

5 Experimenteller Teil

5.1 Chemie

5.1.1 Allgemeine Angaben

Im Folgenden sind tabellarisch alle Meßverfahren und Meßbedingungen angeführt, die zur Charakterisierung der synthetisierten Verbindungen verwendet wurden.

- Klarschmelzpunkte:
Bestimmung mit einer Elektrothermal IA 9000 (Büchi). Die Werte sind unkorrigiert.
- ¹H-NMR-Spektren:
Bestimmung mit einem Advance DPX 400 Spektrometer (400 MHz, Bruker). Die Auflistung der Daten erfolgt in folgender Reihenfolge: Chemische Verschiebung (δ) in ppm gegen den internen Standard Tetramethylsilan, Multiplizität, Kopplungskonstanten (J), Anzahl und Art der Protonen.
- EI-Massenspektren (MS):
Bestimmung mit einem Finnigan MAT CH/7A (Quellentemperatur: 170 °C, Ionisierungsenergie: 70 eV) bzw. einem Finnigan MAT 711 (200 °C, 70 eV). Die Auflistung der Daten erfolgt in folgender Reihenfolge: Massenzahl (m/z), relative Intensität [%].
- FAB-Massenspektren:
Bestimmung mit einem Finnigan MAT CH5DF mit Xenon als Reaktandgas, DMSO als Lösemittel und einer Matrix aus Glycerol oder 3-Nitrobenzylalkohol. Die Auflistung der Daten erfolgt in folgender Reihenfolge: Massenzahl (m/z), relative Intensität [%].
- IR-Spektroskopie:
Bestimmung mit einem 1420 Ratio Recording TR Spektralphotometer (Perkin Elmer) bzw. einem Spektralphotometer 297 (Perkin Elmer). Als Trägermaterial wurde ausschließlich KBr verwendet. Die Angabe der Absorptionspeaks erfolgt als Wellenzahl [cm^{-1}] sowie Beschreibung der Intensität der Peakstärke.
- Elementaranalysen (CHN):
Bestimmung mit Elementaranalysator 240B, 240C bzw. Vario EL (Perkin Elmer).
- Molekulargewicht (M_r)
Der Summenformel folgt in Klammern das Molekulargewicht (in g mol^{-1}).
- Analytische Dünnschichtchromatographie (DC):
Durchführung an Kieselgel-60-F₂₅₄-Folien mit 0.2 mm Schichtdicke (Merck).
Detektion : UV Licht, Dragendorff's Reagenz, NBD-Chlorid.
- Präparative Säulenchromatographie:
Verwendung von Kieselgel der Korngröße 63 - 200 μm (Merck) für Säulen ohne Druck sowie Kieselgel der Korngröße 40 - 63 μm (Merck) für die Flash-Säulenchromatographie mit 0.5 - 1 bar Überdruck (Stickstoff).

In der folgenden Tabelle sind die in dieser Arbeit gebräuchlichen Abkürzungen und Symbole erläutert und in alphabetischer Reihenfolge geordnet.

Tab. 5-1 Verzeichnis der Abkürzungen und Formeln.

Abkürzung/Formel	Bedeutung
abs.	wasserfreies Lösemittel (absolutes)
Acr	Acridinyl bzw. 1,2,3,4-Tetrahydroacridinyl
äq	äquatorial
Anil	Anilin-yl
ax	axial
Az	Azepanyl
ber.	berechnet
Benz	Benzyl
br	breit
CDCl ₃	deutერიertes Chloroform
CD ₃ OD	deutერიertes Methanol
CF ₃ COOD	deutერიerte Trifluoressigsäure
Cpent	Cyclopentyl
Cyp	Cyclopropyl
d	Dublett (¹ H-NMR-Spektroskopie) Tag
DC	Dünnschichtchromatographie
dd	Dublett vom Dublett
δ	Chemische Verschiebung (ppm)
Diglyme	Diethylenglykoldimethylether
DMSO-d6	deutერიertes Dimethylsulfoxid
FAB	Fast atom bombardment
FM	Fließmittel
gef.	gefunden
h	Stunde

Abkürzung/Formel	Bedeutung
Hz	Hertz (s^{-1})
Im	Imidazolyl
Ind	Indanyl
<i>J</i>	Kopplungskonstante (Hz)
konz.	konzentriert
m	Multiplett (1H -NMR-Spektroskopie) medium (IR-Spektroskopie; 20-80 % Transmission)
Mal	3-Methylmaleinimid
Naph	Naphthyl
n.b.	Nicht bestimmt
Phe	Phenyl
Pip	Piperidinyl
Prd	Pyridinyl
Pyr	Pyrrolidin-yl
q	Quintett (1H -NMR-Spektroskopie)
s	Singulett (1H -NMR-Spektroskopie) stark (IR-Spektroskopie; <20 % Transmission)
Smp.	Schmelzpunkt
Sd.	Siedepunkt
Styr	Styryl
t	Triplett (1H -NMR-Spektroskopie)
THN	5,6,7,8-Tetrahydronaphthyl
Trt	Trityl
v	Valenzschwingung
w	Schwach [weak] (IR-Spektroskopie; >80 % Transmission)
Xyl	Xylyl

5.1.2 Darstellung methylsubstituierter Pyrrolidine

5.1.2.1 Synthese von (*R/S*)-2-Methylpyrrolidin (1)

(*R/S*)-2-Methylpyrrolidin (1):

Methode A

5-Methylpyrrolidin-2-on (4.9 g, 50 mmol) wurde langsam zu einer eisgekühlten Suspension von LiAlH₄ (2 g, 55 mmol) in 100 mL abs. Diethylether zugetropft und 24 h unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde mit Seignette-Lösung (20 mL) versetzt und der entstehende Rückstand abfiltriert und zweimal mit Diethylether gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und der Ether bei Raumtemperatur abgedampft. Die verbleibende Lösung wurde anschließend im Kugelrohrföfen destilliert und die Fraktionen bei 95-110 °C gesammelt.

Methode B

2-Methylpyrrolin (40 mL, 390 mmol) wurden in 100 mL abs. Methanol gelöst, langsam unter Eiskühlung NaBH₄ (15.2 g, 400 mmol) zugegeben und der Ansatz unter Rückfluß erhitzt, bis mittels DC kein Edukt mehr nachweisbar war. Wasser wurde zugegeben und mit 4 × 100 mL Chloroform/Isopropanol (3/1) ausgeschüttelt. Die vereinigten Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Chloroform im Vakuum abgedampft. Die restliche Lösung wurde abschließend über eine Vigreux-Kolonnen destilliert und die Fraktion von 95-110 °C gesammelt.

Ausbeute: 35 % (A), 60 % (B); C₅H₁₁N (M_r 85.05); **Sd.** : 93-96 °C;²²⁷

¹H-NMR (CDCl₃): δ 3.00-2.91 (m, 1H, Pyr-5-H_{aq}), 2.52-2.38 (m, 1H, Pyr-5-H_{ax}), 2.20-2.06 (m, 1H, Pyr-2-H), 2.00-1.40 (m, 4H, Pyr-3-H, Pyr-4-H), 1.17 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, CH₃).

MS (70 eV), *m/z* (%) 85 ([M⁺], 11), 70 (100), 57 (50), 45 (59), 28 (44).

5.1.2.2 Synthese von 3,3-Dimethylpyrrolidin (2)

3,3-Dimethylsuccinimid (2a):

2,2-Dimethylbernsteinsäure (5 g, 34 mmol) und konz. NH₃ (2.44 mL, 34 mmol) wurden zur Trockne im Vakuum eingedampft und anschließend bei 140 °C 5 h geschmolzen. Der Schmelzkuchen wurde in Methylenchlorid aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde anschließend zur Trockne einrotiert.

Ausbeute: 88 %; C₆H₉NO₂ (M_r 127.04); **Smp.** : 107-109 °C;²²⁸

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 3.09 (s, 2H, Pyr-4-H), 1.11 (s, 3H, CH₃), 1.01 (s, 3H, CH₃).

MS (70 eV), *m/z* (%) 127 ([M⁺], 9), 99 (6), 56 (100), 41 (70).

N-Benzyl-3,3-dimethyl-2,5-dihydro-1H-pyrrolidin-2,5-dion (2b):

Verbindung **2a** (3.8 g, 30 mmol) und Benzylbromid (4.8 mL, 40 mmol) wurden in 50 mL Ethanol gelöst und unter Rückfluß 12 h erhitzt. Der Ansatz wurde im Vakuum zur Trockne einrotiert und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (FM: Methylenchlorid/Methanol : 9/1) gereinigt.

Ausbeute: 96 %; C₁₃H₁₅NO₂ (M_r 217.11); **Sd.** : 41 °C (45-46²²⁹);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7.33-7.38 (m, 5H, Benz-2-H, Benz-3-H, Benz-4-H, Benz-5-H, Benz-6-H), 4.72 (s, 2H, CH₂-N), 3.11 (s, 2H, Pyr-4-H), 1.11 (s, 3H, CH₃), 1.01 (s, 3H, CH₃).

MS (70 eV), m/z (%) 217 ([M⁺], 49), 174 (11), 133 (7), 108 (27), 91 (39), 73, (100), 56 (31), 44 (56).

N-Benzyl-3,3-dimethylpyrrolidin (2c):

Verbindung **2b** (16 g, 74 mmol), in 50 mL abs. Tetrahydrofuran gelöst, wurde langsam zu einer eisgekühlten Suspension von LiAlH₄ (5.58 g, 140 mmol) in 200 mL abs. Tetrahydrofuran zugetropft, in die zuvor langsam wasserfreies AlCl₃ (5 g, 37.5 mmol) eingebracht wurde. Der Ansatz wurde unter Rückfluß 72 h erhitzt. Nach Zugabe von Seignette-Lösung wurde filtriert und die Anorganika mehrmals mit Tetrahydrofuran gewaschen. Die vereinigte organische Phase wurde im Vakuum zur Trockne abgedampft. Anschließend wurde das Produkt mittels Säulenchromatographie (FM: Methylenchlorid/Methanol : 9/1) gereinigt.

Ausbeute: 40 %; C₁₃H₁₉N (M_r 189.13); **Sd.** : 105-106°C;²²⁹

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7.14-7.21 (m, 5H, Benz-2-H, Benz-3-H, Benz-4-H, Benz-5-H, Benz-6-H), 4.37 (s, 2H, CH₂-N), 3.40-3.69 (m, 2H, Pyr-5-H), 3.14 (s, 2H, Pyr-2-H), 1.27-1.34 (m, 2H, Pyr-4-H), 0.88 (s, 3H, CH₃); 0.85 (s, 3H, CH₃).

MS (70 eV), m/z (%) 189 ([M⁺], 23), 133 (25), 107 (18), 91 (100), 65 (14), 42 (84).

3,3-Dimethylpyrrolidin (2):

Verbindung **2c** (15.6 g, 82.5 mmol) wurde in 50 mL Methanol gelöst und mit 1 g Pd/C (5%) bei 4 bar Wasserstoff und 75 °C 24 h hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und die hellbeige Flüssigkeit bei Raumtemperatur eingeeengt. Anschließend wurde im Kugelrohrföfen destilliert und die Fraktion zwischen 110 °C und 120 °C gesammelt.

Ausbeute: n.b.; C₆H₁₃N (M_r 99.06); **Sd.** : 115-116 °C;²³⁰

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 3.38 (t, J = 6.4 Hz, 2H, Pyr-5-H), 3.17 (s, 2H, Pyr-2-H), 1.36-1.43 (m, 2H, Pyr-4-H); 0.88 (s, 3H, CH₃); 0.86 (s, 3H, CH₃).

MS (70 eV), m/z (%) 99 ([M⁺], 13), 84 (3), 69 (5), 56 (26), 43 (100), 41 (26).

5.1.2.3 Synthese von (*R/S*)-3-Methylpyrrolidin (**3**)

N-Benzyl-3-methylmaleinimid (3a**):**

Citraconsäureanhydrid (8.9 mL, 100 mmol) und Benzylamin (13.6 mL, 125 mmol) wurden in 20 mL Eisessig gelöst und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Der Eisessig wurde an der Wasserstrahlpumpe abdestilliert und die verbleibende rote Lösung in Ethylacetat aufgenommen. Die Lösung wurde mit 0.5N HCl, 2N NaHCO₃ Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Ethylacetat im Vakuum abgedampft. Der verbliebene rote Rückstand wurde anschließend säulenchromatographisch (FM: Petrolether/Diethylether : 4/1) gereinigt.

