

Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung *N*- und *O*-funktionalisierter 2-*tert*-Amino-benzamidoxime⁺⁾

Hans Möhrle* und Jürgen Lessel

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

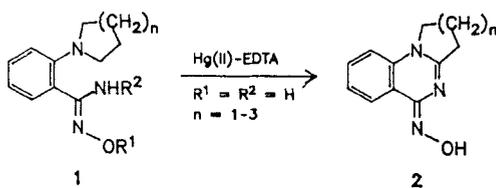
Eingegangen am 28. März 1990

Die *O*- bzw. *N*-*O*-Acylierung des 2-Piperidinobenzamidoxims bewirkt eine Modifizierung des Reaktionsverhaltens unter den Bedingungen der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung; Hydrolyse und Acylwanderung treten in Konkurrenz mit der intramolekularen Aminoalkylierung.

Mercury EDTA Dehydrogenation of *N*- and *O*-functionalized 2-*tert*-Amino-benzamidoximes

O-, or *N*-*O*-acylation, respectively, of 2-piperidinobenzamidoxime modifies its reactivity under conditions of a mercury edta dehydrogenation: hydrolysis and acyl migration compete with intramolecular aminoalkylation.

Nachdem gezeigt wurde, daß 2-*tert*-Aminobenzamidoxime des Typs **1** ($R^1=R^2=H$) in Gegenwart von Quecksilber(II)-EDTA zu Chinazolinonderivaten **2** cyclisieren¹⁾, sollte der Einfluß eines *N*- bzw. *O*-Acyrestes auf die Reaktivität untersucht werden.



Darstellung und Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der Modellsubstanzen

2-Piperidinobenzamidoxim¹⁾ (**3**) läßt sich in der Kälte selektiv mit Acetanhydrid in das *O*-Acylderivat **4** überführen, ergibt in der Hitze hingegen die *N*-,*O*-Diacetylverbindung **5**.

Während sich das diacylierte Amidoxim **5** nicht mit dem Hg(II)-EDTA-Komplex umsetzt, liefert die *O*-acylierte Verbindung **4** ein Gemisch der Hydroximino-chinazolinone **6** und **7**. Daß die *Z*-Konfiguration des Eduktes **3** sowohl bei der Acetylierung als auch bei der Cyclisierung erhalten bleibt, konnte durch die Umsetzung des Chinazolinonoxims **6** mit Acetanhydrid zu **7** gezeigt werden.

tab

Bei Erhitzen der *O*-Acetylverbindung **4** in rein wäßriger Lösung bildet sich überraschenderweise das *N*-acetylierte Amidoxim **8** durch *O*-*N*-Acylwanderung.

Hierbei ist die Struktur der Konstitutionsisomeren **4** und **8** sowie die des Diacetylderivates **5** eindeutig mittels IR- und ¹H-NMR-spektroskopischer Methoden verifizierbar.

Weiterhin liefert die Derivatisierung des Cyclisierungsproduktes **6** mit Benzolsulfochlorid den Oximester **9**. Desse Ringerweiterung nach Art einer Beckmann-Umlage²⁾ zu dem Triazepinon **10** bleibt jedoch aus.

