Org. Chem. **43**, 2923 (1978).
[8] H. Bader, A. R. Hansen, F. J. McCarty, J. Org. Chem. **31**, 2319 (1966).
[9] D. Hoch, P. Karrer, Helv. Chim. Acta **37**, 397 (1954).
[10] J. M. Mcmanus, J. W. McFarland, C. F. Gerber, W. M. McLamore, G. D. Laubach, J. Med. Chem. **8**, 766 (1965).

Brought to you by | New York University Bobst Library Technical Services
Authenticated
Download Date | 7/4/15 9:34 AM