Ausbeute: 54 %; C₁₂H₁₁NO₂ (M_r 201.09) **Smp.**: 29 °C;^{195,231}

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.35-7.41 (m, 5H, Benz-2-H, Benz-3-H, Benz-4-H, Benz-5-H, Benz-6-H), 6.29-6.33 (m, 1H, Mal-4H), 4.74 (s, 2H, CH₂) 2.02 (s, 3H, CH₃);

MS (70 eV), m/z (%) 201 ([M⁺], 100), 173 (24), 144 (17), 104 (53), 91 (38), 65 (22), 39 (64).

(*R/S*)-N-Benzyl-3-methylpyrrolidin (3b**):**

Verbindung **3a** 10 mL, 50 mmol), in 20 mL abs. Tetrahydrofuran gelöst, wurde langsam zu einer eisgekühlten Suspension von LiAlH₄ (2.85 g, 75 mmol) in 200 mL abs Tetrahydrofuran zugetropft, in die zuvor langsam wasserfreies AlCl₃ (2 g, 15 mmol) eingebracht wurde. Der Ansatz wurde unter Rückfluß 72 h erhitzt. Nach Zugabe von Seignette-Lösung wurde filtriert und die Anorganika mehrmals mit Tetrahydrofuran gewaschen. Das vereinigte Lösungsmittel wurde zur Trockne im Vakuum abgedampft. Anschließend wurde das ölige Produkt mittels Säulenchromatographie (FM: Methylenchlorid/Methanol : 9/1) gereinigt.

Ausbeute: 64 %; C₁₂H₁₇N (M_r 175.12); **Sd.** : 67-68 °C_(0.6mm); ²³²

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.12-7.17 (m, 5H, Benz-2-H, Benz-3-H, Benz-4-H, Benz-5-H, Benz-6-H), 4.40 (s, 2H, CH₂-N), 3.42-3.73 (m, 2H, Pyr-5-H), 3.21-3.13 (m, 2H, Pyr-2-H), 2.75-2.97 (m, 1H, Pyr-3-H), 1.72-1.85 (m, 1H, Pyr-4-H), 1.12 (d, J = 6.4 Hz, 3H, CH₃);

MS (70 eV), m/z (%) 175 ([M⁺], 28), 106 (11), 91 (100), 84 (28), 65 (14), 42 (63).

(*R/S*)-3-Methylpyrrolidin (3**):**

Verbindung **3b** wurde in Methanol gelöst und mit Pd/C (5%) bei 4 bar Wasserstoff und 75 °C 24 h hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und die hellbeige Flüssigkeit bei Raumtemperatur am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck eingeeengt. Anschließend wurde im Kugelrohrföfen destilliert und die Fraktionen zwischen 99 °C und 110 °C gesammelt.

Ausbeute: 40 %; C₅H₁₁N (M_r 85.05); **Sd.** : 102-104°C;²³²

¹H-NMR (CDCl₃): δ 3.19-2.73 (m, 3H, Pyr-2-H_{äq}, Pyr-5-H), 2.63-1.13 (m, 4H, Pyr-2-H_{ax}, Pyr-3-H, Pyr-4-H), 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₃).

MS (70 eV), *m/z* (%) 85 ([M⁺], 84), 83 (100), 57 (9), 43 (94), 31 (50).

5.1.3 Acetophenonderivate (5 - 17)

1-[4-[4-(Brommethyl)benzyloxy]phenyl]ethanon (4):

1,4-Bis(brommethyl)benzen (5.88 g, 20 mmol), 1-(4-Hydroxyphenyl)ethanon (0.68 g, 5 mmol) und K₂CO₃ (0.82 g, 6 mmol) wurden in 100 mL Aceton unter Rückfluß für 12 h gerührt. Das Aceton wurde im Vakuum abgedampft und der Rückstand durch Säulenchromatographie (FM: Methylenchlorid/Petrolether/Methanol : 60/38/2) gereinigt

Ausbeute: 71 %; C₁₆H₁₅BrO₂ (M_r 319.2); **Smp.** : 105 °C;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.91-7.95 (m, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.36-7.44 (m, 4H, Xyl-2-H, Xyl-3-H, Xyl-5-H, Xyl-6-H), 6.97- 7.01 (m, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 5.12 (s, 2H, CH₂-O), 4.50 (s, 2H, CH₂-Br), 2.55 (s, 3H, CH₃).

MS (70 eV), *m/z* (%) 318 ([M⁺], 7), 239 (12), 104 (100), 78 (10), 43 (9).

1-[4-[4-(Pyrrolidin-1-ylmethyl)benzyloxy]phenyl]ethanon (5):

Verbindung **4** (0.95 g, 3 mmol), Pyrrolidin (0.4 mL, 6 mmol) und K₂CO₃ (1.38 g, 10 mmol) wurden in 20 mL Ethanol gelöst und unter Rückfluß für 12 h erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgedampft und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Es wurde mit 2 N K₂CO₃ Lösung gewaschen und mit 2 N HCl ausgeschüttelt. Nach Alkalisieren der wässrigen Phase wurde wieder mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde nach Trocknen über Na₂SO₄ im Vakuum zur Trockne einrotiert und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (FM: Ethylacetat/Hexan/Triethylamin : 1/1/0.02) gereinigt. Das erhaltene Öl wurde mittels Oxalsäure aus Ethanol/Diethylether kristallisiert.

Ausbeute: 43 %; C₂₀H₂₃NO × C₂H₂O₄ (M_r 399.2); **Smp.** : 155-156 °C;

¹H NMR (CF₃COOD): δ 8.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 7.75 (br, 1H, N⁺-H), 7.64 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.52 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 5.32 (s, 2H, CH₂-O), 4.46 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H, CH₂-N), 3.74-3.79 (m, 2H, Pyr-2-H_{äq}, Pyr-5-H_{äq}), 3.26-3.35 (m, 2H, Pyr-2-H_{ax}, Pyr-5-H_{ax}), 2.77 (s, 3H, CO-CH₃), 2.27-2.36 (m, 2H, Pyr-3-H_{äq}, Pyr-4-H_{äq}), 2.19-2.25 (m, 2H, Pyr-3-H_{ax}, Pyr-4-H_{ax}).

MS (70 eV), *m/z* (%) 309 ([M⁺], 13), 174 (100), 104 (31), 84 (14), 70 (14), 45 (12).

CHN: C: ber. 66.19, gef. 66.01; **H:** ber. 6.26, gef. 6.21; **N:** ber. 3.51, gef. 3.81.

1-[4-[4-(Piperidin-1-ylmethyl)benzyloxy]phenyl]ethanon (6):

Verbindung **4** (0.64 g, 2 mmol), Piperidin (0.68 mL, 8 mmol) und K_2CO_3 (1.38 g, 10 mmol) wurden in 50 mL Ethanol gelöst und unter Rückfluß 12 h erhitzt. Der Ansatz wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (FM: Ethylacetat/Hexan/Triethylamin : 1/1/0.02) gereinigt. Das erhaltene farblose Öl wurde mittels Oxalsäure aus Ethanol/Diethylether kristallisiert.

Ausbeute: 98 %; $C_{21}H_{25}NO \times C_2H_2O_4$ (M_r 413.2); **Smp.** : 145-146 °C;

1H NMR (CF_3COOD) δ 8.12 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.64 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.49 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.16 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 6.79 (br, 1H, N^+ -H), 5.32 (s, 2H, CH_2 -O), 4.37 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H, CH_2 -N), 3.71 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H, Pip-2- H_{aq} , Pip-6- H_{aq}), 3.00-3.08 (m, 2H, Pip-2- H_{ax} , Pip-6- H_{ax}), 2.77 (s, 3H, CO- CH_3), 2.09 (d, $J = 14.9$ Hz, 2H, Pip-3- H_{aq} , Pip-5- H_{aq}), 1.99 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, Pip-4- H_{aq}), 1.82-1.92 (m, 2H, Pip-3- H_{ax} , Pip-5- H_{ax}), 1.55-1.64 (m, 1H, Pip-4- H_{ax}).

IR (KBr) (cm^{-1}) 3442w br, 2960m, 2594m, 1720m, 1673s, 1602s, 1508s, 1360s, 1263s br, 1169s, 959m, 822s, 706m.

MS (70 eV), m/z (%) 323 ($[M^+]$, 24), 188 (100), 153 (13), 104 (33), 98 (17), 84 (24), 45 (10).

CHN: C: ber. 66.86, gef. 66.89; H: ber. 6.54, gef. 6.67; N: ber. 3.39, gef. 3.48.

1-[4-[4-(Azepan-1-ylmethyl)benzyloxy]phenyl]ethanon (7):

Die Synthese erfolgte analog **7** mit Azepan (0.9 mL, 8 mmol). Das erhaltene Öl wurde mittels isopropanolischer HCl aus Ethanol/Diethylether kristallisiert.

Ausbeute: 34%; $C_{22}H_{27}NO_2 \times HCl \times 0.25 H_2O$ (M_r 378.2); **Smp.** : 198-199 °C;

1H -NMR (CF_3COOD): δ 8.12 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.52 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.16 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 7.05 (br, 1H, N^+ -H), 5.32 (s, 2H, CH_2 -O), 4.44 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H, CH_2 -N), 3.67-3.72 (m, 2H, Az-2- H_{aq} , Az-7- H_{aq}), 3.26-3.34 (m, 2H, Az-2- H_{ax} , Az-7- H_{ax}), 2.76 (s, 3H, CO- CH_3), 2.06-2.11 (m, 2H, Az-3- H_{aq} , Az-6- H_{aq}), 1.95-2.01 (m, 2H, Az-3- H_{ax} , Az-6- H_{ax}), 1.80-1.92 (m, 4H, Az-4-H, Az-5-H).

MS (70 eV), m/z (%) 337 ($[M^+]$, 35), 239 (7), 202 (100), 104 (67), 98 (62), 42 (36).

CHN: C: ber. 69.87, gef. 70.01; H: ber. 7.54, gef. 7.61; N: ber. 3.70, gef. 3.59.

(R/S)-1-[4-[4-(2-Methylpyrrolidin-1-ylmethyl)benzyloxy]phenyl]ethanon (8):

Die Synthese erfolgte analog **5** mit (R/S)-2-Methylpyrrolidin (0.51 g, 6 mmol). Der in der salzsauren Phase auftretende weiße Niederschlag wurde abfiltriert, aus Ethanol umkristallisiert und getrocknet.

Ausbeute: 27 %; $C_{21}H_{25}NO_2 \times HCl \times 0.25 H_2O$ (M_r 361.1); **Smp.** : 324 °C;

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 8.12 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.16 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 7.10 (br, 1H, N⁺-H), 5.32 (s, 2H, CH₂-O), 4.61 (dd, *J*₁ = 4.0 Hz, *J*₂ = 9.1 Hz, 1H, CH_A-N), 4.28 (dd, *J*₁ = 7.0 Hz, *J*₂ = 6.2 Hz, 1H, CH_B-N), 3.69-3.74 (m, 2H, Pyr-2-H, Pyr-5-H_{äq}), 2.76 (s, 3H, CO-CH₃), 3.29-3.33 (m, 2H,), 3.13-3.19 (m, 2H, Pyr-2-H_{ax}, Pyr-5-H_{ax}), 3.34 (dt, 1H, *J*₁ = 3.7 Hz, *J*₂ = 7.9 Hz, *J*₃ = 8.0 Hz, Pyr-5-H_{ax}), 2.27-2.38 (m, 2H, Pyr-3-H_{äq}, Pyr-4-H_{äq}), 2.19-2.25 (m, 2H, Pyr-3-H_{ax}, Pyr-4-H_{ax}), 1.33 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃).

MS (70 eV), *m/z* (%) 323 ([M⁺], 9), 308 (91), 239 (19), 188 (25), 104 (100), 91 (10).

CHN: C: ber. 69.26, gef. 69.52; H: ber. 7.00, gef. 7.12; N: ber. 3.85, gef. 3.85.

(*R/S*)-1-[4-[4-(3-Methylpyrrolidin-1-ylmethyl)benzyloxy]phenyl]ethanon (9):

Die Synthese erfolgte analog **5** mit (*R/S*)-3-Methylpyrrolidin **3** (0.85 g, 10 mmol). Der in der salzsauren Phase auftretende weiße Niederschlag wurde abfiltriert, aus Ethanol umkristallisiert und getrocknet.

