

Cyclodehydrierung von Δ^3 -Piperideinen mit primärer Amino-Nachbargruppe

Hans Möhrle* und Dirk Ottersbach

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf, Universitätsstr. 1, 4000 Düsseldorf 1

Eingegangen am 29. August 1989

Die Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 1-(2-aminoalkyl)-substituiertem Δ^3 -Piperidein **1** gibt unter intermediärer Reaktion mit dem Lösungsmittel Wasser in der Hauptsache die diastereomeren Hydroxy-imidazopyridin-Derivate **2/3** neben wenig 2-Phenyl-imidazo[1,2-*a*]pyridin (**4**).

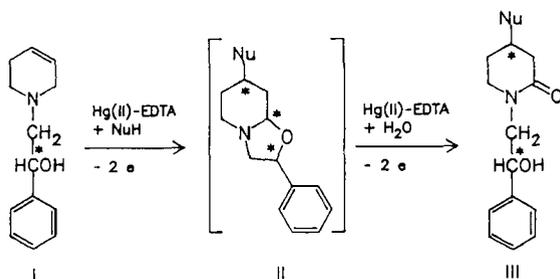
Im Falle einer aromatischen Substitution in 1-Stellung des Piperideins liefert die Dehydrierung bei Anwesenheit geeigneter Nachbargruppen nur die cyclisierten Piperidein-Verbindungen **24** und **25** ohne Solvens-Interaktion.

Cyclodehydrogenation of Δ^3 -Piperideines Containing Primary Amino Neighbouring Groups

Hg(II)-edta dehydrogenation of the 1-(2-aminoalkyl)substituted Δ^3 -piperideine **1** yields with interfering of water as solvent mainly the diastereomeric hydroxy-imidazo-pyridine derivatives **2/3** besides some 2-phenyl-imidazo[1,2-*a*]pyridine (**4**).

With aromatic substituents in 1-position of the piperideine dehydrogenation in the presence of suitable neighbouring groups results only in cyclized piperideine derivatives **24** and **25** without solvent interaction.

Vor einiger Zeit¹⁾ konnte gezeigt werden, daß *N*-aliphatisch substituiertes Δ^3 -Piperidein **1** mit einer geeigneten Hydroxygruppe in der Seitenkette bei der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung stabile Produkte ergibt. In der Hauptsache entstehen dabei 2-Piperidone **III**, welche in 4-Stellung eine nucleophile Gruppe besitzen, die aus dem Lösungsmittel stammt.



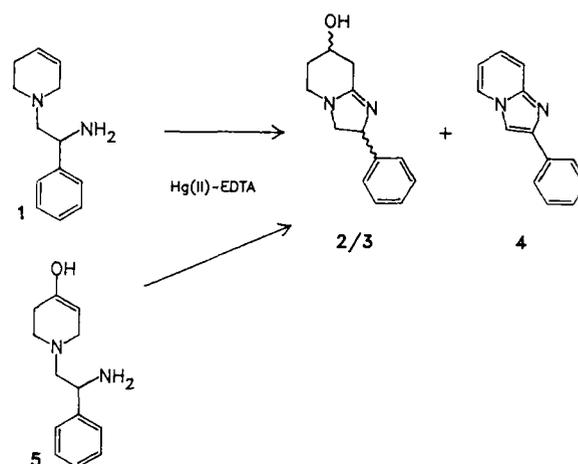
Dies ließ im Verlaufe der Reaktion eine intermediäre Nachbargruppenbeteiligung der Hydroxyfunktion in der Seitenkette zu **II** vermuten, was aber durch die anschließende Weiteroxidation mit hydrolytischer Ringspaltung nicht zwingend bewiesen werden konnte.

Um zu einer eindeutigen Aussage zu kommen, sollte deshalb eine primäre Aminofunktion als Nachbargruppe²⁾ eingesetzt werden.

N-aliphatisch substituierte Piperideine

Die Darstellung der gewünschten Modellsubstanz **1** erfolgte aus 1,2,3,6-Tetrahydropyridin über das 1-Phenacylderivat mit anschließender Oximierung und LiAlH₄-Reduktion des Oximgemisches.

Die Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von **1** in wäßrigem Reaktionsmilieu lieferte nach *sc* Trennung als

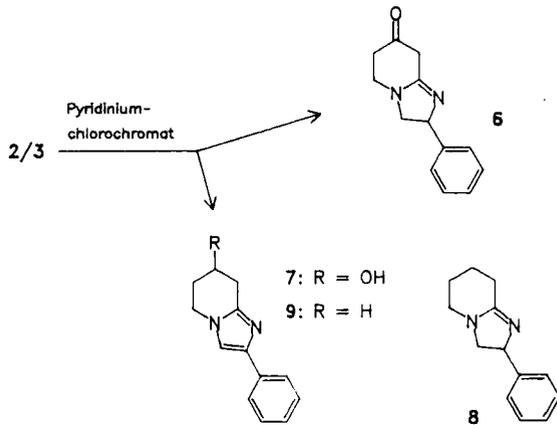


Hauptprodukte die kondensierten Imidazoline **2/3**, die als Diastereomerenpaare vorlagen. Durch die Cyclodehydrationsreaktion bei der Entstehung von **2/3** ist aber die Nachbargruppenbeteiligung für die primäre Aminofunktion zweifelsfrei nachgewiesen.

