

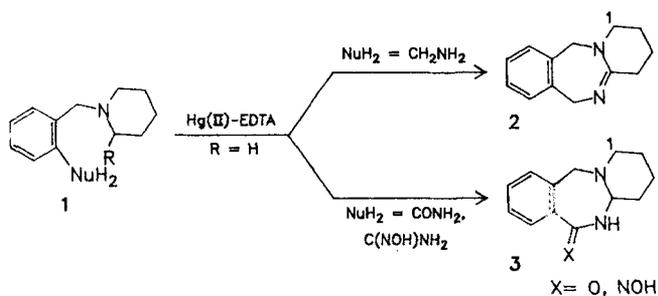
Anellierte 2,4-Benzodiazepine⁺, 2. Mitteilung:Hans Möhrle^{a)}, Jürgen Lessel^{a)}, Jürgen Kurz^{b)} und Peter Schmitt^{b)}^{a)} Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf, Universitätsstr. 1, D-4000 Düsseldorf 1^{b)} PH-AQ-Forschungsanalytik, Bayer AG, Postfach 101709, D-5600 Wuppertal 1

Eingegangen am 1. März 1991

Durch Einführung eines Methylsubstituenten in die α -Position im Piperidinring bei Modellsubstanzen des Typs **1** gelang es, den Reaktionsverlauf bei der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung zu vereinheitlichen und so die Ausbeute an kondensierten 2,4-Benzodiazepinen deutlich zu erhöhen. Außer Prototropiegleichgewichten wurde bei diesen das Vorliegen einer Ring-Ketten-Tautomerie nachgewiesen. Mittels ^1H - und ^{13}C -NMR-spektroskopischer Methoden konnte die Konformation ausgewählter Vertreter ermittelt werden; diese lassen sich durch thermische Äquilibration in ihre Invertomere überführen.

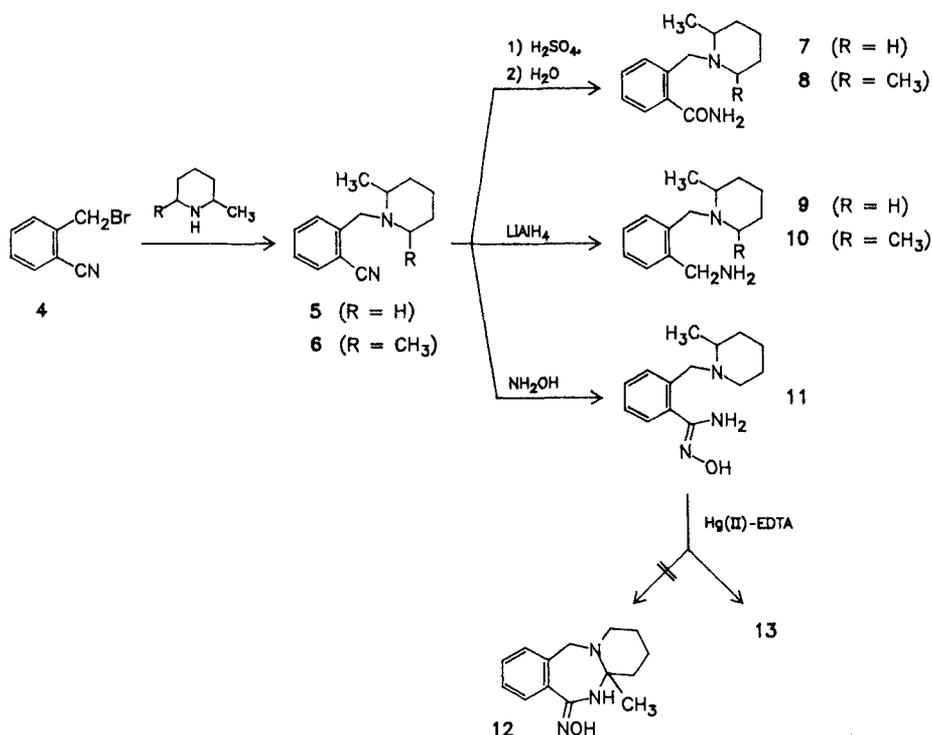
Anellated 2,4-Benzodiazepines, II

Introducing a methyl group in a α -position of the piperidine ring, minor products in the Hg(II)-edta dehydrogenation of model compounds **1** could be suppressed, furthermore the yields of anellated 2,4-benzodiazepines were increased distinctly. The products show prototropic equilibria besides ring-chain-tautomerism. By ^1H - and ^{13}C -NMR-spectroscopic methods conformations of selected heterocycles could be determined. These are converted into their invertomers by thermal equilibration.



Die Dehydrierung geeigneter Modellsubstanzen **1** ($R = \text{H}$) gestattete es, erstmalig eine Partizipation δ -ständiger nucleophiler Zentren nachzuweisen und so - unter Verwendung des Hg(II)-EDTA-Komplexes - neuartige Siebenringheterocyclen **2** und **3** in mäßiger bis guter Ausbeute zu synthetisieren¹⁾. Allerdings traten hierbei in einigen Fällen Nebenprodukte in den Vordergrund, die durch Oxidation des Kohlenstoffatoms C-1 in Nachbarschaft zu dem sp^3 -hybridisierten N-Atom resultieren.

Daher erschien es möglich, einerseits durch Alkylsubstitution in 2-Position des Amin-Anteils durch Stabilisierung des intermediär zu generierenden Carbiminium-Ions das Reaktionsgeschehen zu vereinheitlichen und andererseits durch Blockierung der zweiten α -Stellung dort Überoxidationen zurückzudrängen.

⁺ Herrn Prof. Dr. W. Wiegrebe mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

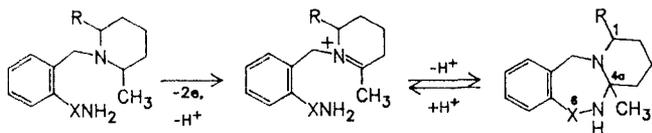
Modellsubstanzen

Durch Reaktion von 2-Brommethyl-benzonitril **4**²⁾ mit den cyclischen sekundären Aminen α -Pipercolin und 2,6-Lu-petidin resultieren die Aminonitrile **5** und **6**; nach Standardmethoden¹⁾ sind hieraus die benötigten Carbonamide **7** und **8**, die Diamine **9** und **10** sowie das Amidoxim **11** zugänglich.

Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierungen

Die Umsetzung des Amidoxims **11** mit dem Hg(II)-EDTA-Komplex verlief überraschend: statt des erwarteten Hydroximino-benzodiazepins **12** ließ sich in nur schlechter Ausbeute das Lactam **13** isolieren.

Durch Einsatz der - verglichen mit der Amidoxim-Partialstruktur des Substrates **11** - weniger hydrolyseempfindlichen prädestinierten Carbonamid-Nachbargruppe sollte sich jedoch der Reaktionsverlauf beeinflussen lassen. Tatsächlich ergaben die Reaktionen der Substrate **7** und **8** bei optimierter Aufarbeitung die pyrido-annelierten Benzodiazepine **13** und **14** in hoher Ausbeute.



X	R				Ausb.
	H	7	15	ClO_4^-	13 95%
	CH_3	8	16	ClO_4^-	14 quant.
CH_2	H	9	19	ClO_4^-	17 98%
	CH_3	10	20	ClO_4^-	18 97%

Hierbei cyclisieren die Iminium-Ionen **15** und **16** bei Erhöhung des pH-Wertes unter Aminoalkylierung der NH-aciden Nachbargruppe nach Art einer intramolekularen *Man-nich*-Reaktion reversibel.

Qualitativ gleichartig verhalten sich die Diamine **9** und **10**, die zu den Aminen **17** und **18** reagieren. In allen Fällen wurden außer den Benzodiazepinderivaten auch die of-

fenkettigen Iminiumspezies **15** und **16** bzw. **19** und **20** in Form ihrer Perchlorate isoliert und charakterisiert. Aus diesen lassen sich durch Basenzusatz die entsprechenden Cyclisierungsprodukte generieren.

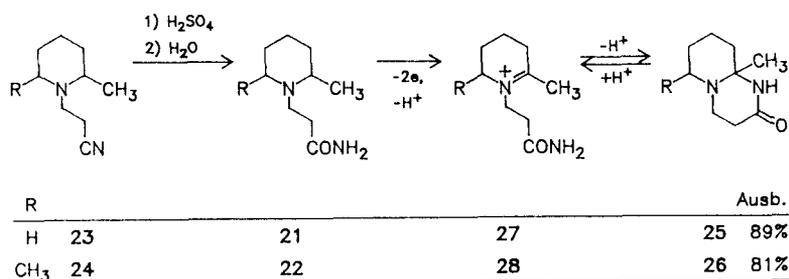
Eine "unspezifische" Überoxidation der zweiten α -Position ohne Nachbargruppenbeteiligung, wie sie bei den in 2-Stellung des Piperidinteils nicht alkylierten Carbonamiden des Typs **1** beobachtet wurde¹⁾, findet hier nicht statt. Im wäßrigen, schwach sauren Reaktionsmilieu dürfte das Prototropiegleichgewicht auf der Seite der ringoffenen Iminium-Ionen - die durch Hg(II)-EDTA oxidativ nicht angreifbar sind - liegen, da vor dem Alkalisieren der Ansätze keinerlei Produkt extrahiert werden kann.