Ausbeute: 49 %; C₂₁H₂₅NO₂ x HCl (M_r 359.64); **Smp.** : 167 °C;

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 8.26 (br, 1H, N⁺-H), 8.1 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.16 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 5.31 (s, 2H, CH₂-O), 4.44 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H, CH₂-N), 3.77-3.87 (m, 1.5H, 0.5 Pyr-2-H_{äq}, Pyr-5-H_{äq}), 3.47-3.59 (m, 0.5H, 0.5 Pyr-2-H_{äq}), 3.23-3.43 (m, 1.5H, Pyr-2-H_{ax}, 0.5 Pyr-5-H_{ax}), 2.68-2.82 (m, 4H, CO-CH₃, 0.5 Pyr-3-H, 0.5 Pyr-5-H_{ax}), 2.61-2.66 (m, 0.5H, Pyr-3-H), 2.34-2.45 (m, 1H, Pyr-4-H_{äq}), 1.81-1.90 (m, 1H, Pyr-4-H_{ax}), 1.23 (d, *J* = 1.8 Hz, 1.8H, CH₃), 1.21 (d, *J* = 1.8 Hz, 1.2H, CH₃).

MS (70 eV), *m/z* (%) 323 ([M⁺], 18), 239 (4), 188 (100), 104 (43), 84 (21), 42 (20).

CHN: C: ber. 70.13, gef. 70.11; H: ber. 7.23, gef. 7.04; N: ber. 3.89, gef. 3.86.

1-[4-[4-(3,3-Dimethylpyrrolidin-1-ylmethyl)benzyloxy]phenyl]ethanon (10):

Die Synthese erfolgte analog **5** mit 3,3-Dimethylpyrrolidin (**2**, 1 mL, 10 mmol). Der in der salzsauren Phase auftretende weiße Niederschlag wurde abfiltriert, aus Ethanol umkristallisiert und getrocknet.

Ausbeute: 12 %; C₂₂H₂₇NO₂ x HCl x 0.25 H₂O (M_r 378.15); **Smp.** : 227 °C;

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.94 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.75 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.90 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 6.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 5.15 (s, 2H, CH₂-O), 4.29-4.33 (m, 1H, CH₂-N), 4.11-4.15 (m, 1H, CH₂-N), 3.73-3.80 (m, 1H, Pyr-5-H_{äq}), 3.32-3.36 (m, 1H, Pyr-2-H_{äq}), 2.98-3.07 (m, 1H, Pyr-5-H_{ax}), 2.61-2.66 (m, 1H, Pyr-2-H_{ax}), 2.76 (s, 3H, CO-CH₃), 2.02-2.14 (m, 1H, Pyr-4-H_{äq}), 1.83-1.86 (m, 1H, Pyr-4-H_{ax}), 1.30 (s, 3H, CH_{3äq}), 1.18 (s, 3H, CH_{3ax}).

MS (70 eV), *m/z* (%) 337 ([M⁺], 29), 322 (2), 239 (17), 202 (100), 104 (78), 98 (27), 42 (76).

CHN: C: ber. 69.87, gef. 69.64; H: ber. 7.54, gef. 7.47; N: ber. 3.70, gef. 3.60.

(*R/S*)-1-[4-[4-(2-Methylpiperidin-1-ylmethyl)benzyloxy]phenyl]ethanon (11):

Die Synthese erfolgte analog **6** mit (*R/S*)-2-Methylpiperidin (0.9 mL, 8 mmol). Der einrotierte Ansatz wurde in Ethylacetat/Wasser aufgenommen, die organische Phase mit 0.5 N Na₂CO₃ Lösung gewaschen und mit 0.5 N HCl ausgeschüttelt. Der in der salzsauren Phase auftretende weiße Niederschlag wurde abfiltriert, aus Ethanol umkristallisiert und getrocknet.

Ausbeute: 61 %; C₂₂H₂₇NO₂ x HCl (M_r 373.65); **Smp.** : 218 °C;

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 8.13 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.16 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 6.99 (br, 1H, N⁺-H), 5.31 (s, 2H, CH₂-O), 4.83 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, CH_A-N), 4.15 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, CH_B-N), 3.57 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, Pip-6-H_{aq}), 3.37 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, Pip-2-H), 2.90 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, Pip-6-H_{ax}), 2.77 (s, 3H, CO-CH₃), 2.15 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, Pip-5-H_{aq}), 1.93-2.05 (m, 2H, Pip-3-H_{aq}, Pip-5-H_{ax}), 1.80-1.93 (m, 2H, Pip-3-H_{ax}, Pip-4-H_{aq}), 1.75 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, CH₃), 1.59-1.68 (m, 1H, Pip-4-H_{ax}).

MS (70 eV), *m/z* (%) 337 ([M⁺], 8), 322 (100), 239 (9), 188 (9), 104 (81), 98 (4).

CHN: C: ber. 70.71, gef. 70.72; H: ber. 7.49, gef. 7.52; N: ber. 3.75, gef. 3.72.

(*R/S*)-1-[4-[4-(3-Methylpiperidin-1-ylmethyl)benzyloxy]phenyl]ethanon (12):

Die Synthese erfolgte analog **11** mit (*R/S*)-3-Methylpiperidin (0.9 mL, 8 mmol).

Ausbeute: 50 %; C₂₂H₂₇NO₂ x HCl (M_r 373.65); **Smp.** : 227-228 °C;

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 8.12 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.64 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.51 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.16 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 6.89 (br, 1H, N⁺-H), 5.32 (s, 2H, CH₂-O), 4.39 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H, CH₂-N), 3.70 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, Pip-6-H_{aq}), 3.60 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, Pip-2-H_{aq}), 2.89-2.98 (m, 1H, Pip-6-H_{ax}), 2.76 (s, 3H, CO-CH₃), 2.60-2.69 (m, 1H, Pip-2-H_{ax}), 2.10 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, Pip-3-H), 1.94-2.03 (m, 2H, Pip-4-H_{aq}, Pip-5-H_{aq}), 1.84-1.91 (m, 1H, Pip-5-H_{ax}), 1.20-1.30 (m, 1H, Pip-4-H_{ax}), 1.07 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃).

MS (70 eV), *m/z* (%) 337 ([M⁺], 34), 202 (100), 112 (38), 104 (65), 98 (39), 91 (10).

CHN: C: ber. 70.71, gef. 70.47; H: ber. 7.49, gef. 7.51; N: ber. 3.75, gef. 3.56.

1-[4-[4-(4-Methylpiperidin-1-ylmethyl)benzyloxy]phenyl]ethanon (13):

Die Synthese erfolgte analog **6** mit 4-Methylpiperidin (0.9 mL, 8 mmol).

Ausbeute: 18 %; C₂₂H₂₇NO₂ x C₂H₂O₄ x 0.75 H₂O (M_r 440.7); **Smp.** : 145 °C;

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 6.78 (br, 1H, N⁺-H), 5.32 (s, 2H, CH₂-O), 4.37 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H, CH₂-N), 3.72

(d, $J = 11.8$ Hz, 2H, Pip-2-H_{aq}, Pip-6-H_{aq}), 3.02-3.11 (m, 2H, Pip-2-H_{ax}, Pip-6-H_{ax}), 2.77 (s, 3H, CO-CH₃), 2.06 (d, $J = 14.2$ Hz, 2H, Pip-3-H_{aq}, Pip-5-H_{aq}), 1.69-1.88 (m, 1H, Pip-4-H), 1.50-1.59 (m, 2H, Pip-3-H_{ax}, Pip-5-H_{ax}), 1.08 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, CH₃).

MS (70 eV), m/z (%) 337 ([M⁺], 31), 202 (100), 160 (9), 121 (11), 112 (38), 104 (49), 98 (43).

CHN: C: ber. 65.41, gef. 65.12; H: ber. 6.92, gef. 6.69; N: ber. 3.18, gef. 3.17.

meso-cis-1-[4-[4-(3,5-Dimethylpiperidin-1-ylmethyl)benzyloxy]phenyl]ethanon (14):

rac-trans-1-[4-[4-(3,5-Dimethylpiperidin-1-ylmethyl)benzyloxy]phenyl]ethanon (15):

Die Synthese erfolgte analog **6** mit *rac*-3,5 Dimethylpiperidin (1 mL, 8 mmol). Der einrotierte Ansatz wurde in Ethylacetat/Wasser aufgenommen, die organische Phase mit 0.5 N Na₂CO₃ Lösung gewaschen und mit 0.5 N HCl ausgeschüttelt. Nach Alkalisieren der wässrigen Phase wurde wieder mit Ethylacetat extrahiert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum zur Trockne abgedampft und die beiden Isomere **14** und **15** anschließend säulenchromatographisch gereinigt und getrennt (FM: Diethylether/Petrolether/Triethylamin : 66/33/1). Schließlich wurden sie mittels Oxalsäure aus Ethanol/Diethylether kristallisiert.

meso-cis-1-[4-[4-(3,5-Dimethylpiperidin-1-ylmethyl)benzyloxy]phenyl]ethanon (14):

Ausbeute: 18 %; C₁₉H₂₂NO x C₂H₂O₄ x 0.5 H₂O (M_r 450.2); **Smp.** : 148 °C;

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 8.13 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.64 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.51 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 6.97 (br, 1H, N⁺-H), 5.32 (s, 2H, CH₂-O), 4.39 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H, CH₂-N), 3.60 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H, Pip-2-H_{aq}, Pip-6-H_{aq}), 2.77 (s, 3H, CO-CH₃), 2.52-2.61 (m, 2H, Pip-2-H_{ax}, Pip-6-H_{ax}), 2.02 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H, 3H, Pip-3-H, Pip-4-H_{aq}, Pip-5-H), 1.07 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H, CH₃), 0.90-1.00 (m, 1H, Pip-4-H_{ax}).

MS (70 eV), m/z (%) 351 ([M⁺], 38), 239 (6), 216 (100), 112 (62), 104 (71), 91 (13).

CHN: C: ber. 66.69, gef. 66.95; H: ber. 7.11, gef. 7.30; N: ber. 3.11, gef. 3.20.

rac-trans-1-[4-[4-(3,5-Dimethylpiperidin-1-ylmethyl)benzyloxy]phenyl]ethanon (15):

Ausbeute: 12 %; C₁₉H₂₂NO x C₂H₂O₄ x 0.5 H₂O (M_r 450.2); **Smp.** : 141 °C;

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 8.13 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.65 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.51 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 6.73 (br, 1H, N⁺-H), 5.32 (s, 2H, CH₂-O), 4.43-4.50 (m, 1H, CH_{2A}-N), 4.33-4.37 (m, 1H, CH_{2B}-N), 3.63 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, Pip-2-H_{aq}), 3.42 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, Pip-6-H_{aq}), 3.09-3.14 (m, 1H, Pip-2-H_{ax}), 2.77 (s, 3H, CO-CH₃), 2.59-2.68 (m, 1H, Pip-6-H_{ax}), 2.38-2.47 (m, 1H, Pip-3-H), 2.21-2.33 (m, 1H, Pip-5-H), 1.84 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, Pip-4-H_{aq}), 1.44-1.51 (m, 1H, Pip-4-H_{ax}), 1.20 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH₃), 1.06 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH₃).

MS (70 eV), m/z (%) 351 ([M⁺], 38), 239 (6), 216 (100), 112 (62), 104 (71), 91 (12).

CHN: C: ber. 66.69, gef. 66.94; H: ber. 7.11, gef. 7.17; N: ber. 3.11, gef. 3.19.

1-[4-[4-(*N,N*-Diethylaminomethyl)benzyloxy]phenyl]ethanon (16):

Die Synthese erfolgte analog **11** mit Diethylamin (0.8 mL, 8 mmol).

Ausbeute: 51 %; $C_{20}H_{25}NO_2 \times HCl$ (M_r 347.6); **Smp.** : 254-255 °C;

1H -NMR (CF_3COOD): δ 8.12 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.61 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.52 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.16 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 6.92 (br, 1H, N^+ -H), 5.32 (s, 2H, CH_2 -O), 4.43 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H, CH_2 -N), 3.31-3.47 (m, 4H, $(CH_2-CH_3)_2$), 2.77 (s, 3H, CO- CH_3), 1.50 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H, $(CH_2-CH_3)_2$).

MS (70 eV), m/z (%) 311 ($[M^+]$, 37), 296 (100), 239 (54), 176 (45), 104 (82), 86 (13), 43 (12).

CHN: **C**: ber. 69.10, gef. 69.08; **H**: ber. 7.48, gef. 7.26; **N**: ber. 4.03, gef. 4.09.

1-[4-(4-Diisopropylaminomethylbenzyloxy)phenyl]ethanon (17):

Die Synthese erfolgte analog **11** mit Diisopropylamin (1.1 mL, 8 mmol). Der Ansatz wurde in 50 mL *n*-Propanol gelöst und 36 h unter Rückfluß erhitzt.