Als weitere Verbindung konnte in geringer Menge das Imidazopyridin-Derivat **4** durch GC/MS nachgewiesen werden, wobei zur Struktursicherung **4** synthetisiert³⁾ und auch ein *dc* Vergleich mit dem Dehydrierungsansatz durchgeführt wurde.

Auch das entspr. Piperidinol-Derivat **5**, das analog der Synthese von **1** mit 4-Hydroxypiperidin zugänglich war, gab bei der entspr. Dehydrierung die Verbindungen **2/3**. Deshalb muß hier ein analoger Mechanismus vorliegen und zum ändern bei der Umsetzung von **1** das Lösungsmittel Wasser die 4-Stellung des Tetrahydropyridinrings angreifen.

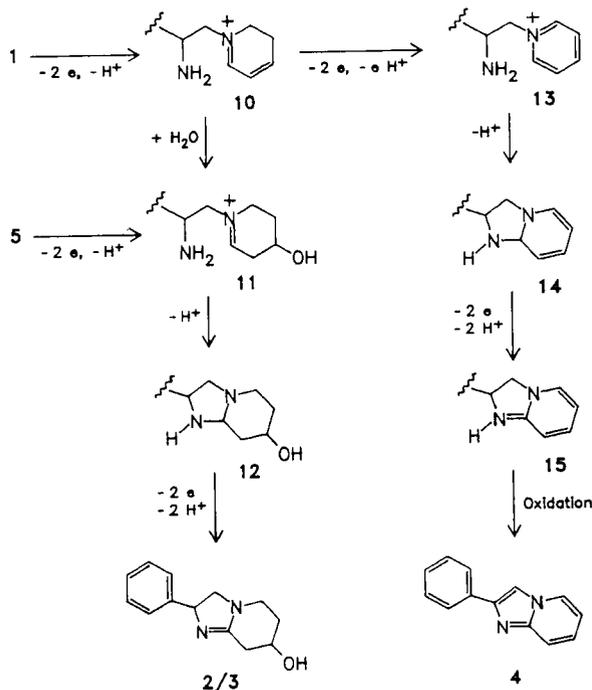
Um zu einfacheren Verhältnissen - besonders hinsichtlich der NMR-Spektroskopie - zu kommen, sollte durch



Oxidation der Hydroxyfunktion in 2/3 zum einheitlichen Keton 6 ein Asymmetriezentrum entfernt werden.

Überraschenderweise entstand bei der Umsetzung mit Pyridiniumchlorochromat jedoch nicht 6, sondern das Imidazolderivat 7, das als Perchlorat charakterisiert werden konnte. Dies zeigt, daß offensichtlich die 4-Hydroxyfunktion recht oxidationsresistent ist, während die Dehydrierung zum Imidazol relativ leicht verläuft, wie auch die Reaktion von 8⁵⁾ zu 9⁶⁾ unter gleichen Bedingungen ausweist.

Hinsichtlich des Mechanismus der Dehydrierung mit Hg(II)-EDTA ist folgender Verlauf anzunehmen:



1 reagiert im ersten Dehydrierungsschritt zum konjugierten Iminium-Ion 10⁷⁾, welches zum größten Teil Wasser addiert, wobei die Zwischenstufe 11 gebildet wird. Unter Protonenabspaltung erfolgt Cyclisierung von 11 zu 12, das von Hg(II)-EDTA zum angulären Carbiminium-Ion oxidiert wird, welches sich schließlich durch Abgabe eines Protons zum Amidin 2/3 stabilisiert.

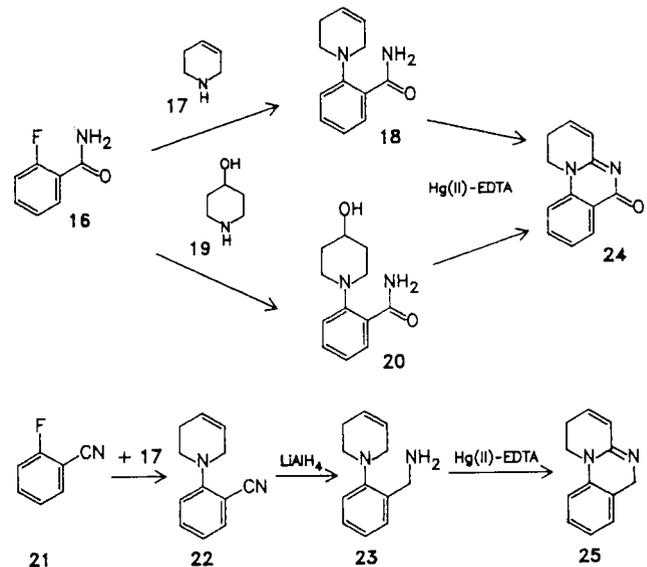
Das Auftreten der 4-Hydroxypiperidin-Iminium-Struktur 11 als Zwischenprodukt ist auch durch die Dehydrierung des Piperidinols 5 gesichert worden, da hierbei in der ersten Reaktionsstufe 11 entsteht, das dann - wie formuliert - zu 2/3 umgesetzt wird.