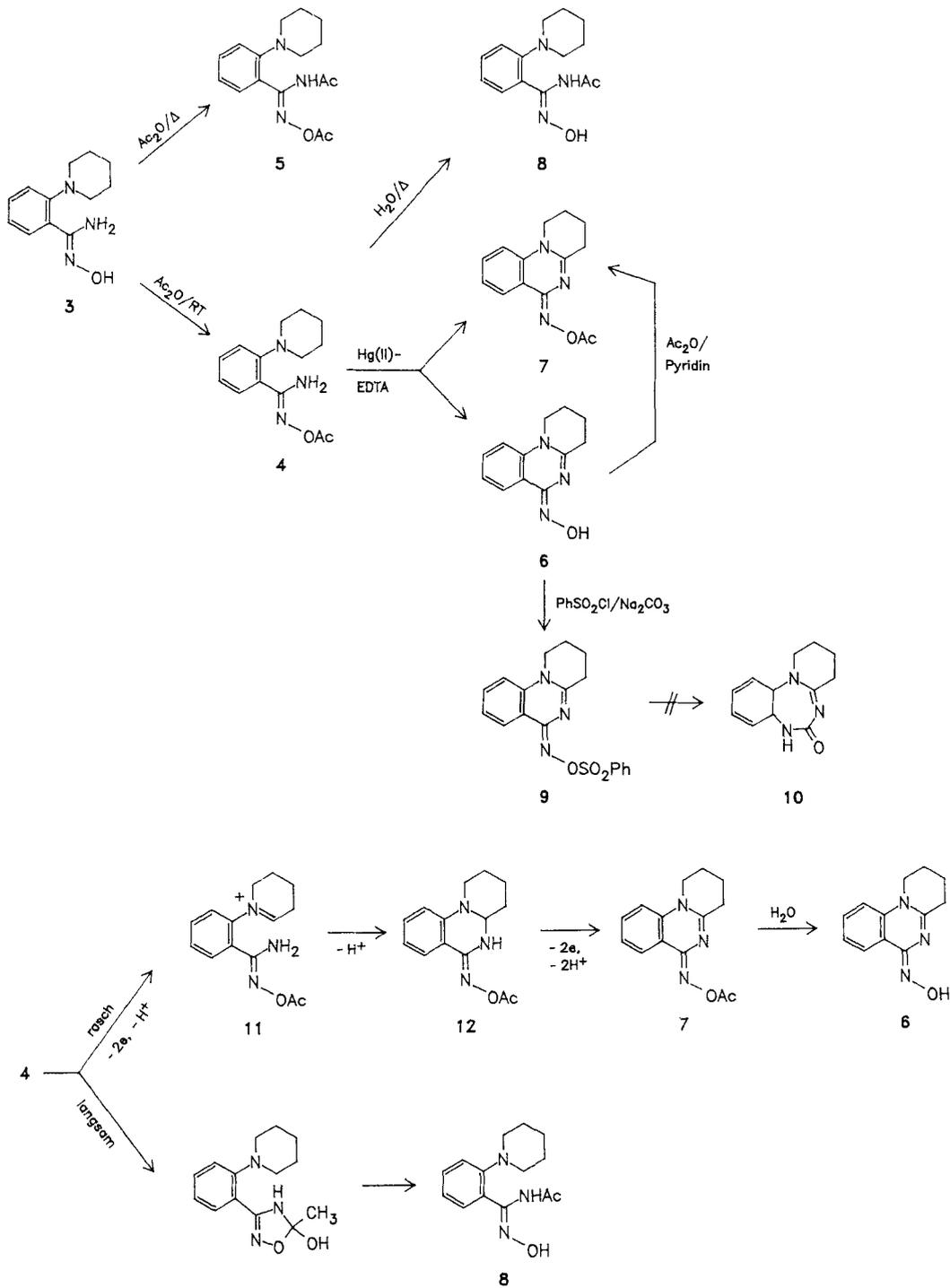
Mechanismus

Das *O*-funktionalisierte Amidoxim **4** erfährt durch den Quecksilber(II)-EDTA-Komplex einen Zweielektronen-Entzug zu der Iminium-Spezies **11**. Die intramolekulare Aminoalkylierung des sp³-hybridisierten Stickstoffatoms der Nachbargruppe nach Art einer Mannich-Reaktion liefert das Aminal **12**. Nunmehr erfolgt eine erneute Oxidation zu dem Acetoximino-chinazolin **7**, welches partiell zu dem Hydroximinoamidin **6** hydrolysiert wird. Diese Entacylierung kann auch durch Erhitzen der Acetylverbindung **7** in wäßriger Lösung bewirkt werden.

Eine vorrangig ablaufende Hydrolyse des Eduktes **4** ist hierbei auszuschließen, vielmehr erfolgt statt dessen eine

	IR-Valenzschwingungen (KBr)				¹ H-NMR (DMSO-d ₆)		
	N-H	O-H	C=N	O-C=O	N-C=O	δ _{OH}	δ _{NH}
3 ¹⁾	3430 (s), 3300 (m)	3500-2600	1665 (s)			9.40	5.90
4	3430 (s), 3320 (s)		1618 (vs)	1753 (vs)			6.71
5	3290 (s)			1760 (s)	1660 (s)		10.37
6 ¹⁾		3200 (m)	1620 (s)			9.21	
7			1616 (vs)	1732 (vs)			
8		3650-2800			1660 (m)	9.50-8.60	7.70-6.80

⁺⁾ Herrn Professor Dr. J. Knabe mit den besten Wünschen zum 70. Geburtstag gewidmet.



bisher bei Amidoximen nicht beobachtete Acylwanderung, wie sie von Fodor³⁾ bei vicinalen Aminoalkoholen beschrieben wurde.