Ausbeute: 31 %; $C_{20}H_{25}NO_2 \times HCl$ (M_r 347.6); **Smp.** : 164-165 °C;

1H -NMR (DMSO- d_6): δ 7.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 5.24 (s, 2H, CH_2 -O), 4.37 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H, CH_2 -N), 3.64-3.69 (m, 2H, CH_A , CH_B), 2.76 (s, 3H, CO- CH_3), 1.37 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H, CH_{3A}), 1.32 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H, CH_{3B}).

MS (70 eV), m/z (%) 339 ($[M^+]$, 14), 324 (100), 239 (28), 154 (12), 104 (53), 91 (6), 43 (17).

CHN: **C**: ber. 70.34, gef. 70.34; **H**: ber. 7.99, gef. 7.91; **N**: ber. 3.73, gef. .80.

5.1.4 Oxime (18 - 19)

***E/Z* 1-[4-[4-(Piperidin-1-ylmethyl)benzyloxy]phenyl]ethanonoxim (18):**

Die Synthese erfolgte analog **18** mit Hydroxylamin HCl (0.28 g, 4mmol). Der resultierende weiße Feststoff wurde jedoch nicht in die Salzform überführt.

Ausbeute: 95 %; $C_{21}H_{26}N_2O_2 \times 0.25 H_2O$ (M_r 342.69); **Smp.** : 156-157 °C;

1H -NMR (CF_3COOD): δ 7.81 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.63 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.51 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.25 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 6.79 (br, 1H, N^+ -H), 5.31 (s, 2H, CH_2 -O), 4.38 (s, 2H, CH_2 -N), 3.71 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H, Pip-2- H_{aq} , Pip-6- H_{aq}), 3.01-3.09 (m, 2H, Pip-2- H_{ax} , Pip-6- H_{ax}), 2.86 (s, 3H, CNOH- CH_3), 2.10 (d, $J = 14.7$ Hz, 2H, Pip-3- H_{aq} , Pip-5- H_{aq}), 1.99 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H, Pip-4- H_{aq}), 1.83-1.93 (m, 2H, Pip-3- H_{ax} , Pip-5- H_{ax}), 1.55-1.64 (m, 1H, Pip-4- H_{ax}).

IR (KBr) (cm^{-1}) 3391w br, 2939s, 1607m, 1511s, 1370m, 1314m, 1253s, 1173m, 918m, 833m, 774m.

MS (70 eV), m/z (%) 338 ($[M^+]$, 10), 321 (37), 188 (100), 104 (25), 98 (6), 84 (7).

CHN: C: ber. 73.60, gef. 73.38; H: ber. 7.73, gef. 7.86; N: ber. 8.17, gef. 8.20.

E/Z 1-[4-(4-Piperidin-1-ylmethylbenzyloxy)phenyl]ethanon-O-methyloxim (19):

Das Oxalatsalz von **6** (0.83 g, 2 mmol) wurde mit Methoxylamin HCl (0.33 g, 4 mmol) und K_2CO_3 (0.69 g, 5 mmol) in 20 mL abs. Ethanol 4 h unter Rückfluß erhitzt. Das Ethanol wurde im Vakuum abgedampft und das resultierende Rohprodukt in Ethylacetat suspendiert und durch Säulenchromatographie (FM: Ethylacetat) gereinigt. Nach Abdampfen des Fließmittels wurde das Produkt aus Ethanol/Diethylether mit Oxalsäure kristallisiert.

Ausbeute: 93 %; $C_{22}H_{28}N_2O_2 \times C_2H_2O_4$ (M_r 442.18); **Smp.** : 144-146 °C;

1H -NMR (CF_3COOD): δ 7.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.50 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.2 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 6.83 (br, 1H, N^+ -H), 5.33 (s, 2H, CH_2 -O), 4.37 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H, CH_2 -N), 4.31 (s, 3H, CH_3 -O), 3.71 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H, Pip-2- H_{aq} , Pip-6- H_{aq}), 3.01-3.09 (m, 2H, Pip-2- H_{ax} , Pip-6- H_{ax}), 2.89 (s, 3H, $CNOCH_3$ - CH_3), 2.09 (d, $J = 14.5$ Hz, 2H, Pip-3- H_{aq} , Pip-5- H_{aq}), 1.99 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, Pip-4- H_{aq}), 1.82-1.92 (m, 2H, Pip-3- H_{ax} , Pip-5- H_{ax}), 1.55-1.65 (m, 1H, Pip-4- H_{ax}).

MS (70 eV), m/z (%) 352 ($[M^+]$, 3), 321 (30), 188 (100), 104 (18), 84 (5).

CHN: C: ber. 65.19, gef. 65.98; H: ber. 6.78, gef. 7.05; N: ber. 6.33, gef. 6.29.

5.1.5 Ciproxifan-Analoga (22 - 25)

[4-[4-(Hydroxymethyl)benzyloxy]phenyl]cyclopropylmethanon (20):

1,4-Benzendimethanol (4.14 g, 30 mmol), gelöst in 30 mL abs. Tetrahydrofuran, wurde langsam zu einer Suspension von Natriumhydrid (25 mmol, 60 % Dispersion in Paraffinöl) in Tetrahydrofuran mit einer katalytischen Menge Tetrabutylammoniumiodid und 15-Krone-5 (0.5 mmol). Nach 15 min. wurde Cyclopropyl-(4-fluorphenyl)methanon (3.28 g, 20 mmol) hinzugefügt und der Ansatz unter Rückfluß für 2 d erhitzt. Seignette-Lösung wurde vorsichtig zugetropft und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (FM: Methylenchlorid/Methanol : 98/2) gereinigt.

Ausbeute: 38 %; $C_{18}H_{18}O_3$ (M_r 282.2); **Smp.** : 100 °C;

1H -NMR (DMSO- d_6): δ 8.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.41 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.33 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 5.19 (s, 2H, CH_2 -O), 4.49 (s, 2H, CH_2 -OH), 2.82-2.86 (m, 1H, Cyp-1-H), 0.97 (d, $J = 6.1$ Hz, 4H, Cyp-2-H, Cyp-3-H).

MS (70 eV), m/z (%) 282 ($[M^+]$, 4), 121 (100), 104 (1), 93 (18), 41 (3).

Cyclopropyl-[4-[4-(Chlormethyl)benzyloxy]phenyl]methanon (21):

Verbindung **20** (1.12 g, 4 mmol) wurde in abs. Tetrahydrofuran gelöst und unter Eiskühlung Thionylchlorid (0.95 g, 8 mmol), in 5 mL abs. Tetrahydrofuran gelöst, langsam zugetropft und der Ansatz 4 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel und das verbliebene Thionylchlorid wurden im Vakuum abgedampft und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (FM: Methylenchlorid/Methanol : 95/5) gereinigt.

Ausbeute: 96 %; C₁₈H₁₇ClO₂ (M_r 300.6); **Smp.** : 111-112 °C;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8.03 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.44 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.34 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.13 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 5.21 (s, 2H, CH₂-O), 4.49 (s, 2H, CH₂-Cl), 2.82-2.87 (m, 1H, Cyp-1-H), 0.97 (d, *J* = 6.1 Hz, 4H, Cyp-2-H, Cyp-3-H).

MS (70 eV), *m/z* (%) 300 ([M⁺], 7), 265 (2), 139 (100), 104 (27), 77 (9), 41 (4).

Cyclopropyl-[4-[4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)benzyloxy]phenyl]methanon (22):

Verbindung **21** (0.6 g, 2 mmol), Pyrrolidin (0.33 mL, 4 mmol) und K₂CO₃ (0.82 g, 6 mmol) wurden in 40 mL Ethanol gelöst und für 12 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgedampft und der Rückstand mit Ethylacetat und Wasser aufgenommen. Die organische Phase wurde mit 15 mL 0.5 N Na₂CO₃ Lösung gewaschen und mit 0.5 N HCl (3 × 15 mL) ausgeschüttelt. Anschließend wurde die wässrige Phase mit NaOH alkalisiert und mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Das Ethylacetat wurde über Na₂SO₄ getrocknet, zur Trockne eingedampft und das Produkt mittels Säulenchromatographie (FM: Methylenchlorid/Methanol : 95/5) gereinigt und anschließend mit Oxalsäure aus Ethanol/Diethylether kristallisiert.

Ausbeute: 48 %; C₂₂H₂₅NO₂ × C₂H₂O₄ × 0.5 H₂O (M_r 434.2); **Smp.** : 179 °C;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.53 (s, 4H, Xyl-2-H, Xyl-3-H, Xyl-5-H, Xyl-6-H), 7.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 6.96 (br, 1H, N⁺-H), 5.24 (s, 2H, CH₂-O), 4.26 (s, 2H, CH₂-N), 3.08-3.20 (m, 4H, Pyr-2-H, Pyr-5-H), 2.35 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H, Cyp-1-H), 1.85-1.98 (m, 4H, Pyr-3-H, Pyr-4-H), 0.98 (d, *J* = 6.1 Hz, 4H, Cyp-2-H, Cyp-3-H).

IR (KBr) (cm⁻¹) 3431w br, 2930w, 2594w, 1653s, 1600s, 1420s, 1384s, 1230s, 1170s, 989m, 841m, 720m.

MS (70 eV), *m/z* (%) 335 ([M⁺], 18), 174 (100), 146 (5), 104 (46), 70 (13), 45 (16).

CHN: C: ber. 66.38, gef. 66.61; H: ber. 6.45, gef. 6.45; N: ber. 3.22, gef. 3.21.

Cyclopropyl-[4-[4-(piperidin-1-ylmethyl)benzyloxy]phenyl]methanon (23):

Die Synthese erfolgte analog **22** mit Piperidin (0.34 g, 4 mmol).

Ausbeute: 9 %; C₂₃H₂₇NO₂ × C₂H₂O₄ (M_r 439.2); **Smp.** : 194°C;

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.52 (d, *J* = 3.8 Hz, 4H, Xyl-2-H, Xyl-3-H, Xyl-5-H, Xyl-6-H), 7.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 5.24 (s, 2H, CH₂-O), 4.13 (s, 2H, CH₂-N), 2.84-2.89 (m, 5H, Pip-2-H, Pip-6-H, Cyp-1-H), 1.67-1.69 (m, 4H, Pip-3-H, Pip-5-H), 1.45-1.49 (m, 2H, Pip-4-H), 0.99 (d, *J* = 5.8 Hz, 4H, Cyp-2-H, Cyp-3-H).

MS (70 eV), *m/z* (%) 349 ([M⁺], 23), 265 (<1), 188 (100), 153 (8), 104 (43), 98 (15), 84 (20), 69 (10), 42 (7).

CHN: C: ber. 68.33, gef. 68.38; H: ber. 6.61, gef. 6.78; N: ber. 3.19, gef. 3.29.

Cyclopropyl-[4-[4-(4-methylpiperidin-1-ylmethyl)benzyloxy]phenyl]methanon (24):

Die Synthese erfolgte analog **22** mit 4-Methylpiperidin (0.47 mL, 4 mmol).

Ausbeute: 12 %; C₂₄H₂₉NO₂ x C₂H₂O₄ x 0.75 H₂O (M_r 466.7); **Smp.** : 169-170 °C;

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 8.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 6.76 (br, 1H, N⁺-H), 5.32 (s, 2H, CH₂-O), 4.37 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H, CH₂-N), 3.72 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H, Pip-2-H_{aq}, Pip-6-H_{aq}), 3.02-3.11 (m, 2H, Pip-2-H_{ax}, Pip-6-H_{ax}), 2.77-2.87 (m, 1H, Cyp-1-H), 2.06 (d, *J* = 14.4 Hz, 2H, Pip-3-H_{aq}, Pip-5-H_{aq}), 1.72-1.84 (m, 1H-Pip-4-H), 1.52-1.60 (m, 2H, Pip-3-H_{ax}, Pip-5-H_{ax}), 1.42-1.48 (m, 2H, Cyp-2-H_{aq}, Cyp-3-H_{aq}), 1.33-1.37 (m, 2H, Cyp-2-H_{ax}, Cyp-3-H_{ax}), 1.08 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃).

MS (70 eV), *m/z* (%) 363 ([M⁺], 30), 202 (100), 104 (46), 98 (25), 69 (12), 45 (16), 28 (26).

CHN: C: ber. 66.91, gef. 66.85; H: ber. 6.96, gef. 6.83; N: ber. 2.99, gef. 2.96.

Cyclopropyl-[4-[4-(*N,N*-diethylaminomethyl)benzyloxy]phenyl]methanon (25):

Die Synthese erfolgte analog **22** mit Diethylamin (0.41 mL, 4 mmol). Der in der salzsauren Phase auftretende weiße Niederschlag des gebildeten Hydrochlorids wurde abfiltriert und getrocknet.