Möglicherweise reagiert zu einem kleinen Teil die konjugierte Iminiumstruktur 10 zum Pyridinium-Ion 13 weiter, das eine intramolekulare Ringschlußreaktion über die Aminalstruktur 14 zum Amidin 15 eingeht. Eine unspezifisch ablaufende Oxidation von 15 ergibt dann das Nebenprodukt 4.

N-aromatisch substituierte Piperideine

Im Unterschied zu dem N-aliphatisch substituierten 1,2,3,6-Tetrahydropyridin 1 sollten entspr. aromatisch substituierte Verbindungen eingesetzt werden.

Die Darstellung der gewünschten Modellsubstanzen 18 und 23 zeigt Schema V:

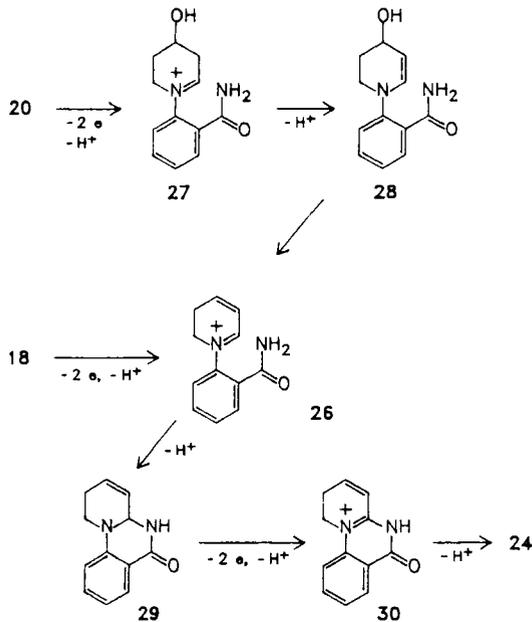


Die Dehydrierung von 18 unter Standardbedingungen in wäßrigem Medium gab als Hauptprodukt das nichthydroxylierte Cyclopiperideinderivat 24. Auch mit Wasser/Ethanol als Lösungsmittel bei der Oxidation resultierte nur 24, d.h. es wurde - im Gegensatz zu N-Alkyltetrahydropyridinen - kein Lösungsmittel "eingebaut".

Hierfür ist aber nicht die Amidgruppe in 18, sondern der Aromat verantwortlich, wie die Oxidation von 23 nachwies. Auch hier trat Cyclisierung ohne Addition von Lösungsmittel ein, wobei das Amidin 25 gebildet wurde, dessen Isolierung und Charakterisierung als Perchlorat erfolgte.

Die Hg(II)-EDTA-Dehydrierung des Piperidinols 20 generierte unter Cyclisierung ebenfalls die Piperidein-Verbindung 24.

Der Mechanismus für die Dehydrierung von 18 und 20 verläuft mit großer Wahrscheinlichkeit über das 2,3-Dihydropyridinium-Ion 26, das für beide Modellverbindungen die zentrale Zwischenstufe im Reaktionsverlauf darstellt.



Im ersten Schritt der Oxidation von 20 kommt es zur Entstehung des cyclischen Iminium-Ions 27, welches durch Deprotonierung in das Enamin 28 übergeht, das ein vinyloges Carbinolamin darstellt und somit das entspr. konjugierte Iminium-Ion 26 bildet. 26 läßt sich auch durch Dehydrierung von 18 erhalten.

Die Reaktivität von 26 ist aber anders als die der 2,3-Dihydropyridinium-Ionen mit einem aliphatischen Substituenten in 1-Stellung. Bei 26 kommt es nicht zu einer Addition des Lösungsmittels an die konjugierte Iminium-Struktur, sondern direkt zur Cyclisierung unter Ausbildung der Acylamin-Verbindung 29, die nicht beständig ist und sofort über die kationische Zwischenstufe 30 zum Acylamidin-Endprodukt 24 weiterreagiert.

Analog zu 18 ist der Mechanismus der Umsetzung von 23 zu sehen.

Bei der Oxidation der Modellverbindung 20 erkennt man, daß zuerst die 2,3-Dihydropyridinium-Struktur 26 entsteht, bevor es zur Nachbargruppenbeteiligung kommt. Somit stellt die Zwischenstufe 26 wahrscheinlich durch die Konjugation mit dem aromatischen Ring eine relativ stabile Form dar, die sich anscheinend inert gegenüber intermolekularem nucleophilen Angriff verhält und letztendlich durch die Nachbarfunktion in das isolierbare Endprodukt 24 überführt wird.

Herrn Dr. A. Steigel, Institut für Organische Chemie Düsseldorf, danken wir für die Aufnahme von 300 MHz- ^1H - und 75 MHz- ^{13}C -NMR-Spektren sowie für die Hilfe bei ihrer Diskussion und dem Fonds der Chemischen Industrie für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben vgl. ¹⁾. Weitere exp. Details, insbesondere spektroskopische Daten vgl. ⁸⁾.

1-(2-Amino-2-phenylethyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (1)

Aus 26.3 g (131 mmol) 1-Phenyl-2-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl)-ethanon ¹⁾, 13.63 g (196 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid, 48 ml Wasser und

11.5 ml Ethanol wird analog ⁵⁾ das E/Z-Oxim-Gemisch dargestellt und nach Aufarbeitung aus Ethanol umkristallisiert: Ausb. 15.03 g (53%).