Um das Reaktionsprinzip der Cyclodehydrierung zur Darstellung von Acylaminalen auszuweiten und so außerdem Modellsubstanzen vom Pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-Typ für spektroskopische Untersuchungen zur Verfügung zu haben, sollten auch die nicht arylierten Propionamide **21** und **22** mit dem Quecksilber-EDTA-Komplex zur Reaktion gebracht werden. Diese sind durch Cyanethylierung der substituierten Piperidine nach Art einer *Michael*-Addition an Arylnitril zu den Aminonitrilen **23** und **24**³⁾ mit folgender Hydrolyse zugänglich.

Aus den Dehydrierungen resultieren die bicyclischen Acylaminale **25** und **26**; die entsprechenden Iminium-Perchlorate **27** und **28** konnten hier jedoch aufgrund ihrer Hydrokopizität und der niedrigen Schmelzpunkte nicht charakterisiert werden.

Reaktionsverlauf

Der Elektronentransfer vom sp^3 -hybridisierten tertiären Amin-N-Atom der Edukte auf das Quecksilber-Zentralatom erfolgt bei Gültigkeit des stereoelektronischen Prinzips⁴⁾ nach Art einer *E2-trans*-Eliminierung; α -ständiges Proton und freies Stickstoff-Elektronenpaar müssen im N-mercurierten Komplex bis-axial angeordnet sein. Somit resultieren unter Zwei-Elektronen-Entzug die Iminium-Ionen **15**, **16**, **19**, **20**, **27** und **28**⁵⁾. Die formale Hydridabstraktion führt bei den α -Pipercolinen **7**, **9**, **11** und **21** zu den tertiären Carbimium-Spezies **15**, **19** und **27**. Diese weisen nämlich eine höhere Stabilität als die entsprechenden bei Dehydrierung an der α -Methylengruppe denkbaren sekundären Carbenium-Iminium-Ionen auf.



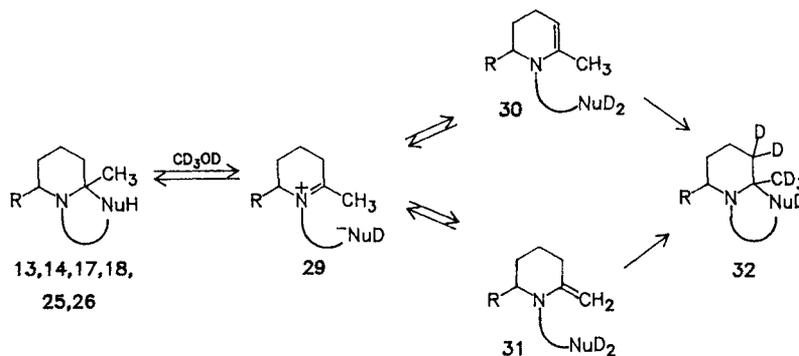
* Bzgl. der Reste "R" und der Art von "X-Nu" vgl. entspr. Formelschemata

Die sich anschließende Aminoalkylierung der nucleophilen Funktion ist als Spezialfall einer intramolekularen *Manich*-Reaktion anzusehen.

Ring-Ketten-Tautomerie

In CDCl_3 aufgenommene Protonenspektren aller synthetisierten bicyclischen Benzodiazepine und der Pyrimidone entsprechen den Erwartungen und bestätigen deren Struktur; in CD_3OD hingegen fällt bei dem Aminoal 18 auf, daß kein Signal für die Methylgruppe am Anellierungsort registriert wird.

Führt man die Messungen bei den Aminoal 17/18 und den Acylaminalen 13/14 bzw. 25/26 in Abhängigkeit von der Zeit aus, so ergibt sich, daß bei allen Verbindungen 24 h nach Lösen der Proben neben dem aciden NH-Proton auch die Wasserstoffatome der angulären Methylgruppe und jene in α -Position zur Verknüpfungsstelle ausgetauscht sind.



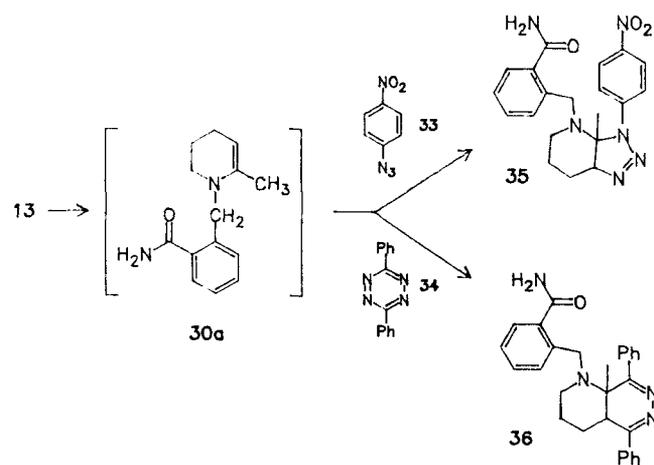
Seine Erklärung findet dieses Phänomen im Auftreten einer Ring-Ketten-Tautomerie: assistiert durch das protische Lösungsmittel erfolgt die Ringöffnung der Bicyclen zur "zwitterionischen" Spezies 29, die mit dem Tetrahydropyridin 30 und dem Enamin 31 mit exocyclischer Doppelbindung im tautomeren Gleichgewicht steht. Ein direkter Nachweis der Enamine gelingt nicht; deren relativer Anteil liegt demnach unterhalb der Erfassungsgrenze der NMR-Spektroskopie. Erschöpfende Deuterierung an dem β -C-Atom

beider Enamine führt schließlich zu 32 und damit zum Verschwinden der entspr. Signale im Protonenresonanzspektrum.

Exemplarisch wurde das Benzodiazepin 13 mit den Enamin-Abfangreagenzien 4-Nitrophenylazid (33⁵) und 3,6-Diphenyl-1,2,4,5-tetrazin (34^{6,7}) in protischen Lösungsmitteln umgesetzt; hierbei reagiert das Lactam aus der tautomeren Tetrahydropyridinform des Typs 30a, isoliert werden die Addukte 35 und 36.

Thermische Äquibrierung

In dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Aminoal 18 in CDCl_3 überrascht eine Verdopplung der Signale beider Methylgruppen und der AB-Systeme beider benzylichschen CH_2 -Gruppen; bei dem strukturell ähnlichen Benzodiazepin 14 und dem anellierten Pyrimidon 26 hingegen ist nur das Vorliegen eines einfachen Signalsatzes erkennbar. Bei beiden



Substanzen gelingt es jedoch, durch mehrstündiges Erwärmen der in Deuteriochloroform gelösten Proben auf $60\text{-}70^\circ\text{C}$ im zugeschmolzenen NMR-Röhrchen auch hier eine Signalverdopplung zu bewirken.

Die in die Dehydrierungen eingesetzten Lupetidinderivate 8, 10 und 22 sind stereochemisch einheitlich. Da nur ein gemeinsames Signal für beide CH_3 -Gruppen registriert wird, sind die Methylsubstituenten der jeweiligen Piperidinreste chemisch äquivalent, wobei aus energetischen Gründen von einer diequatorialen *cis*-Anordnung auszugehen ist. Aus der resultierenden Symmetrieebene ist bei unbehinderter N-Inversion auch die chemische Äquivalenz der Atome in 2- und 6- bzw. 3- und 5-Stellung gegeben. Aus diesen Befunden und der Tatsache, daß die unbehandelten Proben der Acylaminalen 14 und 26 stereochemisch einheitlich sind, folgt zwingend, daß hier eine nachträgliche Isomerisierung stattfindet. Das geschilderte Phänomen sei anhand des Protonenspektrums der Modellspezies 26 erläutert. Zur sicheren Signalzuordnung wurden auch ^1H -, ^1H - und ^1H -, ^{13}C -korrelierte Spektren aufgenommen.