Abschließend ergibt sich, daß eine *O*- bzw. *N*-Acylierung der prädestinierten Nachbargruppe überraschende Effekte auf den Verlauf einer Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung haben kann.

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

Experimenteller Teil

Schmp.: Linström, unkorrt.- IR: Perkin-Elmer-IR-Spektralphotometer 177, Feststoffe als KBr-Preßlinge, Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}].- $^1\text{H-NMR}$: Hitachi/Perkin-Elmer R-24B (60 MHz) und Varian FT-80A (80 MHz); int. Stand. TMS; ppm, δ -Skala.- MS: Finnigan 3500; Ionisierungsenergie 70 eV.- Elementaranalysen: Zentrale Einrichtung Chemie/Pharmazie "Mikroanalyse" der Universität Düsseldorf.- Weitere exp. Angaben, insbesondere spektroskopische Daten vgl.⁴⁾

(Z)-2-Piperidino-benzamid-O-acetyl-oxim(4)

In Anlehnung an Lit.⁵⁾ werden 4.0 g (18 mmol) **3**¹⁾ in 50 ml Dioxan mit 15 g Acetanhydrid 8 h bei Raumtemp. gerührt; durch Zugabe von Ether vervollständigt man die Fällung. Weiße Nadeln vom Schmp. 119°C (CH₂Cl₂/Ether). Ausb. 99%.- MS (100°C): m/z (rel.Int./%) = 261 (0.1; M⁺), 242 (11), 202 (100), 172 (86), 77 (27), 43 (86).- ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 7.50-6.92 (m, 4H, arom. H); 6.71 (s, 2H, NH₂; austauschbar); 3.08-2.70 ("s", 4H, 2'-H₂, 6'-H₂); 2.10 (s, 3H, CH₃); 1.80-1.35 ("s", 6H, 3',4',5'-H₂).- C₁₄H₁₉N₃O₂ (261.3) Ber. C 64.4 H 7.33 N 16.1 Gef. C 64.2 H 7.21 N 16.0.

(Z)-N,O-Diacetyl-2-piperidino-benzamidoxim(5)

2.6 g (12 mmol) **3**¹⁾ werden in 15 ml Acetanhydrid 20 min auf 150°C erwärmt. Man gießt auf Eis/verd. NH₃ und extrahiert mit CH₂Cl₂. Gelbliche, feine Kristalle vom Schmp. 89°C (CH₂Cl₂/Diisopropylether). Ausb. 42%.- MS (110°C): m/z (rel.Int./%) = 303 (1; M⁺), 261 (2), 244 (1), 146 (100), 43 (80).- ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 10.37 (s, 1H, NH; austauschbar); 7.80-6.85 (m, 4H; arom. H); 4.29 ("t", 2H, 2'-H_{eq}; 6'-H_{eq}; "J" = 6.7 Hz); 3.94 ("t", 2H, 2'-H_{ax}; 6'-H_{ax}; "J" = 6.3 Hz); 2.09 (s, 3H, O-CO-CH₃); 1.95 (s, 3H, NH-CO-CH₃); 1.90-1.00 (m, 6H, 3',4',5'-H₂).- C₁₆H₂₁N₃O₃ (303.4) Ber. C 63.4 H 6.98 N 13.9 Gef. C 63.3 H 6.99 N 14.0.