12 g (55.5 mmol) dieses Oximgemisches werden analog ⁵⁾ reduziert: 120 ml absol. Tetrahydrofuran, 6.25 g (164.6 mmol) LiAlH_4 in 90 ml absol. Ether; Extraktion mit CH_2Cl_2 , Rückstand i. Vak. fraktioniert destilliert: farbloses Öl vom Sdp._{0.1} = 112°C. Ausb. 8.75 g (78%). - IR (Film): 3380; 3300 (NH_2) cm^{-1} . - MS (35°C): m/z (rel. Int./%) = 202 (0.2; M^+), 185 (0.2), 106 (7), 96 (100), 77 (7), 51 (4), 42 (60). - ^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 7.5-7.15 (m, 5H, arom. H); 5.9-5.5 (m, 2H, 4-H, 5-H); 4.3-3.95 (m, 1H, 2'-H); 3.35-2.85 (m, 2H, 6-H₂); 2.85-2.35 (m, 4H, 1'-H₂, 2-H₂); 2.35-2.05 (m, 2H, 3-H₂); 1.84 (s, 2H, NH_2 , aust.). - $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2$ (202.3) Ber. C 77.2 H 8.99 N 13.9 Gef. C 77.4 H 8.83 N 14.0.

Dihydrochlorid (1 · 2HCl): weiße Kristalle vom Schmp. 245°C. - [$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2$]²⁺ 2Cl⁻ (275.3) Ber. C 56.7 H 7.34 N 10.2 Gef. C 56.7 H 7.20 N 9.9.

1-(2-Amino-2-phenylethyl)-4-piperidinol (5)

10 g (45.6 mmol) 2-(4-Hydroxypiperidino)-1-phenyl-ethanon ¹⁾, 9.05 g (136.8 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid und 3.65 g (91.2 mmol) festes NaOH werden in 60 ml Wasser/Ethanol-Gemisch 1:1 1 h unter Rückfluß erhitzt und über Nacht stehengelassen. Niederschlag abfiltriert. Ausb. 5.1 g (48%) E/Z-Oximgemisch.

3.3 g (14.1 mmol) dieses Oximgemisches werden analog ⁵⁾ in 60 ml absol. Tetrahydrofuran als Suspension mit 1.59 g (41.9 mmol) LiAlH_4 in 30 ml absol. Ether reduziert. Extraktion mit CH_2Cl_2 , umkristallisiert in CH_2Cl_2 /Ether, die Kristalle werden über das Dihydrochlorid gereinigt. Die freigesetzte Base wird aus CH_2Cl_2 /Ether umkristallisiert: weiße Kristalle vom Schmp. 121°C. Ausb. 0.6 g (19%). - IR (KBr): 3340 m; 3280 m, 3120 m (OH, NH_2) cm^{-1} . - MS (100°C): m/z (rel. Int./%) = 220 (0.1; M^+), 203 (0.1), 202 (0.1), 114 (95), 106 (7), 77 (7), 44 (100), 42 (26). - ^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 7.4-7.15 (m, 5H, arom. H); 4.1 (dd, 1H, 2'-H, $^3J = 8.5$ Hz, 5.5 Hz); 3.68 ("sep", 1H, 4-H, $^3J_{\text{ax/ax}}$ ca. 8.7 Hz, $^3J_{\text{ax/eq}}$ ca. 4.3 Hz); 3.1-2.55 (m, 2H, 2-H_{eq}, 6-H_{eq}); 2.44 (d, 1H, 1'-H_a, $^3J = 3.5$ Hz); 2.34 (d, 1H, 1'-H_b, $^3J = 3$ Hz); 2.3-1.95 (m, 2H, 2-H_{ax}, 6-H_{ax}); 1.84 (s, br, 3H, NH_2 , OH, aust.); 1.85-1.3 (m, 4H, 3-H₂, 5-H₂). - $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ (220.4) Ber. C 70.6 H 9.17 N 12.7 Gef. C 70.6 H 9.31 N 12.9.

2-Phenyl-2,3,5,6,7,8-hexahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-7-ol (R,R/S,S) (2)

1) Aus 1 g (4.94 mmol) 1 durch Hg(II)-EDTA-Dehydrierung ¹⁾. Hg-Abscheidung: 116% (bezogen auf 4 Oxid.-Äquiv.). Aufarbeitung: Filtrat ¹⁾ wird mit K_2CO_3 gesättigt und mehrmals mit CH_2Cl_2 extrahiert. Im Rückstand sind 4, 2 und 3 ($R_f = 0.75$; 0.65 und 0.53; Fließmittel: Methanol 9/konz. Ammoniaklösung 1) enthalten. 2 wird durch SC (Kieselgel, Länge 90 cm, ϕ 3 cm; Methanol 9/konz. Ammoniaklösung 1) abgetrennt. Weißliche Kristalle aus Dichlormethan/Diisopropylether.

2) Aus 0.5 g (2.27 mmol) 5 durch Hg(II)-EDTA-Dehydrierung. Hg-Abscheidung: 93% (bezogen auf 4 Oxid.-Äquiv.). Aufarbeitung: Wie bei 1); der Rückstand enthält 2 und 3 und wird aus Dichlormethan/Diisopropylether fraktioniert kristallisiert. Bei vorsichtiger Zugabe von Diisopropylether zur CH_2Cl_2 -Lösung fällt zuerst 3 aus und bei weiterer Diisopropylether-Zugabe 2.