Ausbeute: 58 %; C₂₂H₂₇NO₂ x HCl (M_r 373.7); **Smp.** : 210 °C;

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 8.11 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.17 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 6.90 (br, 1H, N⁺-H), 5.33 (s, 2H, CH₂-O), 4.43 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H, Xyl-CH₂-N), 3.30-3.49 (m, 4H, (CH₂-CH₂-N)₂), 2.81-2.87 (m, 1H, Cyp-1-H), 1.41-1.52 (m, 8H, (CH₃-CH₂-N)₂, Cyp-2-H_{aq}, Cyp-3-H_{aq}), 1.33-1.37 (m, 2H, Cyp-2-H_{ax}, Cyp-3-H_{ax}).

MS (70 eV), *m/z* (%) 337 ([M⁺], 20), 322 (65), 265 (34), 176 (53), 104 (100), 91 (29).

CHN: C: ber. 70.71, gef. 70.80; H: ber. 7.23, gef. 7.58; N: ber. 3.75, gef. 3.60.

5.1.6 N-Benzylpyrrolidine (28 - 29)

4-(Pyrrolidin-1-ylmethyl)benzoesäuremethylester (26):

4-Formylbenzoesäuremethylester (16.4 g, 100 mmol), Pyrrolidin (8.35 mL, 100 mmol) und Titan(IV)isopropoxid (34.7 mL, 120 mmol) wurden in 100 mL Methanol gelöst und bei Raumtemperatur 4 h gerührt. NaBH₃CN (4.2 g, 67 mmol) wurde portionsweise zugegeben und weitere 12 h gerührt. Nach Zugabe von 20 mL Wasser wurden die entstandenen Anorganika abgesaugt und mehrmals mit Methanol gewaschen. Die Lösung wurde im Vakuum zur Trockne einrotiert und das verbliebene gelbliche Öl mittels Flash-Chromatographie (FM: Ethylacetat/Hexan : 1/1, mit NH₃ gesättigt) gereinigt.

Ausbeute: 56 %; C₁₃H₁₇NO₂ (M_r 219.11)²³³;

¹H NMR (CF₃COOD): δ 8.25 (d, J = 7.5 Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.66 (d, J = 7.5 Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.15 (br, 1H, N⁺-H), 4.58 (d, J = 5.8 Hz, 2H, CH₂-N), 4.12 (s, 3H, CH₃), 3.78-3.87 (m, 2H, Pyr-2-H_{äq}, Pyr-5-H_{äq}), 3.32-3.36 (m, 2H, Pyr-2-H_{ax}, Pyr-5-H_{ax}), 2.30-2.39 (m, 2H, Pyr-3-H_{äq}, Pyr-4-H_{äq}), 2.20-2.29 (m, 2H, Pyr-3-H_{ax}, Pyr-4-H_{ax}).

MS (70 eV), m/z (%) 219 ([M⁺], 49), 188 (9), 149 (40), 121 (13), 91 (17), 84 (100), 70 (83), 42 (64).

4-(Pyrrolidin-1-ylmethyl)phenylmethanol (27):

Verbindung **26** (12.4 g, 56 mmol) und NaBH₄ 1.37 g, 36 mmol) wurden in 100 mL Diglyme gelöst. Dazu wurde langsam eine frisch bereitete Lösung von wasserfreiem AlCl₃ in Diglyme (1.6 g, 12 mmol in 30 mL Diglyme unter Eiskühlung gelöst) unter Eiskühlung zugetropft. Der Ansatz wurde unter Rückfluß für 24 h erhitzt und langsam auf Eis gegossen und filtriert. Die Lösung wurde anschließend bei 80 °C im Vakuum eingedampft. Das resultierende farblose Öl wurde daraufhin mittels Flash-Chromatographie (FM: Ethylacetat/ Hexan/Triethylamin : 1/1/0.02) gereinigt.

Ausbeute: 83 %; C₁₂H₁₇NO (M_r 191.11)²³⁴;

¹H NMR (CDCl₃): 7.26-7.32 (m, 4H, Xyl-2-H, Xyl-3-H, Xyl-5-H, Xyl-6-H), 4.63 (s, 2H, CH₂-O), 3.61 (s, 2H, CH₂-N), 2.49-2.55 (m, 4H, Pyr-2-H, Pyr-5-H), 1.74-1.81 (m, 4H, Pyr-3-H, Pyr-4-H).

MS (70 eV), m/z (%) 191 ([M⁺], 52), 121 (52), 91 (34), 85 (92), 71 (100), 42 (46).

1-[4-[4-(Pyrrolidin-1-ylmethyl)benzyloxy]phenyl]propan-1-on (28):

Verbindung **27** (0.57 g, 3 mmol), Triphenylphosphin (0.78 g, 3 mmol) und 1-(4-Hydroxyphenyl)propanon (0.45 g, 3 mmol) wurden in 15 mL abs. Tetrahydrofuran gelöst. Nachdem der Ansatz 5 min. im Eisbad gekühlt wurde, wurde Azodicarbonsäurediethylester (0.57 mL, 3.2 mmol) langsam zugetropft und unter Argon-Atmosphäre und Lichtausschluß 3

d gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (FM: Ethylacetat/Hexan: 1/1, mit NH_3 gesättigt) gereinigt. Das erhaltene Öl wurde mittels Oxalsäure aus Ethanol/Diethylether kristallisiert.

Ausbeute: 25.6%; $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_2 \times \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \times 0.5 \text{ H}_2\text{O}$ (M_r 417.7); **Smp.** : 164-165 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (CF_3COOD): δ 8.10 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.64 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.52 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.15 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 6.81 (br, 1H, $\text{N}^+\text{-H}$), 5.32 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 4.46 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 3.77 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H, CO-CH_2), 3.29-3.33 (m, 2H, Pyr-2- H_{aq} , Pyr-5- H_{aq}), 3.13-3.19 (m, 2H, Pyr-2- H_{ax} , Pyr-5- H_{ax}), 2.27-2.38 (m, 2H, Pyr-3- H_{aq} , Pyr-4- H_{aq}), 2.19-2.25 (m, 2H, Pyr-3- H_{ax} , Pyr-4- H_{ax}), 1.33 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_3).

MS (70 eV), m/z (%) 323 ($[\text{M}^+]$, 19), 277 (15), 174 (100), 146 (7), 104 (30), 84 (12).

CHN: C: ber. 65.43, gef. 65.66; H: ber. 6.63, gef. 6.45; N: ber. 3.32, gef. 3.13.

1-[2-Methyl-4-[4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)benzyloxy]phenyl]ethanon (29):

Die Synthese erfolgte analog **28** mit 1-(4-Hydroxy-2-methylphenyl)ethanon (0.45 g, 3 mmol). Das gefällte Oxalat wurde aus Isopropanol umkristallisiert. (FM: Ethylacetat, mit NH_3 gesättigt).

Ausbeute: 11.3%; $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_2 \times \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \times 0.25 \text{ H}_2\text{O}$ (M_r 417.7); **Smp.** : 106 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (CF_3COOD): δ 7.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, Phe-5-H), 7.70 (br, 1H, $\text{N}^+\text{-H}$), 7.64 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.52 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 6.99 (d, $J = 9.9$ Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 5.31 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 4.46 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 3.75-3.78 (m, 2H, Pyr-2- H_{aq} , Pyr-5- H_{aq}), 3.28-3.33 (m, 2H, Pyr-2- H_{ax} , Pyr-5- H_{ax}), 2.76 (s, 3H, CO-CH_3), 2.63 (s, 3H, CH_3), 2.28-2.38 (m, 2H, Pyr-3- H_{aq} , Pyr-4- H_{aq}), 2.19-2.25 (m, 2H, Pyr-3- H_{ax} , Pyr-4- H_{ax}).

MS (70 eV), m/z (%) 323 ($[\text{M}^+]$, 12), 232 (4), 174 (100), 104 (28), 84 (20), 70 (24).

CHN: C: ber. 66.14, gef. 66.06; H: ber. 6.58, gef. 6.56; N: ber. 3.35, gef. 3.32.

5.1.7 N-Benzylpiperidine (32 - 63)

4-(Piperidin-1-ylmethyl)benzoesäuremethylester (30):

4-Formylbenzoesäuremethylester (3.2 g, 20 mmol), Piperidin (1.7 g, 20 mmol) und Titan(IV)isopropoxid (7.4 mL, 25 mmol) wurden in 50 mL Methanol gelöst und bei Raumtemperatur 3 h gerührt. NaBH_3CN (0.84 g, 13.4 mmol) wurde zugegeben und weitere 12 h gerührt. Nach Zugabe von Wasser wurden die entstandenen Anorganika abgesaugt und mehrmals mit Methanol gewaschen. Die Lösung wurde im Vakuum zur Trockne

einrotiert und das verbliebene farblose Öl mittels Flash-Chromatographie (FM: Ethylacetat/Hexan : 1/1, mit NH₃ gesättigt) gereinigt.

Ausbeute: 65 %; C₁₄H₁₉NO₂ (M_r 233.0)²³³;

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 3.90 (s, 3H, CH₃), 3.50 (s, 2H, CH₂-N), 2.33-2.39 (m, 4H, Pip-2-H, Pip-6-H), 1.50-1.61 (m, 4H, Pip-3-H, Pip-5-H), 1.38-1.45 (m, 2H, Pip-4-H).

MS (70 eV), *m/z* (%) 233 ([M⁺], 64), 202 (9), 149 (62), 121 (15), 98 (100), 84 (97), 42 (21).

4-(Piperidin-1-ylmethyl)phenylmethanol (31):

Verbindung **30** (30.4 g, 130.5 mmol) und NaBH₄ (3.1 g, 81.6 mmol) wurden in 200 mL Diglyme gelöst. Dazu wurde langsam eine frisch bereitete Lösung von wasserfreiem AlCl₃ in Diglyme (3.6 g, 27.4 mmol in 50 mL Diglyme unter Eiskühlung gelöst) unter Eiskühlung zugetropft. Der Ansatz wurde unter Rückfluß für 24 h erhitzt und langsam auf Eis gegossen und filtriert. Die Lösung wurde anschließend bei 80 °C im Vakuum eingedampft. Das resultierende farblose Öl wurde daraufhin mittels Flash-Chromatographie (FM: Ethylacetat/Hexan/Triethylamin : 1/1/0.02) gereinigt.

Ausbeute: 82 %; C₁₃H₁₉NO (M_r 205.1)²³⁴;

¹H NMR (CF₃COOD): δ 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 7.48 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 6.79 (br, 1H, N⁺-H), 4.92 (s, 2H, CH₂-O), 4.38 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H, CH₂-N), 3.67 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H, Pip-2-H_{aq}, Pip-6-H_{aq}), 3.05 (s, 2H, Pip-2-H_{ax}, Pip-6-H_{ax}), 2.80 (d, *J* = 14.9 Hz, 2H, Pip-3-H_{aq}, Pip-5-H_{aq}), 1.99 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, Pip-4-H_{aq}), 1.82-1.91 (m, 2H, Pip-3-H_{ax}, Pip-5-H_{ax}), 1.54-1.64 (m, 1H, Pip-4-H_{ax}).

MS (70 eV), *m/z* (%) 205 ([M⁺], 27), 188 (26), 121 (100), 98 (77), 84 (64), 42 (15).

1-[4-(4-Phenoxyethyl)benzyl]piperidin (32):

Triphenylphosphin (0.65 g, 2.5 mmol), **43** (0.41 g, 2.5 mmol) und Phenol (0.28 g, 2.5 mmol) wurden in 15 mL abs. Tetrahydrofuran gelöst. Nachdem der Ansatz 5 min. im Eisbad gekühlt wurde, wurde Azodicarbonsäurediethylester (0.48 mL, 2.6 mmol) langsam zugetropft und unter Argon Atmosphäre und Lichtausschluß 3 d gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (FM: Ethylacetat/Hexan: 1/1, mit NH₃ gesättigt) gereinigt. Das erhaltene Öl wurde mittels Oxalsäure aus Ethanol/Diethylether kristallisiert.

Ausbeute: 31 %; C₁₉H₂₃NO x C₂H₂O₄ x 0.25 H₂O (M_r 375.6); **Smp.** : 135 °C;

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 7.64 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.49 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H, Phe-3-H, Phe-4-H, Phe-5-H), 6.79 (br, 1H, N⁺-H), 5.32 (s, 2H, CH₂-O), 4.37 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H, CH₂-N), 3.67 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H, Pip-2-H_{aq}, Pip-6-H_{aq}), 3.00-3.08 (m, 2H, Pip-2-H_{ax}, Pip-6-H_{ax}),

2.09 (d, $J = 14.9$ Hz, 2H, Pip-3-H_{aq}, Pip-5-H_{aq}), 1.99 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H, Pip-4-H_{aq}), 1.81-1.91 (m, 2H, Pip-3-H_{ax}, Pip-5-H_{ax}), 1.54-1.64 (m, 1H, Pip-4-H_{ax}).