Konformationsanalytik

Die Größe der geminalen Kopplungskonstanten der Methylengruppen in 3- und 4-Position des Hauptisomers von

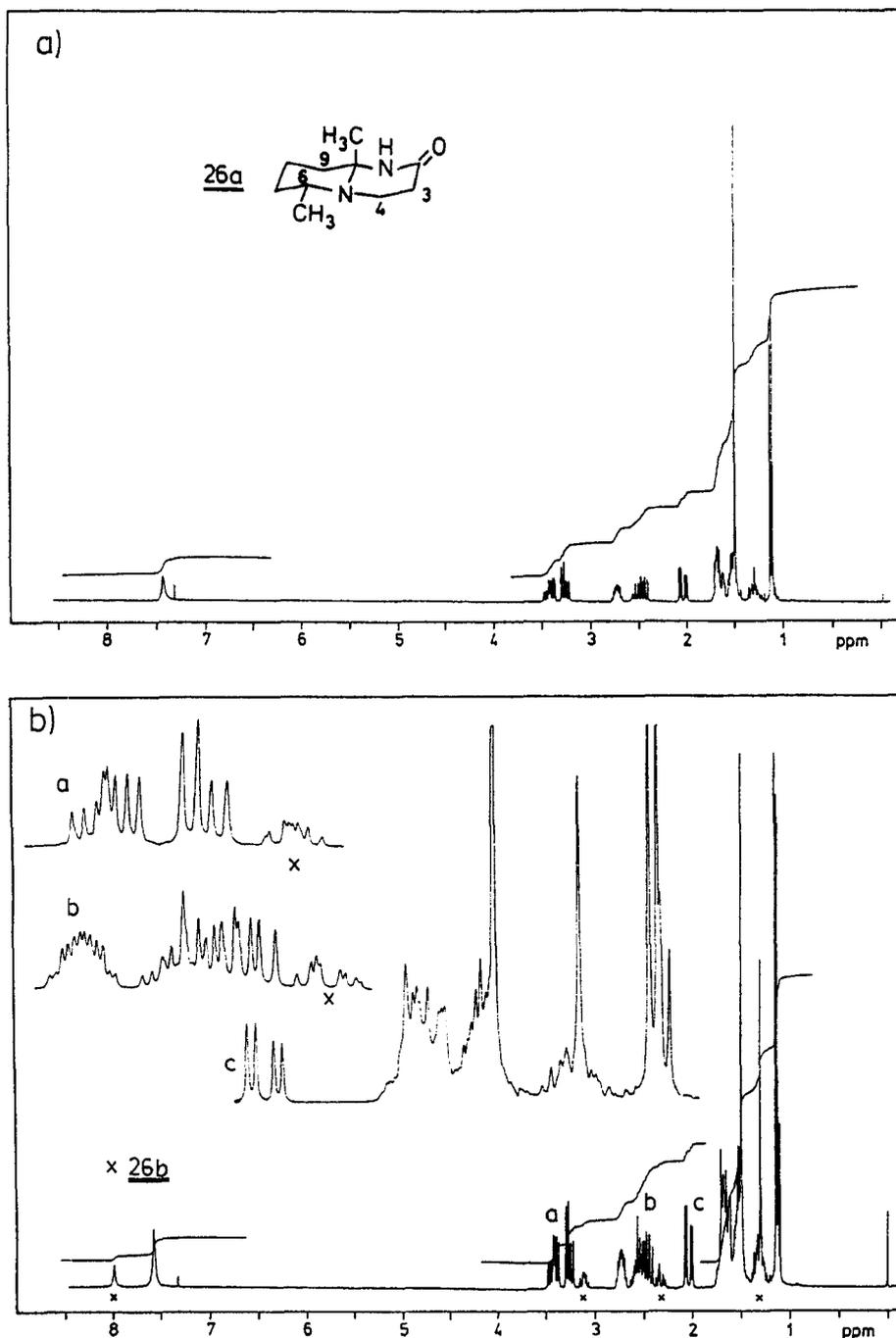


Abbildung ^1H -NMR-Spektrum von **26** (CDCl_3 , 300 MHz) a) unbehandelte Probe b) nach thermischer Äquilibriumierung

26 beträgt $^2J_{3\text{-H}_2} = 18.3$ und $^2J_{4\text{-H}_2} = 15.2$ Hz. Kopplungen in dieser Größenordnung wurden bereits bei Hexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-4-on-Derivaten beschrieben und mit der Konformation eines Halbsessels unter hyperkonjugativer Beteiligung der Lactam-Carbonylgruppe erklärt⁸⁾.

Durch selektive Entkopplung konnten auch die vicinalen Kopplungskonstanten des Methinprotons 6-H ermittelt werden - $^3J_{\text{ax,ax}} = 10.6$ und $^3J_{\text{ax,eq}} = 2.7$ Hz -, woraus eine equatoriale Anordnung der 6-Methylgruppe folgt.

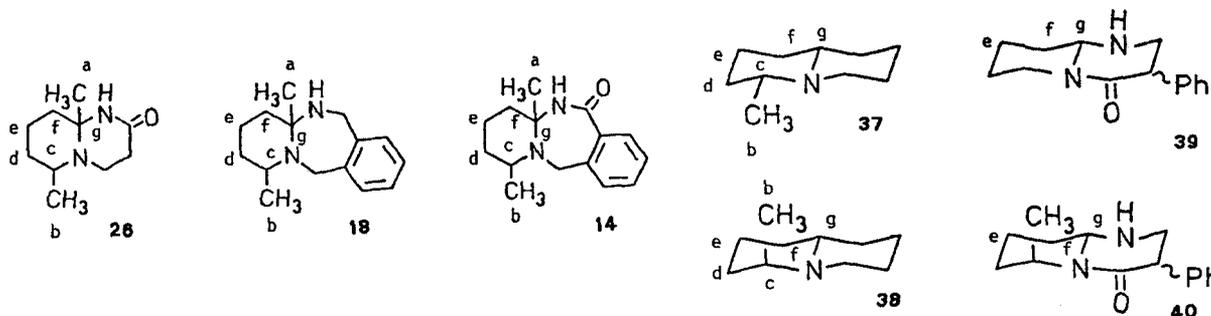
Da bei dem Problem der Konformationsanalytik beider Formen die sonst für Chinolizidine üblichen Methoden, wie

die Bestimmung des Δ_{ac} -Wertes dem Stickstoff benachbarter geminaler Protonen⁹⁾ oder das Auftreten von *Bohlmann*-Banden im IR-Spektrum⁹⁾ - bedingt durch die beiden Methylsubstituenten - hier nicht anwendbar sind, wird auf die ^{13}C -NMR-Spektroskopie zurückgegriffen, die einerseits durch γ -Effekte^{10,11)}, andererseits durch die Resonanzlage von CH_3 -Gruppen Schlüsse auf die Stereochemie des untersuchten Systems zuläßt.

Hierzu werden die Signallagen von C-Atomen der synthetisierten Verbindungen untereinander und mit jenen literaturbekannter Modellschubstanzen verglichen.

Tab. 1: Signalzuordnung im NMR-Spektrum des Pyrimidon-Derivats 26

"Hauptisomer" ^x		"Nebenisomer" ^{xx}		Zuordnung
7.45	s	8.00	s	NH
3.44	ddd	3.18-3.08	m	4-H _A
3.28	dd			4-H _B
2.75	"ddt"			6-H _{ax}
2.50	ddd			3-H _x
2.06	dd			3-H _y
1.51	s	1.31	s	9a-CH ₃
1.14	d	1.11	d	6-CH ₃

^x unbehandelte Probe,^{xx} nach thermischer Äquilibrierung zusätzlich auftretende FormTab. 2: Vergleich der chemischen Verschiebung ausgewählter Signale von 26, 14 und 18 mit literaturbekannten Modellsubstanzen, Lösungsmittel CDCl₃

	26a	26b	14a	14b	18a	18b	37 ¹¹⁾	38 ¹²⁾	39 ¹³⁾	40 ¹³⁾
a	32.18	20.98	31.99	29.86	26.12	22.58				
b	20.61	17.75	20.73	19.25	20.53	16.52	20.78	9.73		
c	47.85	51.01	48.24	46.09	48.26	52.48	59.21	53.58		
d	34.35	34.24	35.06		35.47	34.50	35.45	32.74		
e	19.92	20.61	20.16	20.21	19.45	21.71	24.75	18.89	23.7	18.4
f	38.35		40.41		41.67	35.31	34.16	34.20	33.5	33.8
g	70.67	70.06	71.37	70.06	71.37	71.85	63.23	54.29	71.3	67.1

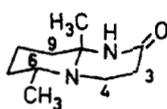
Aus der chemischen Verschiebung der Methylgruppe "b" (s. Tab. 2) - $\delta \approx 17-21$ ppm - folgt deren equatoriale Anordnung, was auch aus Einstrahlexperimenten im ¹H-NMR-Spektrum des Pyrimidons 26 klar hervorgeht. Ein axialer CH₃-Substituent wäre nämlich bei deutlich höherem Feld zu erwarten, wie es bei dem Chinolizidin 38 - verglichen mit dessen Isomerem 37 - der Fall ist. Ebenso weisen alle untersuchten Modellsubstanzen eine übereinstimmende Signallage von $\delta \approx 70-72$ ppm für das anguläre Kohlenstoffatom "g" auf; der durch axiale Alkylsubstituenten bei den Vergleichsubstanzen 37 bzw. 38 durch den γ -Effekt bewirkte Hochfeldshift in der Größenordnung von 4 bzw. 9 ppm fehlt hier ebenso wie jener von ca. 5 ppm auf das Kohlenstoffatom "e". Somit ist von einer equatorialen Stellung der Methyl-

gruppe "b" in den Haupt- und Nebenisomeren auszugehen. Das Vorliegen von Invertomeren bei Annahme einer extrem hohen Energiebarriere für die N-Inversion denkbar¹⁴⁾.