2: Weißliche Kristalle vom Schmp. 126°C. Ausb. 200 mg (19%) nach 1); 50 mg (10%) nach 2). - R_f (in Methanol 9/konz. Ammoniaklösung 1): 0.65. - IR (KBr): 3080 s (OH) cm^{-1} . - MS (120°C): m/z (rel. Int./%) = 216 (50; M^+), 215 (87), 198 (27), 197 (57), 139 (100), 121 (57), 103 (37), 90 (23), 77 (33), 42 (37). - ^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 7.35-7.18 (m, 5H, arom. H); 5.85 (s, br, 1H, OH); 5.0 (dd, 1H, 2-H, X von ABX mit 3-H₂, $^3J_{\text{BX}} = 10.3$ Hz, $^3J_{\text{AX}} = 7.4$ Hz); 4.0 ("qui", 1H, 7-H, $^3J = 4.9$ Hz); 3.63 (dd, 1H, 3-H_B, B von ABX mit 2-H und 3-H_A, $^2J = 9.2$ Hz); 3.2 ("dt", 1H, 5-H_B, $^2J = 10.8$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz); 3.16 (dd, 1H, 3-H_A, A von ABX mit 2-H und 3-H_B); 2.9 ("dt", 1H, 5-H_B, $^3J = 5.5$ Hz); 2.59 ("d", 2H, 8-H₂, $^3J = 4.9$ Hz),

1.86 ("qua", 2H, 6-H₂, ³J = 5.6 Hz). - COSY-NMR (CDCl₃): Bestätigt die Zuordnung der Signale. - ¹³C-NMR (CDCl₃, Waltz-Entkopplung): δ (ppm) = 164.92 (C-8a); 144.12 (ipso-C); 128.45 (o-aromat. C); 126.97 (p-aromat. C); 126.51 (m-aromat. C); 66.56 (C-2); 64.05 (C-7); 59.37 (C-3); 43.92 (C-5); 34.69 (C-8); 30.82 (C-6). - ¹³C-¹H-korrel.-NMR (CDCl₃): Bestätigt die Zuordnung der Signale. - C₁₃H₁₆N₂O (216.3) Ber. C 72.2 H 7.47 N 13.0 Gef. C 72.2 H 7.54 N 12.8; Gemisch: 2/3.

2-Phenyl-2,3,5,6,7,8-hexahydroimidazo[1,2-a]pyridin-7-ol (R,S,S,R) (3)

Vgl. Darstellung von 2.

Weiß Nadelchen (CH₂Cl₂/Ether) vom Schmp. 145°C. Ausb. 0.42 g (39%) nach 1); 0.15 g (31%) nach 2). - R_f (in Methanol 9/konz. Ammoniaklösung 1): 0.53. - IR (KBr): 3120 s (OH) cm⁻¹. - MS (120°C): entspricht dem von 2. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.36-7.21 (m, 5H, aromat. H); 6.25 (s, br, 1H, OH); 4.89 ("td", 1H, 2-H, ³J ca. 10.4 Hz, ⁵J_{2-H/8-Hax} = 2 Hz (homoallyl. Koppl.); 3.72 (dd, 1H, 3-H_a, ³J ca. 10 Hz, ²J ca. 9.5 Hz); 3.61 ("qui", 1H, 7-H, ³J ca. 3.5 Hz); 3.13 (td, 1H, 5-H_{ax}, ²J²J_{ax/ax} = 10.5 Hz, ³J_{ax/eq} = 5.4 Hz); 3.06 (dd, 1H, 3-H_b, ³J ca. 10.6 Hz, ²J = 9.5 Hz); 3.03 (dt, 1H, 5-H_{eq}, ²J = 10.5 Hz, ³J = 4.5 Hz); 2.7 (ddd, 1H, 8-H_{eq}, ²J = 16 Hz, ³J ca. 3 Hz, ⁴J ca. 1 Hz [W-Koppl. mit 6-H_{eq}]); 2.25 (dt, 1H, 8-H_{ax}, ³J + ⁵J_{8-Hax/2-H} ca. 2 Hz); 1.87-1.69 (m, 2H, 6-H₂). COSY-NMR (CDCl₃): Bestätigt die Zuordnung der Signale. - ¹³C-NMR (CDCl₃, Waltz-Entkopplung): δ (ppm) = 165.30 (C-8a); 143.54 (ipso-C); 128.36 (o-aromat. C); 127.27 (m-aromat. C); 127.13 (p-aromat. C); 67.16 (C-2); 62.66 (C-7); 59.58 (C-3); 43.78 (C-5); 34.14 (C-8); 29.75 (C-6). - ¹³C-¹H-korrel.-NMR (CDCl₃): Bestätigt die Zuordnung der Signale.

2-Phenylimidazo[1,2-a]pyridin(4)

Darstellung aus 5 g (25.1 mmol) Phenacylbromid und 2.36 g (24 mmol) 2-Aminopyridin nach ³). Destillation im Kugelrohr bei 0.8 Torr und 170-230°C Luftbad, anschließend wird aus Dichlormethan/Diisopropylether umkristallisiert. Kristalle mit Ether waschen. Weiße Nadeln vom Schmp. 140°C (Lit. ³): 135.5°C, aus Ethanol). Ausb. 2.4 g (51%). - R_f (in Methanol 9/konz. Ammoniaklösung 1): 0.75; (in Chloroform 8/ Isopropanol 2): 0.63.