MS (70 eV), m/z (%) 281 ([M⁺], 36), 188 (100), 104 (34), 98 (14), 84 (23), 42 (6).

CHN: **C**: ber. 67.16, gef. 67.24; **H**: ber. 6.79, gef. 6.89; **N**: ber. 3.73, gef. 3.77.

1-[4-(4-Fluorphenoxymethyl)benzyl]piperidin (33):

Die Synthese erfolgte analog **32** mit 4-Fluorphenol (0.34 g, 3 mmol). (FM: Ethylacetat, mit NH₃ gesättigt).

Ausbeute: 20%; C₁₉H₂₂FNO x C₂H₂O₄ (M_r 389.2); **Smp.** : 141-142 °C;

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 7.63 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.44 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.00-7.08 (m, 4H, Phe-2-H, Phe-3-H, Phe-5-H, Phe-6-H), 6.81 (br, 1H, N⁺-H), 5.26 (s, 2H, CH₂-O), 4.38 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H, CH₂-N), 3.68 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H, Pip-2-H_{aq}, Pip-6-H_{aq}), 3.00-3.09 (m, 2H, Pip-2-H_{ax}, Pip-6-H_{ax}), 2.09 (d, $J = 15.0$ Hz, 2H, Pip-3-H_{aq}, Pip-5-H_{aq}), 1.99 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, Pip-4-H_{aq}), 1.82-1.92 (m, 2H, Pip-3-H_{ax}, Pip-5-H_{ax}), 1.54-1.64 (m, 1H, Pip-4-H_{ax}).

MS (70 eV), m/z (%) 299 ([M⁺], 25), 215 (2), 188 (100), 104 (32), 98 (11), 45 (10).

CHN: **C**: ber. 64.81, gef. 64.56; **H**: ber. 6.17, gef. 6.23; **N**: ber. 3.60, gef. 3.75.

1-[4-(4-Chlorphenoxymethyl)benzyl]piperidin (34):

Die Synthese erfolgte analog **32** mit 4-Chlorphenol (0.39 g, 3 mmol). Nach Aufreinigung durch Flash-Chromatographie lag die Base als weißer Feststoff vor.

Ausbeute: 60%; C₁₉H₂₂ClNO x C₂H₂O₄ (M_r 405.6); **Smp.** : 165 °C;

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 7.62 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.29 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.01 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 6.80 (br, 1H, N⁺-H), 5.26 (s, 2H, CH₂-O), 4.37 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H, CH₂-N), 3.69 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H, Pip-2-H_{aq}, Pip-6-H_{aq}), 3.00-3.08 (m, 2H, Pip-2-H_{ax}, Pip-6-H_{ax}), 2.09 (d, $J = 14.9$ Hz, 2H, Pip-3-H_{aq}, Pip-5-H_{aq}), 1.99 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H, Pip-4-H_{aq}), 1.81-1.91 (m, 2H, Pip-3-H_{ax}, Pip-5-H_{ax}), 1.54-1.64 (m, 1H, Pip-4-H_{ax}).

MS (70 eV), m/z (%) 315 ([M⁺], 14), 188 (100), 104 (32), 98 (10), 84 (12).

CHN: **C**: ber. 62.18, gef. 62.05; **H**: ber. 5.92, gef. 6.03; **N**: ber. 3.45, gef. 3.45.

1-[4-(4-Chlor-3-fluorphenoxymethyl)benzyl]piperidin (35):

Die Synthese erfolgte analog **32** mit 4-Chlor-3-fluorphenol (0.36 g, 2.5 mmol).

Ausbeute: 54.8 %; C₁₉H₂₁ClFNO x C₂H₂O₄ (M_r 423.6); **Smp.** : 151-153 °C;

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 7.62 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.33 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H, Phe-5-H), 6.80-6.88 (m, 3H, Phe-2-H, Phe-6-H, N⁺-H), 5.22 (s, 2H, CH₂-O), 4.37 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H, CH₂-N), 3.69 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H, Pip-2-H_{aq},

Pip-6-H_{äq}), 3.00-3.08 (m, 2H, Pip-2-H_{ax}, Pip-6-H_{ax}), 2.09 (d, $J = 14.9$ Hz, 2H, Pip-3-H_{äq}, Pip-5-H_{äq}), 1.99 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, Pip-4-H_{äq}), 1.82-1.92 (m, 2H, Pip-3-H_{ax}, Pip-5-H_{ax}), 1.57-1.64 (m, 1H, Pip-4-H_{ax}).

MS (70 eV), m/z (%) 333 ([M⁺], 18), 188 (100), 104 (38), 98 (18), 84 (19), 45 (11).

CHN: C: ber. 59.54, gef. 59.43; H: ber. 5.43, gef. 5.79; N: ber. 3.31, gef. 3.15.

1-[4-(3,4-Dichlorphenoxy)methyl]benzyl]piperidin (36):

Die Synthese erfolgte analog **32** mit 3,4-Dichlorphenol (0.49 g, 3 mmol).

Ausbeute: 52.3 %; C₁₉H₂₁Cl₂NO x C₂H₂O₄ x 0.25 H₂O (M_r 444.6); **Smp.** : 121 °C;

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 7.62 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, Phe-5-H), 7.15 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, Phe-6-H), 6.92 (dd, $J_1 = 2.7$ Hz, $J_2 = 6.1$ Hz, 2H, Phe-2-H, N⁺-H), 5.21 (s, 2H, CH₂-O), 4.38 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H, CH₂-N), 3.69 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H, Pip-2-H_{äq}, Pip-6-H_{äq}), 3.00-3.08 (m, 2H, Pip-2-H_{ax}, Pip-6-H_{ax}), 2.09 (d, $J = 14.8$ Hz, 2H, Pip-3-H_{äq}, Pip-5-H_{äq}), 1.99 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, Pip-4-H_{äq}), 1.82-1.92 (m, 2H, Pip-3-H_{ax}, Pip-5-H_{ax}), 1.54-1.64 (m, 1H, Pip-4-H_{ax}).

MS (70 eV), m/z (%) 349 ([M⁺], 15), 188 (100), 104 (31), 84 (17), 45 (11).

CHN: C: ber. 56.73, gef. 56.59; H: ber. 5.29, gef. 5.29; N: ber. 3.15, gef. 2.81.

1-[4-(4-Chlor-3-methylphenoxy)methyl]benzyl]piperidin (37):

Die Synthese erfolgte analog **32** mit 4-Chlor-3-methylphenol (0.43 g, 3 mmol).

Ausbeute: 27 %; C₂₀H₂₄ClNO x C₂H₂O₄ (M_r 419.6); **Smp.** : 113 °C;

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 7.63 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.28 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, Phe-5-H), 6.99 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, Phe-6-H), 6.85 (dd, $J_1 = 2.8$ Hz, $J_2 = 5.9$ Hz, 2H, Phe-2-H, N⁺-H), 5.26 (s, 2H, CH₂-O), 4.37 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H, CH₂-N), 3.69 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H, Pip-2-H_{äq}, Pip-6-H_{äq}), 3.00-3.08 (m, 2H, Pip-2-H_{ax}, Pip-6-H_{ax}), 2.37 (s, 3H, CH₃), 2.09 (d, $J = 14.9$ Hz, 2H, Pip-3-H_{äq}, Pip-5-H_{äq}), 1.99 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, Pip-4-H_{äq}), 1.82-1.92 (m, 2H, Pip-3-H_{ax}, Pip-5-H_{ax}), 1.57-1.64 (m, 1H, Pip-4-H_{ax}).

MS (70 eV), m/z (%) 329 ([M⁺], 15), 188 (100), 104 (23), 84 (8), 45 (3).

CHN: C: ber. 62.97, gef. 62.85; H: ber. 6.20, gef. 6.25; N: ber. 3.34, gef. 3.21.

1-[4-(4-Bromphenoxy)methyl]benzyl]piperidin (38):

Die Synthese erfolgte analog **32** mit 4-Bromphenol (0.52 g, 3 mmol).

Ausbeute: 42%; C₁₉H₂₂BrNO x C₂H₂O₄ (M_r 450.1); **Smp.** : 178 °C;

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 7.62 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.44 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 6.81 (br, 1H, N⁺-H), 5.26 (s, 2H, CH₂-O), 4.37 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H, CH₂-N), 3.69 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H, Pip-2-H_{äq}, Pip-6-H_{äq}), 3.00-3.08 (m, 2H, Pip-2-H_{ax}, Pip-6-H_{ax}), 2.09 (d, $J =$

15.0 Hz, 2H, Pip-3-H_{aq}, Pip-5-H_{aq}), 1.99 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H, Pip-4-H_{aq}), 1.82-1.92 (m, 2H, Pip-3-H_{ax}, Pip-5-H_{ax}), 1.54-1.64 (m, 1H, Pip-4-H_{ax}).

MS (70 eV), m/z (%) 359 ($[M^+]$, 7), 188 (100), 104 (35), 98 (12), 84 (15), 45 (13).

CHN: **C**: ber. 56.04, gef. 55.93; **H**: ber. 5.33, gef. 5.27; **N**: ber. 3.11, gef. 3.08.

1-[4-(4-Iodphenoxy)methyl]benzyl]piperidin (**39**):

Die Synthese erfolgte analog **32** mit 4-Iodphenol (0.78 g, 3 mmol).

Ausbeute: 10%; C₁₉H₂₂BrNO x C₂H₂O₄ x 0.25 H₂O (M_r 501.6); **Smp.** : 176-177 °C;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7.60 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.49 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H, Xyl-2-H, Xyl-3-H, Xyl-5-H, Xyl-6-H), 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 5.11 (s, 2H, CH₂-O), 4.11 (s, 2H, CH₂-N), 2.85-3.05 (m, 4H, Pip-2-H, Pip-6-H), 1.65-1.68 (m, 4H, Pip-3-H, Pip-5-H), 1.46-1.54 (m, 2H, Pip-4-H).

MS (70 eV), m/z (%) 407 ($[M^+]$, 19), 319 (9), 188 (100), 157 (15), 104 (30), 98 (10), 84 (12).

CHN: **C**: ber. 50.29, gef. 50.03; **H**: ber. 4.88, gef. 4.67; **N**: ber. 2.79, gef. 2.97.

1-[4-(4-Trifluormethylphenoxy)methyl]benzyl]piperidin (**40**):

Die Synthese erfolgte analog **32** mit 4-(Trifluormethyl)phenol (0.49 g, 3 mmol).

Ausbeute: 19%; C₂₀H₂₂F₃NO x C₂H₂O₄ x 0.25 H₂O (M_r 443.6); **Smp.** : 139 °C;

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 7.60-7.65 (m, 4H, Phe-3-H, Phe-5-H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.50 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.14, $J = 8.3$ Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 6.81 (br, 1H, N⁺-H), 5.29 (s, 2H, CH₂-O), 4.37 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H, CH₂-N), 3.69 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H, Pip-2-H_{aq}, Pip-6-H_{aq}), 3.00-3.08 (m, 2H, Pip-2-H_{ax}, Pip-6-H_{ax}), 2.09 (d, $J = 14.4$ Hz, 2H, Pip-3-H_{aq}, Pip-5-H_{aq}), 1.99 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, Pip-4-H_{aq}), 1.86-1.92 (m, 2H, Pip-3-H_{ax}, Pip-5-H_{ax}), 1.57-1.64 (m, 1H, Pip-4-H_{ax}).

MS (70 eV), m/z (%) 349 ($[M^+]$, 65), 265 (11), 188 (91), 104 (83), 98 (69), 84 (100), 45 (41).

CHN: **C**: ber. 59.56, gef. 59.28; **H**: ber. 5.52, gef. 5.31; **N**: ber. 3.16, gef. 3.24.

1-[4-(4-Tolyloxymethyl)benzyl]piperidin (**41**):

Die Synthese erfolgte analog **32** mit 4-Methylphenol (0.32 g, 3 mmol).

Ausbeute: 43%; C₂₀H₂₅NO x C₂H₂O₄ (M_r 385.2); **Smp.** : 166-169 °C;

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 7.64 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 6.99 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 6.80 (br, 1H, N⁺-H), 5.29 (s, 2H, CH₂-O), 4.37 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H, CH₂-N), 3.67 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H, Pip-2-H_{aq}, Pip-6-H_{aq}), 3.00-3.08 (m, 2H, Pip-2-H_{ax}, Pip-6-H_{ax}), 2.32 (s, 3H, CH₃), 2.09 (d, $J = 15.0$ Hz, 2H, Pip-3-H_{aq}, Pip-5-H_{aq}), 1.99 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, Pip-4-H_{aq}), 1.82-1.92 (m, 2H, Pip-3-H_{ax}, Pip-5-H_{ax}), 1.55-1.64 (m, 1H, Pip-4-H_{ax}).