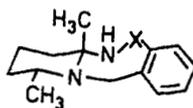
Bei allen aufgeführten Verbindungen erfährt das Kohlenstoffatom "e" des Nebenisomers keinen zusätzlichen γ -Effekt verglichen mit dem Hauptisomeren, außerdem bleibt die Signallage des angulären C-Atoms "g" nahezu unverändert. Somit sollten bei der Isomerisierung beide Methylgruppen ihre ursprüngliche Konfiguration beibehalten haben.

Auffällig ist jedoch ein Hochfeld-Shift bei den Nebenisomeren in Relation zu den entspr. Hauptformen für folgende Signale:

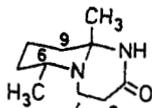
- die Methylgruppen "a" und "b",
- das C-Atom "f".



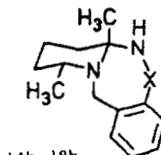
26a



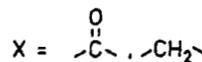
14a, 18a



26b

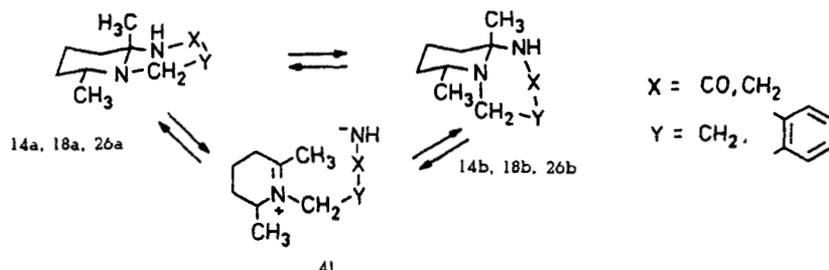


14b, 18b



Eine Erklärung findet dies unter Annahme der folgenden *cis*-Konformationen **14b/18b** bzw. **26b** mit einem γ -Effekt durch die axiale Ethenbrücke bzw. Benzylgruppe. Die Hochfeldverschiebung von CH_3 -Gruppen durch γ -ständige Alkylsubstituenten ist in der Reihe N-alkylierter Piperidine beschrieben¹⁵⁾.

chi/Perkin-Elmer R-24B (60 MHz), Varian FT-80A (80 MHz) und Bruker AM-300 (300 MHz).- ^{13}C -NMR: Bruker AM-300 (75 MHz); int. Stand. TMS; ppm, δ -Skala.- MS: Finnigan 3500; Ionisierungsenergie 70 eV.- DC: DC-Alufolien, Kieselgel 60 F 254 (Merck); Detektion: UV-Löschung bei 254 nm oder Dragendorffs Reagenz.- Weitere exp. Angaben, insbesondere spektroskopische Daten vgl.¹⁶⁾.



Mechanistisch bieten sich für die Isomerisierung eine N-Inversion oder eine intermediäre Ringöffnung zu den Iminiumionen **41** an. Der Verlauf über acyclische Intermediate des Typs **41** wird durch die - im protischen Lösungsmittel Methanol zu beobachtende - Signalverdopplung bei gleichzeitigem Austausch der β -ständigen Protonen belegt. Bei der thermischen Äquilibrierung in CDCl_3 hingegen ist der Verlauf über eine N-Inversion unter Annahme einer durch sterische Effekte beider α -ständigen Methylsubstituenten bedingten hohen Energiebarriere¹⁴⁾ nicht auszuschließen.

Somit werden durch die Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung neue anellierte 2,4-Benzodiazepine auf einfachem Weg zugänglich. Diese dienen als Modellsubstanzen für konformative Studien in der Reihe kondensierter Diazepine. Durch thermische Äquilibrierung und solvens-induzierte Isomerisierung wurde ein weiteres Beispiel für das Auftreten von Invertomeren mit überraschend hoher Inversionsbarriere nachgewiesen.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Förderung unserer Arbeiten.

Experimenteller Teil

Schmp.: Linstrom unkorrt.- IR: Perkin-Elmer-IR-Spektralphotometer 177, Feststoffe als KBr-Preßlinge, Öle als Film, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}].- ^1H -NMR: Hita-

quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierungen (Allgemeine Vorschrift) vgl.¹⁾.

2-(2-Methylpiperidinomethyl)benzotrinitril (**5**)

16 g (0.16 mol) 2-Methylpiperidin werden mit 8.0 g (0.41 mol) 2-Brommethylbenzotrinitril **4**²⁾ 2 h gerührt und mit Ether digeriert. Das Filtrat wird i.Vak. eingengt und im Kugelrohr destilliert. Leicht gelbliches Öl vom Sdp. ca. 170°C/0.01 Torr. Ausb. 91%. IR (NaCl): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 2225$ (s, C \equiv N).- ^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 7.70-7.45 (m, 3H); 7.45-7.10 (m, 1H; arom. H); 4.08/3.39 (d,d, 2H, Ar-CH₂; AB-System; $^2J = 14.5$ Hz); 2.80-2.25 (m, 2H); 2.25-1.85 (m, 1H, 2'-H_{ax}, 6'-H₂); 1.80-1.20 (m, 6H, 3'-H₂ - 5'-H₂); 1.14 (d, 3H, CH₃; $^3J = 6.2$ Hz).- $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2$ (214.3) Gef. (ms) 214; Ber. C 78.5 H 8.47 N 13.1 Gef. C 78.5 H 8.57 N 12.9.

1-(2-Cyanphenyl-methyl)-2-methyl-piperidinium-perchlorat(5-HClO₄)

Aus **5** und $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{HClO}_4$. Weiße Kristalle vom Schmp. 171°C ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{Ether}$).- $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2 \cdot \text{HClO}_4$ (314.8) Ber. C 53.4 H 6.08 N 8.90 Gef. C 53.2 H 6.09 N 8.88.

1-(2-Cyanphenyl-methyl)-2,6-dimethyl-piperidinium-perchlorat(6-HClO₄)

40 g (0.35 mol) 2,6-Dimethylpiperidin werden mit 13 g (66 mmol) 2-Brommethylbenzotrinitril **4**²⁾ in 50 ml Toluol 30 min rückfließend erhitzt. Das Filtrat wird i.Vak. eingengt, in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ aufgenommen und mit HClO_4 angesäuert. Durchscheinende Prismen vom Schmp. 171°C (CH_3OH). Ausb. 74%. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2 \cdot \text{HClO}_4$ (328.8) Ber. C 54.8 H 6.44 N 8.52 Gef. C 54.8 H 6.24 N 8.34.

2-(2,6-Dimethylpiperidinomethyl)benzotrinitril (6)

Aus 6-HClO₄ wird mit konz. NH₃ die Base freigesetzt, mit CH₂Cl₂ extrahiert und im Kugelrohr destilliert. Farbloses Öl vom Sdp. ca. 120°C/0.02 Torr.- IR (NaCl): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 2220 (s, C≡N).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.94 (''d'', 1H, 6-H; ³J = 8 Hz); 7.70-7.05 (m, 3H, 3-H - 5-H); 3.89 (s, 2H, Ar-CH₂); 2.80-2.30 (m, 2H, 2'-H, 6'-H); 1.80-1.10 (m, 6H, 3'-H₂ - 5'-H₂); 0.92 (d, 6H, 2-CH₃; ³J = 6.3 Hz).- C₁₅H₂₀N₂ (228.3) Gef. (ms) 228; Ber. C 78.9 H 8.83 N 12.3 Gef. C 78.4 H 8.76 N 12.1.