2-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-7-ol (7)

Aus 216 mg (1 mmol) 2/3 in 3 ml absol. CH₂Cl₂, 323 mg (1.5 mmol) Pyridiniumchlorochromat⁹) in 2 ml absol. Dichlormethan, 2 h rühren, 600 mg (2.8 mmol) Pyridiniumchlorochromat zufügen, 2 h unter Rückfluß und 3 h bei Raumtemp. rühren. Aufarbeitung: Schwarze Festsubstanz zusätzlich mit Methanol eluieren. Aus dem Rückstand nach Eindampfen des Filtrats wird 7 (R_f = 0.60, Fließmittel: Methanol) durch SC (Kieselgel, Länge 30 cm, ø 2 cm, Elutionsmittel: Methanol) isoliert. Weißliche Kristalle (Dichlormethan/Diisopropylether) vom Schmp. 195°C. Ausb. 60 mg (28%). - R_f (in Methanol): 0.60. - IR (KBr): 3180 s (OH) cm⁻¹. - MS (130°C): m/z (rel.Int./%) = 214 (100; M⁺), 196 (44), 143 (37), 104 (81), 77 (59). - ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 7.8-7.6 ("m", 2H, o-aromat. H); 7.45 (s, 1H, 3-H); 7.45-7.0 (m, 3H, m- und p-aromat. H); 5.1 (d, 1H, OH, aust., ³J = 3.5 Hz); 4.4-3.85 (m, 3H, 5-H₂, 7-H), 3.0 (dd, 1H, 8-Ha, ²J = 16.6 Hz, ³J = 4.6 Hz); 2.65 (dd, 1H, 8-H_b, ³J = 5.8 Hz), 2.1-1.8 (m, 2H, 6-H₂). - C₁₃H₁₄N₂O (214.3) Ber. C 72.9 H 6.60 N 13.1 Gef. C 72.6 H 6.84 N 12.9. Perchlorat (7 · HClO₄): Gelbliche Kristalle (Ethanol/Diisopropylether) vom Schmp. 190°C. - [C₁₃H₁₄N₂O]⁺ ClO₄⁻ (314.8) Ber. C 49.6 H 4.81 N 8.9 Gef. C 49.6 H 5.05 N 8.7.

2-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin (9)

Aus 2-Phenyl-2,3,5,6,7,8-hexahydroimidazo[1,2-a]pyridin (8) ⁵) mit Pyridiniumchlorochromat ⁹). - Aufarbeitung: 9 (R_f = 0.7, neutr. Al₂O₃, Fließmittel: Ethylacetat 8/ Isopropanol 2) nach Einengen des Ansatzes durch SC (neutr. Al₂O₃, Länge 25 cm, ø 2 cm, Elutionsmittel: Ethylacetat

8/ Isopropanol 2) abgetrennt. Weißliche Kristalle aus Ether vom Schmp. 99°C (Lit. ⁶): 100°C). Ausb. 20%. - R_f (Ethylacetat 8/ Isopropanol 2): 0.7.

2-(1,2,3,6-Tetrahydropyridin-1-yl)-benzamid (18)

13.91 g (0.1 mol) 2-Fluorbenzamid (16), 10 g (0.12 mol) 17 und 13.8 g (0.13 mol) Na₂CO₃ werden analog ¹⁰) in 33 ml DMSO 6 h bei 95°C gerührt. Nach weiterer Zugabe von 10 g (0.12 mol) 17 wird 12 h bei 95°C gerührt, nach Abkühlen in 400 ml Eiswasser gegeben, mit Ether extrahiert und die Ether-Phase über Natriumsulfat getrocknet. Der Rückstand nach Eindampfen der org. Phase wird 90 min bei 0.05 Torr und 65°C im Kugelrohr gehalten und der hier verbleibende Rückstand in Ethanol gelöst und ins Perchlorat überführt. 18 · HClO₄: Weißliche längliche Prismen aus Ethanol/Methanol vom Schmp. 197°C. Ausb. 11.64 g (38%).

18 (Base): Farblose Plättchen aus Ether vom Schmp. 99°C. - IR (KBr): 3330 m, 3160 m (NH₂); 1665 s (CO) cm⁻¹. - MS (50°C): m/z (rel.Int./%) = 202 (35; M⁺), 185 (47), 174 (41), 156 (100), 105 (59), 77 (0.5). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 9.7-9.3 (s, br, 1H, NH, aust.); 8.26-8.14 ("m", 1H, 6-H); 7.59-7.11 (m, 3H, 3-H, 4-H, 5-H); 6.0-5.5 (m, 3H, NH, aust.; 4'-H, 5'-H); 3.53-3.43 (m, 2H, 6'-H₂); 3.17 ("t", 2H, 2'-H₂, ³J = 5.7 Hz), 2.45-2.26 (m, 2H, 3'-H₂). - C₁₂H₁₄N₂O (202.3) Ber. C 71.3 H 6.99 N 13.9 Gef. C 71.4 H 6.92 N 13.9.