IR (KBr) (cm^{-1}) 3424m br, 2941m, 2637m, 2542m, 1612s br, 1510s, 1404m, 1237s, 1111m, 1035m, 942w, 821s, 721m.

MS (70 eV), m/z (%) 295 ($[\text{M}^+]$, 25), 211 (2), 188 (100), 104 (26), 84 (11).

CHN: C: ber. 68.60, gef. 68.33; H: ber. 7.00, gef. 7.22; N: ber. 3.63, gef. 3.59.

1-[4-(3,4-Dimethylphenoxy)methyl]benzyl]piperidin (42):

Die Synthese erfolgte analog **32** mit 3,4-Dimethylphenol (0.37 g, 3 mmol).

Ausbeute: 41.6 %; $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO} \times \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ (M_r 399.2); Smp. : 147-148 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.48 (s, 4H, Xyl-2-H, Xyl-3-H, Xyl-5-H, Xyl-6-H), 7.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Phe-5-H), 6.82 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, Phe-6-H), 6.71 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, Phe-2-H), 5.06 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 4.13 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 2.74-2.82 (m, 4H, Pip-2-H, Pip-6-H), 2.17 (s, 3H, *para*- CH_3), 2.13 (s, 3H, *meta*- CH_3), 1.67-1.69 (m, 4H, Pip-3-H, Pip-5-H), 1.45-1.57 (m, 2H, Pip-4-H).

MS (70 eV), m/z (%) 309 ($[\text{M}^+]$, 23), 225 (1), 154 (1), 108 (100), 104 (19), 84 (7).

CHN: C: ber. 60.20, gef. 60.09; H: ber. 7.27, gef. 7.32; N: ber. 3.51, gef. 3.36.

1-[4-(3-Tolylloxymethyl)benzyl]piperidin (43):

Die Synthese erfolgte analog **32** mit 3-Methylphenol (0.32 g, 3 mmol).

Ausbeute: 51 %; $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO} \times \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ (M_r 385,17); Smp. : 147 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (CF_3COOD): δ 7.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.23 (s, 1H, Phe-2-H), 6.81-6.96 (m, 4H, Phe-4-H, Phe-5-H, Phe-6-H), 5.30 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 4.38 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 3.69 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H, Pip-2- H_{aq} , Pip-6- H_{aq}), 3.00-3.08 (m, 2H, Pip-2- H_{ax} , Pip-6- H_{ax}), 2.36 (s, 3H, CH_3), 2.09 (d, $J = 14.9$ Hz, 2H, Pip-3- H_{aq} , Pip-5- H_{aq}), 1.99 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, Pip-4- H_{aq}), 1.82-1.92 (m, 2H, Pip-3- H_{ax} , Pip-5- H_{ax}), 1.54-1.64 (m, 1H, Pip-4- H_{ax}).

MS (70 eV), m/z (%) 295 ($[\text{M}^+]$, 31), 211 (3), 188 (100), 147 (2), 104 (35), 84 (19).

CHN: C: ber. 68,60, gef. 68,62; H: ber. 7,01, gef. 7,09; N: ber. 3,63, gef. 3,77.

1-[4-(4-Ethylphenoxy)methyl]benzyl]piperidin (44):

Die Synthese erfolgte analog **32** mit 4-Ethylphenol (0.37 g, 3 mmol).

Ausbeute: 20%; $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO} \times \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ (M_r 399.2); Smp. : 136 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (CF_3COOD): δ 7.64 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 6.80 (br, 1H, $\text{N}^+\text{-H}$), 5.30 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 4.37 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 3.67 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H, Pip-2- H_{aq} , Pip-6- H_{aq}), 3.00-3.08 (m, 2H, Pip-2- H_{ax} , Pip-6- H_{ax}), 2.61-2.67 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H, Phe- CH_2), 2.09 (d, $J = 15.0$ Hz, 2H, Pip-3- H_{aq} , Pip-5- H_{aq}), 1.99 (d, $J = 14.0$

Hz, 1H, Pip-4-H_{aq}), 1.81-1.91 (m, 2H, Pip-3-H_{ax}, Pip-5-H_{ax}), 1.55-1.64 (m, 1H, Pip-4-H_{ax}), 1.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH₃).

MS (70 eV), m/z (%) 309 ([M⁺], 19), 225 (<1), 188 (100), 104 (22), 98 (6), 84 (10), 45 (25).

CHN: **C**: ber. 69.19, gef. 69.28; **H**: ber. 7.26, gef. 7.28; **N**: ber. 3.51, gef. 3.61.

1-[4-(4-Propylphenoxy)methyl]benzyl]piperidin (45):

Die Synthese erfolgte analog **32** mit 4-Propylphenol (0.41 g, 3 mmol).

Ausbeute: 26.6 %; C₂₂H₂₉NO x C₂H₂O₄ (M_r 413.2); **Smp.** : 143 °C;

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 7.62 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 6.79 (br, 1H, N⁺-H), 5.30 (s, 2H, CH₂-O), 4.37 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H, CH₂-N), 3.69 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H, Pip-2-H_{aq}, Pip-6-H_{aq}), 3.00-3.08 (m, 2H, Pip-2-H_{ax}, Pip-6-H_{ax}), 2.59 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, Phe-CH₂), 2.09 (d, $J = 14.8$ Hz, 2H, Pip-3-H_{aq}, Pip-5-H_{aq}), 1.99 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, Pip-4-H_{aq}), 1.82-1.92 (m, 2H, Pip-3-H_{ax}, Pip-5-H_{ax}), 1.54-1.70 (m, 3H, Pip-4-H_{ax}, CH₂-CH₃), 0.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH₃).

MS (70 eV), m/z (%) 323 ([M⁺], 19), 254 (12), 188 (100), 119 (41), 104 (21), 91 (19), 84 (9).

CHN: **C**: ber. 69.76, gef. 69.74; **H**: ber. 7.50, gef. 7.72; **N**: ber. 3.39, gef. 3.37.

1-[4-(Indan-5-yl-oxymethyl)benzyl]piperidin (46):

Die Synthese erfolgte analog **32** mit 5-Indanol (0.4 g, 3 mmol).

Ausbeute: 16.3 %; C₂₂H₂₇NO x C₂H₂O₄ (M_r 411.2); **Smp.** : 154-155 °C;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7.48 (s, 4H, Xyl-2-H, Xyl-3-H, Xyl-5-H, Xyl-6-H), 7.10 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, Ind-6-H), 6.88 (s, 1H, Ind-2-H), 6.75 (dd, $J_1 = 2.3$ Hz, $J_2 = 5.8$ Hz, 1H, Ind-7-H), 5.07 (s, 2H, CH₂-O), 4.14 (s, 2H, CH₂-N), 3.05-2.90 (m, 4H, Ind-3-H, Ind-5-H), 2.74-2.82 (m, 4H, Pip-2-H, Pip-6-H), 1.95-2.03 (m, 2H, Ind-4-H), 1.64-1.72 (m, 4H, Pip-3-H, Pip-5-H), 1.44-1.54 (m, 2H, Pip-4-H).

MS (70 eV), m/z (%) 321 ([M⁺], 25), 188 (100), 104 (17), 98 (3), 84 (6), 45 (7).

CHN: **C**: ber. 70.01, gef. 70.03; **H**: ber. 7.05, gef. 7.15; **N**: ber. 3.40, gef. 3.37.

1-[4-(4-Isopropylphenoxy)methyl]benzyl]piperidin (47):

Die Synthese erfolgte analog **32** mit 4-Isopropylphenol (0.41 g, 3 mmol).

Ausbeute: 13.6 %; C₂₂H₂₉NO x C₂H₂O₄ (M_r 413.2); **Smp.** : 136-137 °C;

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 7.64 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.49 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.26 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 6.82 (br, 1H, N⁺-H), 5.30 (s, 2H, CH₂-O), 4.37 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H, CH₂-N), 3.67 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H, Pip-2-H_{aq}, Pip-6-H_{aq}), 3.04 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H, Pip-2-H_{ax}, Pip-6-H_{ax}), 2.88-2.94 (m, 1H, Phe-CH), 2.09 (d, $J = 14.4$ Hz, 2H, Pip-3-H_{aq}, Pip-5-H_{aq}), 1.99 (d, $J = 12.8$

Hz, 1H, Pip-4-H_{aq}), 1.87 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H, Pip-3-H_{ax}, Pip-5-H_{ax}), 1.59 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H, Pip-4-H_{ax}), 1.26 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H, CH-(CH₃)₂).

MS (70 eV), m/z (%) 323 ([M⁺], 17), 188 (100), 153 (5), 104 (12), 98 (4), 84 (8), 45 (4).

CHN: **C**: ber. 69.76, gef. 69.80; **H**: ber. 7.50, gef. 7.35; **N**: ber. 3.39, gef. 3.34.

1-[4-(4-Butylphenoxy)methyl]benzyl]piperidin (48):

Die Synthese erfolgte analog **32** mit 4-Butylphenol (0.45 g, 3 mmol).

Ausbeute: 46 %; C₂₃H₃₁NO x C₂H₂O₄ x 0.5 H₂O (M_r 436.2); **Smp.** : 131 °C;

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 7.64 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.49 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.20 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.01 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 6.81 (br, 1H, N⁺-H), 5.30 (s, 2H, CH₂-O), 4.37 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H, CH₂-N), 3.68 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H, Pip-2-H_{aq}, Pip-6-H_{aq}), 3.00-3.08 (m, 2H, Pip-2-H_{ax}, Pip-6-H_{ax}), 2.62 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, Phe-CH₂), 2.09 (d, $J = 14.5$ Hz, 2H, Pip-3-H_{aq}, Pip-5-H_{aq}), 1.99 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H, Pip-4-H_{aq}), 1.82-1.91 (m, 2H, Pip-3-H_{ax}, Pip-5-H_{ax}), 1.58-1.63 (m, 3H, Pip-4-H_{ax}, Phe-CH₂-CH₂), 1.36-1.41 (m, 2H, CH₂-CH₃), 0.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH₃).

MS (70 eV), m/z (%) 337 ([M⁺], 20), 188 (100), 146 (4), 118 (8), 104 (13), 84 (8).

CHN: **C**: ber. 68.83, gef. 68.64; **H**: ber. 7.79, gef. 7.48; **N**: ber. 3.21, gef. 3.15.

1-[4-(5,6,7,8-Tetrahydronaphthalen-2-yloxy)methyl]benzyl]piperidin (49):

Die Synthese erfolgte analog **32** mit 5,6,7,8-Tetrahydro-2-naphthol (0.45 g, 3 mmol).

Ausbeute: 46 %; C₂₃H₂₉NO x C₂H₂O₄ (M_r 425.2); **Smp.** : 166-167 °C;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7.47 (s, 4H, Xyl-2-H, Xyl-3-H, Xyl-5-H, Xyl-6-H), 6.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, THN-7-H), 6.73 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, THN-2-H), 6.70 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, THN-8-H), 5.06 (s, 2H, CH₂-O), 4.13 (s, 2H, CH₂-N), 2.73-2.83 (m, 4H, Pip-2-H, Pip-6-H), 2.64-2.67 (m, 2H, THN-6-H), 2.57-2.64 (m, 2H, THN-3-H), 1.58-1.75 (m, 8H, Pip-3-H, Pip-5-H, THN-4-H, THN-5-H), 1.44-1.55 (m, 2H, Pip-4-H).

MS (70 eV), m/z (%) 335 ([M⁺], 4), 188 (100), 147 (2), 104 (14), 84 (7).

CHN: **C**: ber. 70.61, gef. 70.43; **H**: ber. 7.29, gef. 7.04; **N**: ber. 3.29, gef. 3.18.

1-[4-(4-Pentylphenoxy)methyl]benzyl]piperidin (50):

Die Synthese erfolgte analog **32** mit 4-Pentylphenol (0.49 g, 3 mmol).