2-(2-Methylpiperidino-methyl)benzamid (7)

5.9 g (18.7 mmol) 5-HClO₄ werden mit 30 g konz. H₂SO₄ 15 min auf 130°C erhitzt. Man gießt auf Eis, alkalisiert mit NH₃ und extrahiert mit CH₂Cl₂. Weiße Kristalle vom Schmp. 181°C (C₂H₅OH). Ausb. 92%.- IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3230 (s, NH), 1660 (s), 1625 (s; C=O).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 10.79 (s, br, 1H, NH; aust.); 8.07-7.83 (m, 1H, 6-H); 7.48-7.00 (m, 3H, 3-H - 5-H); 5.79 (s, br, 1H, NH; aust.); 4.21/3.15 (dd, 2H, Ar-CH₂; AB-System; ²J = 11.9 Hz); 2.80-2.26 (m, 2H, 6'-H_{eq}, 2'-H_{ax}); 2.26-1.85 (m, 1H, 6'-H_{ax}); 1.80-1.25 (m, 6H, 3'-H₂ - 5'-H₂); 1.19 (d, 3H, CH₃; ³J = 6.4 Hz).- C₁₄H₂₀N₂O (232.3) Gef. (ms) 232; Ber. C 72.4 H 8.68 N 12.1 Gef. C 72.5 H 8.80 N 12.1.

2-(2,6-Dimethylpiperidino-methyl)benzamid (8)

3.5 g (15 mmol) 6 werden wie bei 7 beschrieben hydrolysiert. Weiße Kristalle vom Schmp. 125°C (CH₃OH/Diisopropylether). Ausb. 92%.- IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3210 (s, br, NH), 1660 (s, br C=O).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 9.80 (s, br, 1H, NH; aust.); 8.00-7.70 (m, 1H, 6-H); 7.45-7.20 (m, 3H, 3-H - 5-H); 5.80 (s, br, 1H, NH; aust.); 3.83 (s, 2H, Ar-CH₂); 3.00-2.60 (m, 2H, 2'-H, 6'-H); 1.89-1.18 (m, 6H, 3'-H₂ - 5'-H₂); 1.08 (d, 6H, 2-CH₃; ³J = 6.8 Hz).- C₁₅H₂₂N₂O (246.4) Gef. (ms) 246; Ber. C 73.1 H 9.00 N 11.4 Gef. C 73.1 H 8.96 N 11.2.

2-(2-Methylpiperidino-methyl)benzylammonium-dichlorid(9·2 HCl)

4.4 g (20.4 mmol) 5 werden mit 40 mmol LiAlH₄ in 120 ml absol. Ether 2 h erhitzt. Das Filtrat des hydrolysierten Ansatzes wird eingeeengt und im Kugelrohr destilliert, dann leitet man HCl ein. Weiße Kristalle vom Schmp. 248°C (CH₃OH/Ether). Ausb. 71%.- C₁₄H₂₂N₂·2 HCl (291.3) Ber. C 57.7 H 8.31 N 9.6 Gef. C 57.4 H 8.17 N 9.6.

2-(2-Methylpiperidino-methyl)benzylamin (9)

Aus 9·2 HCl wird die Base freigesetzt, mit CH₂Cl₂ extrahiert und im Kugelrohr destilliert. Farbloses Öl vom Sdp. ca. 120°C/0.01 Torr.- IR (NaCl): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3350 (w), 3260 (w; NH).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.30-7.00 (m, 4H, arom. H); 4.20/2.94 (d,d, 2H, Ar-CH₂; AB-System; ²J = 12.4 Hz); 3.91/3.67 (d,d, 2H, Ar-CH₂; AB-System; ²J = 13.5 Hz); 2.80-2.15 (m, 3H, 2'-H_{ax}, 6'-H₂); 2.02 (s, 2H, NH₂; aust.); 1.80-1.15 (m, 6H, 3'-H₂ - 5'-H₂); 1.22 (d, 3H, CH₃; ³J = 6.2 Hz).- C₁₄H₂₂N₂ (218.3) Gef. (ms) 218; Ber. C 77.0 H 10.16 N 12.8 Gef. C 76.6 H 10.17 N 12.8.

2-(2,6-Dimethylpiperidino-methyl)benzylamin (10)

4.0 g (17.5 mmol) 6 werden wie bei 9 beschrieben mit LiAlH₄ reduziert. Farbloses Öl vom Sdp. ca. 120°C/0.01 Torr. Ausb. 93%.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.90-7.55 (m, 1H, arom. H); 7.40-7.00 (m, 3H; arom. H); 3.80 (s, 2H, Ar-CH₂); 3.70 (s, 2H, Ar-CH₂); 2.90-2.28 (m, 2H, 2'-H, 6'-H); 1.80-1.20 (m, 6H, 3'-H₂ - 5'-H₂); 1.56 (s, 2H; NH₂; aust.); 0.93 (d, 6H, 2-CH₃; ³J = 6 Hz).- C₁₅H₂₄N₂ (232.4) Ber. C 77.5 H 10.41 N 12.1 Gef. C 77.5 H 10.46 N 12.0.

(Z)-2-(2-Methylpiperidino-methyl)benzamidoxim (11)

3.5 g (16.3 mmol) 5 werden in 75 ml absol. C₂H₅OH mit ca. 33 mmol freiem Hydroxylamin¹⁷⁾ 8 h erhitzt. Man engt auf die Hälfte ein und vervollstän-

digt die Fällung durch Zusatz von Ether. Weiße Kristalle vom Schmp. 163°C (C₂H₅OH/Ether). Ausb. 73%.- IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3455 (s), 3220 (m, br; NH), 3600-2500 (br, OH), 1640 (s, C=N).- ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.35 (s, 1H, OH; aust.); 7.50-7.00 (m, 4H, arom. H); 6.22 (s, 2H, NH₂; aust.); 3.96/3.19 (d,d, 2H, Ar-CH₂; AB-System; ²J = 13.4 Hz); 2.75-2.20 (m, 2H, 2'-H_{ax}, 6'-H_{eq}; überlagert von DMSO); 2.15-1.75 (m, 1H, 6'-H_{ax}); 1.75-1.15 (m, 6H, 3'-H₂ - 5'-H₂); 1.08 (d, 3H, CH₃; ³J = 6.3 Hz).- C₁₄H₂₁N₃O (247.3) Gef. (ms) 247; Ber. C 68.0 H 8.56 N 17.0 Gef. C 67.9 H 8.60 N 16.9.

4a-Methyl-1,2,3,4,4a,5,6,11-octahydro-pyrido[1,2-b][2,4]benzodiazepin-6-on (13)

a) Aus 1.0 g (4.3 mmol) 7 nach allgemeiner Vorschrift: 30 ml H₂O. Hg-Abscheidung 116% (bezogen auf 2 Oxid.-Äquiv.). Ausb. 95%.

b) Aus 1.1 g (4.4 mmol) 11 nach allgemeiner Vorschrift; 40 ml C₂H₅OH/H₂O (1+1); Reaktionsdauer 30 min. Hg-Abscheidung 120% (bezogen auf 2 Oxid.-Äquiv.). Ausb. 20%.- Weiße Kristalle vom Schmp. 160°C (CH₃OH/Ether).- IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3250 (m), 3200 (m), 3160 (m; NH), 1630 (s, C=O).- MS (120°C): m/z (rel.Int./%) = 230 (18; M⁺), 215 (72), 186 (22), 104 (27), 98 (49), 96 (100), 91 (48), 77 (33).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.40 (''dd'', 1H, 7-H; ³J = 7.3, ⁴J = 2.1 Hz); 7.50-7.00 (m, 3H, 8-H - 10-H); 6.40 (s, br, 1H, NH; aust.); 4.87/3.91 (d,d, 2H, 11-H₂; AB-System; ²J = 18.2 Hz); 3.20-1.90 (m, 2H, 1-H₂); 1.90-1.50 (m, 6H, 2-H₂ - 4-H₂); 1.54 (s, 3H, CH₃); ¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 8.26 (''dd'', 1H, 7-H; ³J = 7.3, ⁴J = 2.2 Hz); 7.60-7.10 (m, 3H, 8-H - 10-H); 4.85/3.94 (d,d, 2H, 11-H₂; AB-System; ²J = 18.2 Hz); 3.00-2.40 (m, 2H, 1-H₂); 1.90-1.50 (''s'', 4H, 2-H₂, 3-H₂); CH₃ und 4-H₂ sind ausgetauscht.- C₁₄H₁₈N₂O (230.3) Ber. C 73.0 H 7.88 N 12.2 Gef. C 73.2 H 7.72 N 12.1.