2-(4-Piperidinol-1-yl)-benzamid (20)

10 g (71.9 mmol) 16, 7.27 g (71.9 mmol) 4-Piperidinol (19) und 9.92 g (93.6 mmol) Na₂CO₃ werden in 24 ml DMSO bei 95°C 16 h gerührt und nach dem Abkühlen in 300 ml Eiswasser gegeben. Nach Ansäuern mit konz. H₂SO₄ wird mit CH₂Cl₂ mehrmals ausgeschüttelt, die wäbr. Phase unter Eiskühlung mit 10 proz. NaOH alkalisiert, mit CH₂Cl₂ extrahiert und die org. Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen wird der Rückstand in Ethanol/Diisopropylether/Hexan umkristallisiert. Weiße Kristalle vom Schmp. 190°C. Ausb. 3.2 g (20%). Aus der Mutterlauge läßt sich durch Reinigung über das Hydroperchlorat die Ausbeute noch verbessern. - IR (KBr): 3320 s, 3280 s, 3160 s (OH, NH₂); 1650 s (CO) cm⁻¹. - MS (160°C): 220 (10; M⁺), 203 (13), 146 (44), 132 (50), 105 (56), 77 (100), 44 (56). - ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 8.65 (s, br, 1H, NH, aust.); 7.75 (dd, 1H, 6-H, ³J = 7.5 Hz, ⁴J = 2 Hz); 7.6-6.95 (m, 4H, 3-H, 4-H, 5-H; NH, aust.); 4.72 (d, 1H, OH, aust.); 3.6 ("okt", 1H, 4'-H, nach OH-Aust. "sep"); 3.25-2.5 (m, 4H, 2'-H₂, 6'-H₂); 2.1-1.3 (m, 4H, 3'-H₂, 5'-H₂). - C₁₂H₁₆N₂O₂ (220.3) Ber. C 65.4 H 7.34 N 12.7 Gef. C 65.5 H 7.28 N 12.7.

2-(1,2,3,6-Tetrahydropyridin-1-yl)-benzotrinitril (22)

12.1 g (0.1 mol) 2-Fluorbenzotrinitril (21), 10 g (0.12 mol) 17 und 13.8 g (0.1 mol) K₂CO₃ werden in 50 ml DMSO 8 h bei 95°C und 2 d bei Raumtemp. gerührt. Der Ansatz wird in 400 ml Eiswasser gegeben, mit CH₂Cl₂ extrahiert, die org. Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird zur Entfernung von DMSO 2 h bei 0.02 Torr und 50°C im Kugelrohr gehalten, der verbleibende Rückstand durch Temperaturerhöhung destilliert, über das Hydroperchlorat gereinigt und die freie Base erneut im Kugelrohr destilliert, welche bei 0.07 Torr und 175°C als farbloses Öl übergeht, das sich in der Kälte verfestigt. Ausb. 5.7 g (31%). - IR (Film): 2220 s (CN) cm⁻¹. - MS (30°C): m/z (rel.Int./%) = 184 (29; M⁺), 130 (59), 103 (100), 102 (47), 76 (25), 51 (19), 39 (34). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.6-7.25 (m, 2H, 4-H, 6-H); 7.0-6.75 (m, 2H, 3-H, 5-H); 6.1-5.5 (m, 2H, 4'-H, 5'-H); 3.8-3.6 (m, 2H, 6'-H₂), 3.49 ("t", 2H, 2'-H₂, ³J = 5.6 Hz), 2.5-2.2 (m, 2H, 3'-H₂). - C₁₂H₁₂N₂ (184.3) Ber. C 78.2 H 6.58 N 15.2 Gef. C 78.1 H 6.53 N 15.3.

2-(1,2,3,6-Tetrahydropyridin-1-yl)-benzylamin (23)

Aus 4.5 g (24.4 mmol) 22 in 60 ml absol. Ether mit 1.85 g (48.8 mmol) LiAlH₄ in 100 ml absol. Ether. Mit Ether extrahiert, Rückstand i. Vak.

fraktioniert destilliert. Farbloses Öl vom Sdp_{0.02} = 88°C. Ausb. 3.3 g (72%). - IR (Film): 3360 w; 3280 w (NH₂) cm⁻¹. - MS (35°C): m/z (rel.Int./%) = 188 (13; M⁺), 171 (87), 170 (100), 131 (11), 130 (25), 118 (30), 117 (35), 77 (23). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.4-6.9 (m, 4H, arom. H); 6.0-5.6 (m, 2H, 4'-H, 5'-H); 3.89 (s, 2H, CH₂-NH₂); 3.5-3.3 (m, 2H, 6'-H₂); 3.04 ("t", 2H, 2'-H₂, ³J = 5.5 Hz); 2.4-2.1 (m, 2H, 3'-H₂); 1.63 (s, 2H, NH₂, aust.). - C₁₂H₁₆N₂ (188.3) Ber. C 76.5 H 8.58 N 14.9 Gef. C 76.5 H 8.40 N 14.7.

2,6-Dihydro-1H-pyrido[1,2-a]chinazolin-6-on (24)

1) Aus 1 g (4.94 mmol) **18** durch Hg(II)-EDTA-Dehydrierung¹⁾; 15 min im siedenden Wasserbad. Hg-Abscheidung: 108% (bezogen auf 4 Oxid.-Äquiv.). Aufarbeitung: Aus Rückstand der org. Phase Substanz mit R_f = 0.28 (Chloroform 8/ Isopropanol 2) durch SC (Kieselgel, Länge 15 cm, ϕ 2 cm, Elutionsmittel: Chloroform 8/ Isopropanol 2) isoliert.