(Z)-2,3,4,6-Tetrahydro-1H-pyrido[1,2-a]chinazolin-6-on-O-acetyl-oxim(7)

60 mg (0.28 mmol) **6**¹⁾ werden in 5 ml absol. Pyridin mit 100 mg Acetanhydrid 8 h gerührt. Der Ansatz wird auf H₂O gegossen und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Gelbliche Nadeln vom Schmp. 140-141°C (CH₂Cl₂/Diisopropylether). Ausb. 70%.- MS (130°C): m/z (rel.Int./%) = 257 (8; M⁺), 215 (52), 185 (100), 102 (42), 43 (58).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.28 (dd, 1H, 7-H; ³J = 8, ⁴J = 2 Hz); 7.60-7.10 (m, 3H, 8-H - 10-H); 3.88 ("t", 2H, 1-H₂; "J" = 6.1 Hz); 2.92 ("t", 2H, 4-H₂; "J" = 6.1 Hz); 2.28 (s, 3H, CH₃); 2.20-1.75 (m, 4H, 2-H₂, 3-H₂).- C₁₄H₁₅N₃O₂ (257.3) Ber. C 65.4 H 5.88 N 16.3 Gef. C 65.6 H 6.00 N 16.3.-

Nach Standard-Methode⁶⁾ werden 1.0 g (3.8 mmol) **4** mit 8 Oxid.-Äquiv. Hg(II)-EDTA in 30 ml H₂O 1 h im siedenden Wasserbad erhitzt; man

extrahiert mit CH₂Cl₂. Hg-Abscheidung 91% (bez. auf 4 Oxid.-Äquivalente). Rohausb. 0.95 g. Gemisch aus 65% **7** und 35% **6**.

N-Acetyl-2-piperidino-benzamidoxim(8)

2.0 g (7.6 mmol) **4** werden in 60 ml H₂O 90 min im Wasserbad erhitzt. Man engt i. Vak. zur Trockne ein. Weiße Kristalle vom Schmp. 139°C (CH₃OH/Diisopropylether). Ausb. quant.- MS (160°C): m/z (rel.Int./%) = 261 (8; M⁺), 218 (2), 146 (100).- ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.50-8.10 (m, 3H, 4-H, 6-H, OH; davon 1H austauschbar); 8.00-7.60 (m, 2H, 3-H, 5-H); 7.70-6.80 (1H, NH; austauschbar); 4.50-3.90 (m, 2H, 2'-H_{eq}, 6'-H_{eq}); 3.33-2.90 (m, 2H, 2'-H_{ax}, 6'-H_{ax}); 2.30-1.60 (m, 6H, 3'-H₂ - 5'-H₂); 1.65 (s, 3H, CH₃).- C₁₄H₁₉N₃O₂·0.33 H₂O (267.3) Ber. C 62.9 H 7.41 N 15.7 Gef. C 62.9 H 7.40 N 15.6. Die Substanz ist hygroskopisch.

(Z)-2,3,4,6-Tetrahydro-1H-pyrido[1,2-a]chinazolin-6-on-O-phenylsulfonyloxim(9)

170 mg (0.8 mmol) **6** und 240 mg Na₂CO₃ werden in 10 ml CHCl₃ mit 140 mg (0.8 mmol) Benzolsulfochlorid 30 min rückfließend erhitzt. Man wäscht mit H₂O und engt i. Vak. zur Trockne ein. Weiße Kristalle vom Schmp. 218°C (C₂H₅OH). Ausb. quant.- MS (230°C): m/z (rel.Int./%) = 214 (25; M⁺-C₆H₅SO₂), 200 (5), 198 (5), 184 (90), 172 (27), 141 (20), 77 (100).- ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 8.00-7.20 (m, 9H, arom. H); 3.92 ("t", 2H, 1-H₂; "J" = 5.9 Hz); 2.80 ("t", 2H, 4-H₂; "J" = 6.1 Hz); 2.15-1.50 (m, 4H, 2-H₂, 3-H₂).- C₁₈H₁₇N₃O₃S (355.4) Ber. C 60.8 H 4.82 N 11.8 Gef. C 60.6 H 5.01 N 11.5.

Literatur

- 1 H. Möhrle und J. Lessel, Arch. Pharm. (Weinheim) 323, 915 (1990).
- 2 J. Pinnow, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 24, 4167 (1891).
- 3 G. Fodor, V. Bruckner, J. Kiss und G. Ohegyi, J. Org. Chem. 14, 337 (1949).
- 4 J. Lessel, Dissertation, Düsseldorf 1988.
- 5 F. Eloy und R. Lenaers, Chem. Rev. 62, 177 (1962).
- 6 H. Möhrle und P. Gundlach, Arch. Pharm. (Weinheim) 302, 291 [Ph798] (1969).