1,4a-Dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,11-octahydro-pyrido[1,2-b][2,4]benzodiazepin-6-on (14)

Aus 1.0 g (4.1 mmol) 8 nach allgemeiner Vorschrift; 30 ml H₂O. Hg-Abscheidung 100% (bezogen auf 2 Oxid.-Äquiv.). Durchscheinende Prismen vom Schmp. 156°C (CH₃OH; Zers.). Ausb. quant.- IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3440 (br), 3260 (m), 3160 (m; NH), 1635 (s, C=O).- MS (140°C): m/z (rel.Int./%) = 244 (44; M⁺), 229 (89), 200 (89), 185 (41), 134 (100), 91 (89), 77 (94).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.44 (dd, 1H, 7-H; ³J = 8, ⁴J = 1.3 Hz); 7.44 (''dt'', 1H, 9-H; ³J = 7.4 Hz (2x), ⁴J = 1.3 Hz); 7.34 (''t'', 1H, 8-H; ³J = 7.4 Hz (2x)); 7.17 (''d'', 1H, 10-H; ³J = 7.4 Hz); 6.51 (s, br, 1H, NH; aust.); 4.73/4.22 (d,d, 2H, 11-H₂; ²J = 18.4 Hz; AB-System); 2.88-2.75 (m, 1H, 1-H_{ax}); 1.85-1.71 (m, 3H, 3-H_{eq}, 4-H₂); 1.69-1.57 (m, 2H, 2-H_{eq}, 3-H_{ax}); 1.58 (s, 3H, 4a-CH₃); 1.45-1.20 (m, 1H, 2-H_{ax}); 1.01 (d, 3H, 1-CH₃; ³J = 6.1 Hz).- Nach 8stdg. Erwärmen auf 60-70°C zusätzliche Signale für das Nebenisomer: δ (ppm) = 3.92/2.78 (d,d, 2H, 11-H₂; ²J = 11 Hz; AB-System); 2.53-2.40 (m, 1H); 2.11 (s, 3H, 4a-CH₃); 1.14 (d, 3H, 1-CH₃; ³J = 6.6 Hz).- ¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 8.40-8.15 (m, 1H, 7-H); 7.60-7.10 (m, 3H, 8-H - 10-H); 4.74/4.21 (d,d, 2H, 11-H₂; AB-System; ²J = 18 Hz); 2.90-2.50 (m, 1H, 1-H); 1.85-1.30 (m, 4H, 2-H₂, 3-H₂); 1.00 (d, 3H, 1-CH₃; ³J = 6.3 Hz); 4a-CH₃ und 4-H₂ sind ausgetauscht.- ¹³C-NMR (CDCl₃; DEPT-Spektrum): δ (ppm) = 168.76 (C-6), 139.34 (C-10a), 133.27 (C-7), 131.87 (C-9), 131.72 (C-6a), 128.34 (C-10), 126.54 (C-8), 71.37 (C-4a), 51.00 (C-11), 48.24 (C-1), 40.41 (C-4), 35.06 (C-2), 31.99 (4a-CH₃), 20.73 (1-CH₃), 20.16 (C-3).- Nach 8stdg. Erwärmen auf 60-70°C zusätzliche Signale für das Nebenisomer: δ (ppm) = 171.42 (C-6), 141.09 (C-10a), 131.40 (C-6a), 130.96, 127.79, 123.45, 122.65 (C-7 - C-10), 70.06 (C-4a), 46.09 (C-1), 44.82, 42.60 (C-11, C-4), 34.10 (C-2), 29.86 (4a-CH₃), 20.21 (C-3), 19.25 (1-CH₃).- C₁₅H₂₀N₂O (244.3) Ber. C 73.7 H 8.25 N 11.5 Gef. C 73.7 H 8.47 N 11.5.

1-[(2-Carbamoyl-phenyl)methyl]-2-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-pyridinium-perchlorat (15)

Aus 13 und CH₃OH/HClO₄. Leicht gelbliche Kristalle vom Schmp. 150°C (CH₃OH).- IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3390 (s), 3170 (s; NH), 1670 (s), 1620 (m; C=O).- ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 8.00 (s, br, 1H, NH;

aust.); 7.75-7.20 (m, 5H, arom. H, NH; davon 1H aust.); 5.24 (s, 2H, Ar-CH₂); 3.70-3.30 ("s", 2H, 6-H₂); 3.20-2.80 ("s", 2H, 3-H₂); 2.45 (s, 3H, CH₃; überlagert von DMSO); 2.05-1.50 (m, 4H, 4-H₂, 5-H₂)-[C₁₄H₁₉N₂O⁺][ClO₄⁻] (330.8) Ber. C 50.8 H 5.79 N 8.5 Gef. C 50.5 H 5.75 N 8.4.

1-[(2-Carbamoyl-phenyl)methyl]-2,6-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-pyridinium-perchlorat (16)

Aus **14** und CH₃OH/HClO₄. Weiße Kristalle vom Schmp. 198°C (CH₃OH).- IR (KBr) $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹ = 3390 (m), 3170 (m; NH), 1670 (s, br, C=O).- ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 8.00 (s, 1H, NH; aust.); 7.75-7.15 (m, 5H, arom. H, NH; davon 1H aust.); 5.44/5.21 (d,d, 2H, Ar-CH₂; AB-System; ²J = 16 Hz); 4.10-3.65 (m, 1H, 6-H); 3.20-2.80 ("s", 2H, 3-H₂); 2.40 (s, 3H, 2-CH₃); 2.00-1.50 ("s", 4H, 4-H₂, 5-H₂); 1.33 (d, 3H, 6-CH₃; ³J = 6.7 Hz).- C₁₅H₂₁N₂O⁺][ClO₄⁻] (344.8) Ber. C 52.3 H 6.14 N 8.2 Gef. C 52.2 H 6.15 N 8.1.

4a-Methyl-1,2,3,4,4a,5,6,11-octahydro-pyrido[1,2-b][2,4]benzodiazepin (17)

Aus **19** wird mit konz. NH₃ die Base freigesetzt und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Leicht cremefarbene Kristalle vom Schmp. 48-50°C (Lit.¹⁸); Sdp.: 160-170°C/0.1 Torr im Kugelrohr).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹ = 3345 (w, NH).- MS (40°C): m/z (rel.Int./%) = 216 (10; M⁺), 201 (15), 98 (100), 91 (37), 55 (23), 42 (34).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.26 ("s", 4H, arom. H); 4.60/3.46 (dd, 2H, ²J = 15.8 Hz; AB-System); 4.20/3.91 (dd, 2H; 6-H₂, 11-H₂; ²J = 16.0 Hz; AB-System); 2.55-2.30 (m, 2H, 1-H₂); 2.13 (s, 1H, NH; aust.); 1.70-1.35 (m, 6H, 2-H₂ - 4-H₂); 1.46 (s, 3H, CH₃).- ¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 7.13 ("s", 4H, arom. H); 4.04 (s, br, 4H, 6-H₂, 11-H₂); 2.39 ("s", br, 2H, 1-H₂); 1.70-1.35 ("s", ca. 6H, 2-H₂-4H₂, CH₃ (* weitgehend ausgetauscht)).- C₁₄H₂₀N₂ (216.3) Ber. C 77.7 H 9.32 N 12.9 Gef. C 77.6 H 9.38 N 13.0.

1,4a-Dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,11-octahydro-pyrido[1,2-b][2,4]benzodiazepin (18)