2) Aus 1 g (4.94 mmol) **18**; zu 20 ml Hg(II)-EDTA-Lösung mit siedenden Wasserbad wird **18**, gelöst in 20 ml Ethanol, gegeben und 30 min im siedenden Wasserbad gerührt. Hg-Abscheidung: 85% (bezogen auf 4 Oxid.-Äquiv.). Aufarbeitung: Nach Filtration und Waschen des Filtrerrückstandes mit Ethanol wird das vereinigte Filtrat i.Vak. weitgehend vom Ethanol befreit und die wäßrige Phase nach dem Alkalisieren mit CH₂Cl₂ wiederholt extrahiert. Sc s. 1).

3) Aus 1 g (4.54 mmol) **20** durch Hg(II)-EDTA-Dehydrierung. Hg-Abscheidung: 110% (bezogen auf 4 Oxid.-Äquiv.). Aufarbeitung: Vgl. Darstellung 1) von **24**.

Weißer Nadeln aus Dichlormethan/Diisopropylether vom Schmp. ca. 180°C unter Zers. Ausb. 0.18 g (18%) bei Darstellung 1); 0.21 g (21%) bei Darstellung 2); 0.15 g (17%) bei Darstellung 3). - R_f (in Chloroform 8/ Isopropanol 2): 0.28. - MS (170°C): m/z (rel.Int./%) = 198 (70; M⁺), 170 (42), 168 (84), 132 (100), 104 (16), 77 (100), 76 (36), 51 (64), 50 (38), 39 (45). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.31 ("dd", 1H, 7-H, ³J ca. 8 Hz, ⁴J ca. 1.6 Hz); 7.82-7.25 (m, 3H, 8-H, 9-H, 10-H); 6.76 (dt, 1H, 3-H, ³J_{4-H} = 9.8

Hz, ³J_{2-H₂} = 4 Hz); 6.45 (dt, 1H, 4-H, ³J_{3-H} = 9.8 Hz, ⁴J_{2-H₂} ca. 1.5 Hz); 4.21 (t, 2H, 1-H₂, ³J = 7.4 Hz); 2.76 (tdd, 2H, 2-H₂, ³J_{1-H₂} = 7.4 Hz, ³J_{3-H} ca. 4 Hz, ⁴J = 1.5 Hz). - C₁₂H₁₀N₂O (198.3) Ber. C 72.7 H 5.09 N 14.1 Gef. C 72.6 H 4.87 N 14.1

2,6-Dihydro-1H-pyrido[1,2-a]chinazolin-hydroperchlorat (25 · HClO₄)

Aus 1 g (5.31 mmol) **23** durch Hg(II)-EDTA-Dehydrierung; 10 min im siedenden Wasserbad. Hg-Abscheidung: 100% (bezogen auf 4 Oxid.-Äquiv.). Aufarbeitung: Der Rückstand der org. Phase wird sofort in Ethanol gelöst und konz. Perchlorsäure tropfenweise bis zur sauren Reaktion hinzugefügt. Der entstehende Niederschlag wird aus Ethanol umkristallisiert. Weiße Kristalle vom Schmp. 169°C. Ausb. 0.85 g (56%). - MS (210°C): m/z (rel.Int./%) = 184 (47; M⁺ der Base), 183 (100), 168 (27), 91 (15). - ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 10.55 (s, br, 1H, N⁺H, aust.); 7.43-7.19 (m, 4H, arom. H); 7.13 (dt, 1H, 3-H, ³J_{4-H} = 9.9 Hz, ³J_{2-H₂} = 4.5 Hz); 6.3 ("d", 1H, 4-H, ³J_{3-H} = 9.9 Hz); 4.76 (s, 2H, 6-H₂); 3.95 (t, 2H, 1-H₂, ³J = 7.4 Hz); 2.85-2.54 ("m", 2H, 2-H₂). - [C₁₂H₁₃N₂]⁺ ClO₄⁻ (284.7) Ber. C 50.6 H 4.61 N 9.8 Gef. C 50.8 H 4.68 N 10.0.

Literatur

- 1 H. Möhrle und D. Ottersbach, Arch. Pharm. (Weinheim) 323, 109 (1990).
- 2 H. Möhrle und S. Mayer, Tetrahedron Lett. 1967, 5173.
- 3 L. Schmid und B. Bangler, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 59, 1360 (1926).
- 4 A.E. Tschitschibabin, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 59, 2048 (1926).
- 5 H. Möhrle und S. Mayer, Arch. Pharm. (Weinheim) 306, 209 (1973).
- 6 H. Möhrle und B. Schmidt, Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 47 (1983).
- 7 L. Chevolut, A. Husson, C. Kan-Fan, H.-P. Husson und P. Potier, Bull. Soc. Chim. Fr. 1976, 1222.
- 8 Dissertation D. Ottersbach, Universität Düsseldorf 1988.
- 9 E.J. Corey und J.W. Suggs, Tetrahedron Lett. 1975, 2647.
- 10 H. Bader, A.R. Hansen und F.J. McCarty, J. Org. Chem. 31, 2319 (1966). [Ph712]