Aus 1.5 g (6.5 mmol) **10** nach allgemeiner Vorschrift; 40 ml H₂O, Reaktionsdauer 20 min. Hg-Abscheidung 100% (bezogen auf 2 Oxid.-Äquiv.). Reinigungssäule: Kieselgel, Länge 10 cm, \varnothing 2.5 cm, Benzol/Ethylacetat/Triethylamin (50+50+2), R_f = 0.24. Ausb. 87%. Hellbraunes Pulver vom Schmp. 60°C.- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹ = 3310 (w, NH).- MS (70°C): m/z (rel.Int./%) = 230 (9; M⁺), 215 (21), 144 (54), 118 (100), 91 (85), 42 (100).- ¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 7.14 ("s", 4H, arom. H); 4.41 ("d", 2H, 6-H₂; "J" = 16.1 Hz); 3.81/3.72 (d,d, 2H, 11-H₂; AB-System; ²J = 16.0 Hz); 2.75-2.20 ("s", 1H, 1-H); 1.75-1.20 (m, 6H, 2-H₂ - 4-H₂; nach 24 h: 5H); 1.08 (d, 3H, CH₃; ³J = 6.0 Hz); 4a-CH₃ ist ausgetauscht.- ¹H-NMR (CDCl₃): a) Hauptisomer: δ (ppm) = 7.22-7.00 (m, 4H, arom. H); 4.65/3.82 (d,d, 2H, ²J = 16.2 Hz; AB-System) und 4.45/3.77 (d,d, 2H; 6-H₂, 11-H₂; ²J = 16.2 Hz; AB-System); 2.47-2.33 ("s", 1H, 1-H); 2.27-2.00 (s, 1H, NH); 1.80-1.00 (m, 6H, 2-H₂ - 4-H₂); 1.62 (s, 3H, 4a-CH₃); 1.09 (d, 3H, 1-CH₃; ³J = 6.2 Hz).- b) Nebenisomer: δ (ppm) = 7.22-7.00 (m, 4H, arom. H); 4.38/3.86 (dd, 2H, ²J = 16 Hz; AB-System) und 3.92 (d, 2H; 6-H₂, 11-H₂; ²J = 16 Hz; AB-System); 2.86-2.73 ("s", 1H, 1-H); 2.27-2.00 (s, 1H, NH); 1.80-1.00 (m, 6H, 2-H₂ - 4-H₂); 1.25 (s, 3H, 4a-CH₃); 1.11 (d, 3H, 1-CH₃; ³J \approx 7 Hz); Verhältnis Hauptisomer/Nebenisomer ca. 3:1.- ¹H-NMR (DMSO-d₆): a) Hauptisomer: δ (ppm) = 7.25-6.95 (m, 4H, arom. H); 4.51/3.64 (d,d, 2H, ²J = 16.1 Hz; AB-System) und 4.26/3.64 (d,d, 2H; 6-H₂, 11-H₂; ²J = 15.7 Hz; AB-System); 3.50-2.50 (1H, NH); 2.80-2.65 ("s", 1H, 1-H); 1.75-1.25 (m, 6H, 2-H₂ - 4-H₂); 1.45 (s, 3H, 4a-CH₃); 1.01 (d, 3H, 1-CH₃; ³J = 6.0 Hz).- b) Nebenisomer: δ (ppm) = 7.25-6.95 (m, 4H, arom. H); 4.16/3.74 (d,d, 2H, ²J = 16.6 Hz; AB-System) und 3.90/3.66 (dd, 2H; 6-H₂, 11-H₂; ²J = 16.3 Hz; AB-System); 3.50-2.50 (1H, NH); 2.45-2.32 ("s", 1H, 1-H); 1.75-1.25 (m, 6H, 2-H₂ - 4-H₂); 1.14 (s, 3H, 4a-CH₃); 0.96 (s, 3H, 1-CH₃; ³J = 6.0 Hz);

Verhältnis Hauptisomer/Nebenisomer ca. 8:7.- ¹³C-NMR (CDCl₃; DEPT-Spektrum): Hauptisomer/Nebenisomer: δ (ppm) = 143.02/141.25, 139.09/140.55 (C-6a, C-10a), 129.91/127.38, 127.20/126.99 (C-7, C-10), 126.76/125.94, 126.46/125.82 (C-8, C-9), 71.37/71.85 (C-4a), 50.34/47.34, 48.46/45.91 (C-6, C-11), 48.26/52.48 (C-1), 41.67/35.31 (C-4), 35.47/34.50 (C-2), 26.12/22.58 (4a-CH₃), 20.53/16.52 (1-CH₃), 19.45/21.71 (C-3).- C₁₅H₂₂N₂ (230.4) Ber. C 78.2 H 9.63 N 12.2 Gef. C 78.2 H 9.56 N 12.2.

1-[(2-Ammonio-methyl-phenyl)methyl]-2-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-pyridinium-diperchlorat (19)

Aus 1.4 g (6.4 mmol) **9** nach allgemeiner Vorschrift; 30 ml H₂O, Reaktionsdauer 20 min. Hg-Abscheidung 108% (bezogen auf 2 Oxid.-Äquiv.). Weiße hygroskopische Kristalle vom Schmp. 206°C (CH₃OH). Ausb. 98%. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 8.50-7.70 (s, 3H, ⁺NH₃; aust.); 7.60-7.25 (m, 3H); 7.25-7.00 (m, 1H, arom. H); 5.24 (s, 2H, Ar-CH₂-Tetrahydropyridin); 4.25-3.90 (m, 2H, Ar-CH₂-NH₃⁺; nach D₂O-Aust. "s"); 3.70-3.45 ("s", 2H, 6-H₂); 3.20-2.95 ("s", 2H, 3-H₂); 2.42 (s, 3H, CH₃); 2.10-1.50 (m, 4H, 4-H₂, 5-H₂).- [C₁₄H₂₂N₂]²⁺ · 2 · ClO₄⁻ · H₂O (435.2) Ber. C 38.6 H 5.56 N 6.4 Gef. C 38.8 H 5.31 N 6.5.

1-[(2-Ammonio-methyl-phenyl)methyl]-2,6-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-pyridinium-diperchlorat (20)

Aus **18** und CH₃OH/HClO₄. Weiße Kristalle vom Schmp. 232°C (CH₃OH).- ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 8.14 (s, br, 3H, ⁺NH₃; aust.); 7.60-7.30 (m, 3H); 7.18-6.85 (m, 1H; arom. H); 5.34/5.18 (dd, 2H, -CH₂-Tetrahydropyridin; ²J = 18 Hz; AB-System); 4.30-3.70 (m, 3H, 6-H, -CH₂-NH₃⁺); 3.25-2.95 ("s", 2H, 3-H₂); 2.34 (s, 3H, 2-CH₃); 2.10-1.60 ("s", 4H, 4-H₂, 5-H₂); 1.40 (d, 3H, 6-CH₃; ³J = 6.6 Hz).- [C₁₅H₂₄N₂]²⁺ · 2 · ClO₄⁻ (431.3) Ber. C 41.8 H 5.61 N 6.5 Gef. C 41.5 H 5.55 N 6.3.

3-(2-Methylpiperidino)propionamid (21)

Aus 6.25 g (41 mmol) **23**³, wie bei **7** beschrieben. Weiße büschelförmige Kristalle vom Schmp. 82°C (C₂H₅OH/Ether). Ausb. 83%. IR (KBr) $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹ = 3300 (s, br), 3120 (s, br; NH), 1670 (s), 1620 (s; C=O).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.70-7.80 (s, 1H, NH; aust.); 5.90-5.10 (s, 1H, NH; aust.); 3.25-2.55 (m, 2H); 2.55-1.90 (m, 5H; 2-H₂, 3-H₂, 2'-H, 6'-H₂); 1.90-1.15 (m, 6H, 3'-H₂ - 5'-H₂); 1.07 (d, 3H, CH₃; ³J = 6.3 Hz).- C₉H₁₈N₂O (170.3) Ber. C 63.5 H 10.66 N 16.5 Gef. C 63.5 H 10.65 N 16.3.

3-(2,6-Dimethylpiperidino)propionamid (22)

Aus 3.0 g (18.1 mmol) **24**³, wie bei **7** beschrieben. Weiße Kristalle vom Schmp. 140°C (Ether/Diisopropylether). Ausb. 64%. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹ = 3340 (s, br), 3160 (m, br; NH), 1670 (s), 1625 (s; C=O).- MS (35°C): m/z (rel.Int./%) = 184 (2; M⁺), 169 (42), 151 (9), 126 (44), 110 (100), 98 (50), 70 (50), 44 (88).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 6.50-5.90 (s, 1H, NH; aust.); 5.90-5.30 (s, 1H, NH; aust.); 3.30-2.90 (m, 2H) und 2.70-2.15 (m, 4H; 2-H₂, 3-H₂, 2'-H, 6'-H); 1.80-1.00 (m, 6H, 3'-H₂ - 5'-H₂); 1.13 (d, 6H, 2-CH₃; ³J = 6.3 Hz).- C₁₀H₂₀N₂O (184.3) Ber. C 65.2 H 10.94 N 15.2 Gef. C 65.4 H 10.87 N 15.5.

9a-Methyl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-on (25)

Aus 2.0 g (11.8 mmol) **21** nach allgemeiner Vorschrift; 40 ml H₂O, Hg-Abscheidung 139% (bezogen auf 2 Oxid.-Äquiv.). Weiße hygroskopische Schuppen vom Schmp. 75°C (CH₃OH/Diisopropylether). Ausb. 89%. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹ = 3430 (s), 3180 (m; NH), 1660 (vs, C=O).- MS (50°C): m/z (rel.Int./%) = 168 (11; M⁺), 153 (63), 139 (12), 42 (100).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.00-6.60 (s, 1H, NH; aust.); 3.55-3.05 (m, 1H) und 2.95-2.00 (m, 5H; 3-H₂, 4-H₂, 6-H₂); 1.90-1.30 ("s", 6H, 7-H₂ - 9-H₂); 1.39 (s, 3H, CH₃).- ¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 3.55-3.08 (m, 1H) und 2.95-1.95 (m, 5H; 3-H₂, 4-H₂, 6-H₂); 1.75-1.40 ("s", 6H, 7-H₂ - 9-H₂);

davon 2H nach 24 h ausgetauscht); 1.38 (s, 3H, CH₃; nach 24 h ausgetauscht).- C₉H₁₆N₂O · 0.5 H₂O (177.2) Ber. C 61.0 H 9.67 N 15.8 Gef. C 61.1 H 9.75 N 15.8.

6,9a-Dimethyl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-on (26)

Aus 1.0 g (5.4 mmol) **22** nach allgemeiner Vorschrift. Hg-Abscheidung 122% (bezogen auf 2 Oxid.-Äquiv.). Weiße Kristalle vom Schmp. 147°C (CH₃OH/Diisopropylether). Ausb. 81%. IR (KBr) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3165 (m, NH), 1665 (s, C=O).- MS (50°C): m/z (rel.Int./%) = 182 (10; M⁺), 167 (80), 140 (12), 42 (100).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.45 (s, 1H, NH; aust.); 3.44 (ddd, 1H, 4-H_A; ²J = 15.2, ³J = 12.1, ³J = 6.1 Hz); 3.28 (dd, 1H, 4-H_B; ²J = 15.2, ³J = 8.0 Hz); 2.75 (''ddt'', 1H, 6-H; ³J_{ax,ax} = 10.6, ³J_{ax,eq} = 2.7, ³J_{H,CH3} = 6.0 Hz); 2.50 (ddd, 1H, 3-H_X; ²J = 18.3, ³J = 12.1, ³J = 8.0 Hz); 2.06 (dd, 1H, 3-H_Y; ²J = 18.3, ³J = 6.0 Hz); 1.75-1.61 (m, 3H, 7-H₁-9-H₁); 1.60-1.45 (m, 2H, 8-H₁, 9-H₁); 1.51 (s, 3H, 9a-CH₃); 1.38-1.20 (m, 1H, 7-H₁); 1.14 (d, 3H, 6-CH₃; ³J = 6.1 Hz).- Nach 4 stdg. Erwärmen auf 60-70°C zusätzliche Signale für das Nebenisomer im Verhältnis von ca. 3:1; δ (ppm) = 8.00 (s, 1H, NH); 3.18-3.08 (m, 1H, 4-H_A); 2.66-2.47 (m, 3H); 2.40-2.29 (m, 1H; 4-H_B, 3-H₂; 6-H); 1.80-1.40 (m, 5H, 7-H₁, 8-H₂, 9-H₂); 1.40-1.20 (m, 1H, 7-H₁); 1.31 (s, 3H, 9a-CH₃); 1.11 (d, 3H, 6-CH₃; ³J = 6.1 Hz).- ¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 3.52-3.20 (m, 2H, 4-H₂); 2.85-2.55 (m, 1H, 6-H); 2.53-2.05 (m, 2H, 3-H₂); 1.95-1.00 (m, 6H, 7-H₂-9-H₂; davon 2 H nach 24 h ausgetauscht); 1.48 (s, 3H, 9a-CH₃; nach 24 h ausgetauscht); 1.14 (d, 3H, 6-CH₃; ³J = 6 Hz); 1.10 (d, 6-CH₃; ³J ≈ 7 Hz; erscheint nach 24 h).- ¹³C-NMR (CDCl₃; DEPT-Spektrum): Hauptisomer/Nebenisomer: δ (ppm) = 171.72/170.51 (C-2), 70.67/70.06 (C-9a), 47.85/51.01 (C-6), 38.35/38.52 (?; C-9), 38.24/38.71 (?; C-4); 34.35/34.24 (C-7), 32.18/20.98 (9a-CH₃), 24.50/31.64 (C-3), 20.61/17.75 (6-CH₃), 19.92/20.61 (C-8).- C₁₀H₁₈N₂O (182.3) Ber. C 65.9 H 9.95 N 15.4 Gef. C 65.8 H 9.84 N 15.5.

2-[3a-Methyl-3-(4-nitrophenyl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H,1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridin-4-yl-methyl]benzamid(35)

0.5 g (2.2 mmol) **13** werden mit 0.5 g (3.0 mmol) 4-Nitro-phenylazid (**33**)⁵⁾ in 50 ml CH₃OH 14 h gerührt, dann fällt man das Produkt durch Einengen. Gelbe feine Kristalle vom Schmp. 133°C (CH₂Cl₂). Die Substanz ist thermolabil. Ausb. 55%. IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3400 (s), 3210 (s; NH), 1645 (s, C=O).- MS (180°C): m/z (rel.Int./%) = 352 (0.3), 133 (100), 118 (54), 104 (83), 91 (67), 84 (83).- ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 8.24 (''d'', 2H, 3'-H, 5'-H; ³J = 9.4 Hz); 8.05-7.60 (m, 3H, 2'-H, 6'-H, 6-H); 7.50-7.20 (''s'', 3H, 4-H, 5-H, NH; davon 1H, aust.); 6.75-6.45 (m, 2H, 3-H, NH; davon 1H, aust.); 4.32 (''s'', 1H, 7a''-H); 4.02 (s, 2H, Ar-CH₂); 2.40-1.95 (m, 4H, 5''-H₂, 7''-H₂); 1.84 (s, 3H, CH₃); 1.75-0.90 (m, 2H, 6''-H₂).- C₂₀H₂₂N₆O₃ (394.4) Ber. C 60.9 H 5.62 N 21.3 Gef. C 59.6 H 5.54 N 21.2.

2-[(1,4-Diphenyl-4a-methyl-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-pyrido[2,3-d]pyridazin-5-yl)methyl]benzamid (36)

0.58 g (2.5 mmol) **13** werden mit 0.59 g (2.5 mmol) 3,6-Diphenyl-1,2,4,5-tetrazin^{6,7)} in 40 ml absol. C₂H₅OH 8 h gerührt, der Niederschlag wird abfiltriert. Gelbliche Kristalle vom Schmp. 153°C (CH₃OH). Ausb. 68%. IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3400 (m, br, NH), 1670 (s, C=O).- MS (190°C): m/z (rel.Int./%) = 419 (1; M -OH)⁺, 230 (77), 134 (71), 116 (96), 103 (63), 96 (100), 91 (50).- ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 8.20-7.75 (m, 4H, NH, 3 arom. H; davon 1H aust.); 7.65-7.15 (m, 12 H, NH, 11 arom. H; davon 1 H aust.); 4.48/3.96 (d,d, 2H, Ar-CH₂; AB-System; ²J ≈ 13 Hz); 3.35-3.00 (m, 1H, 8'a-H); 2.20-1.50 (m, 4H, 6'-H₂, 8'-H₂); 1.42 (s, 3H, CH₃); 1.30-0.65 (m, 2H, 7'-H₂).- C₂₈H₂₈N₄O · 1.25 H₂O (459.1) Ber. C 73.3 H 6.70 N 12.2 Gef. C 73.6 H 6.89 N 11.8.

Literatur

1. Mitt.: H. Möhrle und J. Lessel, Arch. Pharm. (Weinheim) 324, 367 (1991).
2. R.C. Fuson, J. Am. Chem. Soc. 48, 830 (1926).
3. J. Corse, J.T. Bryant und H.A. Shonle, J. Am. Chem. Soc. 68, 1911 (1946).
4. F. Bohlmann und C. Arndt, Chem. Ber. 91, 2172 (1958).
5. E. Noelting, E. Grandmougin und O. Michel, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 25, 3328 (1892).
6. R. Huisgen, J. Sauer und M. Seidel, Liebigs Ann. Chem. 654, 146 (1962).
7. M.O. Abdel-Rahman, M.A. Kira und M.N. Tolba, Tetrahedron Lett. 1968, 3871.
8. R. Cahill und T.A. Crabb, Org. Magn. Reson. 4, 283 (1972).
9. T.A. Crabb und A.R. Katritzky, Adv. Heterocycl. Chem. 36, 9 (1984).
10. H.-O. Kalinowski, S. Berger, S. Braun, ¹³C-NMR-Spektroskopie, S. 320, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1984.
11. R.T. LaLonde und T.N. Donvito, Can. J. Chem. 52, 3778 (1974).
12. D. Tourwé und G. Van Binst, Heterocycles 9, 507 (1978).
13. I. Hermecz, G. Toth, F. Ungvary und Z. Meszaros, J. Org. Chem. 47, 4780 (1982).
14. L. Ernst, Chem. Unserer Zeit 17, 20 (1983); J.J. Delpuech und M.N. Deschamps, Chem. Commun. 1967, 1188.
15. E.L. Eliel, D. Kandasamy, C. Yen und K.D. Hargrave, J. Am. Chem. Soc. 102, 3698 (1980).
16. J. Lessel, Dissertation Düsseldorf 1988.
17. R. Steudel und P.W. Schenk in: Handbuch der präparativen anorg. Chemie (G. Brauer, Hrsg.), S 464, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1975.
18. P. Knowles und K.R.H. Wooldridge, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1972, 975. [Ph931]