Ausbeute: 43 %; C₂₄H₃₃NO x C₂H₂O₄ x 0.5 H₂O (M_r 450.2); **Smp.** : 125 °C;

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 7.64 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 6.80 (br, 1H, N⁺-H), 5.29 (s, 2H, CH₂-O), 4.37 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H, CH₂-N), 3.67 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H, Pip-2-H_{aq}, Pip-6-H_{aq}), 3.00-3.08 (m, 2H, Pip-2-H_{ax}, Pip-6-H_{ax}), 2.62 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, Phe-CH₂), 2.09 (d, $J = 14.8$ Hz, 2H, Pip-3-H_{aq}, Pip-5-H_{aq}), 1.99 (d, $J = 13.5$ Hz,

1H, Pip-4-H_{aq}), 1.82-1.92 (m, 2H, Pip-3-H_{ax}, Pip-5-H_{ax}), 1.54-1.68 (m, 3H, Pip-4-H_{ax}, Phe-CH₂-CH₂), 1.34-1.41 (m, 4H, (CH₂)₂-CH₃), 0.95 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃).

MS (70 eV), *m/z* (%) 351 ([M⁺], 15), 188 (100), 146 (5), 104 (16), 84 (7), 45 (3).

CHN: C: ber. 69.36, gef. 69.41; H: ber. 7.89, gef. 7.68; N: ber. 3.11, gef. 3.15.

1-[4-(4-Cyclopentylphenoxy)methyl]benzyl]piperidin (51):

Die Synthese erfolgte analog **32** mit 4-Cyclopentylphenol (0.4 g, 2.5 mmol).

Ausbeute: 32 %; C₂₄H₃₁NO x C₂H₂O₄ (M_r 439.2); **Smp.** : 159-160 °C;

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 7.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.02 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 6.79 (br, 1H, N⁺-H), 5.29 (s, 2H, CH₂-O), 4.37 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H, CH₂-N), 3.67 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H, Pip-2-H_{aq}, Pip-6-H_{aq}), 2.99-3.08 (m, 3H, Pip-2-H_{ax}, Pip-6-H_{ax}, Cpent-1-H), 2.03-2.19 (m, 4H, Pip-3-H_{aq}, Pip-5-H_{aq}, Cpent-2-H, Cpent-5-H), 1.99 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, Pip-4-H_{aq}), 1.78-1.92 (m, 4H, Pip-3-H_{ax}, Pip-5-H_{ax}, Cpent-2-H, Cpent-5-H), 1.66-1.78 (m, 2H, Cpent-3-H, Cpent-4-H), 1.49-1.62 (m, 3H, Pip-4-H_{ax}, Cpent-3-H, Cpent-4-H).

MS (70 eV), *m/z* (%) 349 ([M⁺], 16), 188 (100), 104 (17), 98 (4), 91 (5), 84 (8), 45 (8).

CHN: C: ber. 71.10, gef. 71.10; H: ber. 7.51, gef. 7.64; N: ber. 3.19, gef. 3.10.

1-[4-(4-Benzylphenoxy)methyl]benzyl]piperidin (52):

Die Synthese erfolgte analog **32** mit 4-Benzylphenol (0.46 g, 2.5 mmol)

Ausbeute: 26 %; C₂₆H₂₉NO x C₂H₂O₄ x 0.75 H₂O (M_r 474.7); **Smp.** : 116-117 °C;

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 7.63 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.48 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.28 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, Benz-2-H, Benz-6-H), 7.17-7.23 (m, 5H, Benz-3-H, Benz-4-H, Benz-5-H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 6.81 (br, 1H, N⁺-H), 5.28 (s, 2H, CH₂-O), 4.36 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H, CH₂-N), 3.66 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H, Pip-2-H_{aq}, Pip-6-H_{aq}), 2.97-3.06 (m, 2H, Pip-2-H_{ax}, Pip-6-H_{ax}), 2.07 (d, *J* = 14.4 Hz, 2H, Pip-3-H_{aq}, Pip-5-H_{aq}), 1.99 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, Pip-4-H_{aq}), 1.81-1.91 (m, 2H, Pip-3-H_{ax}, Pip-5-H_{ax}), 1.52-1.62 (m, 1H, Pip-4-H_{ax}).

MS (70 eV), *m/z* (%) 371 ([M⁺], 24), 188 (100), 155 (2), 104 (20), 91 (6), 84 (8), 45 (8).

CHN: C: ber. 70.84, gef. 70.82; H: ber. 6.85, gef. 6.53; N: ber. 2.95, gef. 3.03.

4-Phenethylphenol (53a):

4-Styrylphenol (1 g, 5 mmol) wurde in 50 mL abs. Ethanol gelöst und bei Raumtemperatur mit Wasserstoff bei 1 bar und mit 0.1 g Pt/C (10 %) als Katalysator 12 h hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und die Lösung im Vakuum zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie (FM: Ethylacetat/Hexan : 1/3) gereinigt.

Ausbeute: 100 %; C₁₄H₁₄O (M_r 198.13); **Smp.** : 82 °C;²³⁵

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.15-7.20 (m, 3H, Phe-2-H, Phe-4-H, Phe-6-H), 7.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Phenol-3-H, Phenol-5-H), 6.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Phenol-2-H, Phenol-6-H), 2.82-2.89 (m, 4H, CH₂-CH₂).

MS (70 eV), *m/z* (%) 198 ([M⁺], 16), 107 (100), 104 (11), 91 (27), 77 (7).

1-[4-(4-Phenethylphenoxy)methyl]benzyl]piperidin (53):

Die Synthese erfolgte analog **32** mit **53a** (0.49 g, 2.5 mmol)

Ausbeute: 29 %; C₂₇H₃₁NO x C₂H₂O₄ (M_r 475.2); **Smp.** : 170-171 °C;

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 7.63 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.49 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.25 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.14 (m, 5H, Phe-3-H, Phe-4-H, Phe-6-H, Phenol-3-H, Phenol-5-H), 6.99 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Phenol-2-H, Phenol-6-H), 6.81 (br, 1H, N⁺-H), 5.29 (s, 2H, CH₂-O), 4.37 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H, CH₂-N), 3.67 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H, Pip-2-H_{aq}, Pip-6-H_{aq}), 2.99-3.08 (m, 2H, Pip-2-H_{ax}, Pip-6-H_{ax}), 2.92 (s, 4H, CH₂-CH₂), 2.09 (d, *J* = 14.8 Hz, 2H, Pip-3-H_{aq}, Pip-5-H_{aq}), 1.99 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, Pip-4-H_{aq}), 1.81-1.91 (m, 2H, Pip-3-H_{ax}, Pip-5-H_{ax}), 1.57-1.63 (m, 1H, Pip-4-H_{ax}).

MS (70 eV), *m/z* (%) 385 ([M⁺], 20), 188 (100), 146 (3), 104 (17), 91 (13), 84 (8), 45 (6).

CHN: C: ber. 73.29, gef. 73.29; H: ber. 6.94, gef. 7.04; N: ber. 2.94, gef. 2.94.

E 1-[4-(4-Styrylphenoxy)methyl]benzyl]piperidin (54):

Die Synthese erfolgte analog **32** mit *trans*-4-Styrylphenol (0.49 g, 2.5 mmol). Nach Aufreinigung durch Flash-Chromatographie lag die Base als weißer Feststoff vor.

Ausbeute: 50.8 %; C₂₇H₂₉NO x C₂H₂O₄ (M_r 473.2); **Smp.** : 193 °C;

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 7.58 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Styr-2-H, Styr-6-H), 7.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Styr-3-H, Styr-5-H), 7.44 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.15-7.21 (m, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 6.98-7.10 (m, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 6.85-6.91 (m, 3H, CH=CH, Styr-4-H), 6.82 (br, 1H, N⁺-H), 5.29 (s, 2H, CH₂-O), 4.36 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H, CH₂-N), 3.66 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H, Pip-2-H_{aq}, Pip-6-H_{aq}), 2.98-3.06 (m, 2H, Pip-2-H_{ax}, Pip-6-H_{ax}), 2.08 (d, *J* = 14.8 Hz, 2H, Pip-3-H_{aq}, Pip-5-H_{aq}), 1.99 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, Pip-4-H_{aq}), 1.81-1.91 (m, 2H, Pip-3-H_{ax}, Pip-5-H_{ax}), 1.57-1.63 (m, 1H, Pip-4-H_{ax}).

MS (70 eV), *m/z* (%) 383 ([M⁺], 16), 188 (100), 165 (3), 104 (16), 91 (4), 84 (3), 45 (7).

CHN: C: ber. 73.60, gef. 73.26; H: ber. 6.55, gef. 6.72; N: ber. 2.96, gef. 2.78.

1-[4-(4-Methoxyphenoxy)methyl]benzyl]piperidin (55):

Die Synthese erfolgte analog **32** mit Verbindung **31** (0.51 g, 2.5 mmol) und 4-Methoxyphenol (0.31 g, 2.5 mmol).

Ausbeute: 39.9 %; C₂₀H₂₄NO₂ x C₂H₂O₄ (M_r 400.1); **Smp.** : 144-145 °C;

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 7.63 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.50 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.09 (d, *J* = 7.3 Hz, 4H, Phe-2-H, Phe-3-H, Phe-5-H, Phe-6-H), 6.83 (br, 1H, N⁺-H), 5.27 (s, 2H, CH₂-O), 4.38 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H, CH₂-N), 4.05 (s, 3H, CH₃-O), 3.68 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H, Pip-2-H_{äq}, Pip-6-H_{äq}), 3.00-3.08 (m, 2H, Pip-2-H_{ax}, Pip-6-H_{ax}), 2.09 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H, Pip-3-H_{äq}, Pip-5-H_{äq}), 1.99 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, Pip-4-H_{äq}), 1.82-1.92 (m, 2H, Pip-3-H_{ax}, Pip-5-H_{ax}), 1.57-1.64 (m, 1H, Pip-4-H_{ax}).

MS (70 eV), *m/z* (%) 311 ([M⁺], 14), 188 (100), 104 (17), 98 (7), 84 (4).

CHN: C: ber. 65.86, gef. 65.61; H: ber. 6.73, gef. 6.68; N: ber. 3.49, gef. 3.40.

1-[4-(4-Propoxyphenoxy)methyl]benzyl]piperidin (56):

Die Synthese erfolgte analog **32** mit 4-Propoxyphenol (0.38 g, 2.5 mmol).

Ausbeute: 47.6 %; C₂₂H₂₉NO₂ x C₂H₂O₄ x 0.25 H₂O (M_r 429.2); **Smp.** : 145-146 °C;

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 7.63 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.09 (s, 4H, Phe-2-H, Phe-3-H, Phe-5-H, Phe-6-H), 6.81 (br, 1H, N⁺-H), 5.27 (s, 2H, Xyl-CH₂-O), 4.38 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H, CH₂-N), 4.21 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂-O), 3.68 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H, Pip-2-H_{äq}, Pip-6-H_{äq}), 3.00-3.08 (m, 2H, Pip-2-H_{ax}, Pip-6-H_{ax}), 2.09 (d, *J* = 14.7 Hz, 2H, Pip-3-H_{äq}, Pip-5-H_{äq}), 1.99 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, Pip-4-H_{äq}), 1.79-1.95 (m, 4H, Pip-3-H_{ax}, Pip-5-H_{ax}, CH₂-CH₃), 1.54-1.64 (m, 1H, Pip-4-H_{ax}), 1.08 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃).

MS (70 eV), *m/z* (%) 339 ([M⁺], 13), 188 (100), 104 (18), 98 (4), 84 (3).

CHN: C: ber. 66.46, gef. 66.20; H: ber. 7.26, gef. 7.52; N: ber. 3.23, gef. 2.98.

1-[4-(4-Phenoxyphenoxy)methyl]benzyl]piperidin (57):

Die Synthese erfolgte analog **32** mit 4-Phenoxyphenol (0.46 g, 2.5 mmol). Nach Aufreinigung durch Flash-Chromatographie lag die Base als weißer Feststoff vor.

Ausbeute: 49.6 %; C₂₅H₂₇NO₂ x C₂H₂O₄ x 0.25 H₂O (M_r 467.7); **Smp.** : 151 °C;

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.36 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.17 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, Phe-4-H), 7.07-7.13 (m, 4H, Phe-2-H, Phe-6-H, HCh-2-H, HCh-6-H), 7.04 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, HCh-3-H, HCh-5-H), 6.81 (br, 1H, N⁺-H), 5.29 (s, 2H, CH₂-O), 4.39 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H, CH₂-N), 3.69 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H, Pip-2-H_{äq}, Pip-6-H_{äq}), 3.00-3.08 (m, 2H, Pip-2-H_{ax}, Pip-6-H_{ax}), 2.09 (d, *J* = 15.1 Hz, 2H, Pip-3-H_{äq}, Pip-5-H_{äq}), 1.99 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, Pip-4-H_{äq}), 1.82-1.92 (m, 2H, Pip-3-H_{ax}, Pip-5-H_{ax}), 1.54-1.64 (m, 1H, Pip-4-H_{ax}).

MS (70 eV), *m/z* (%) 373 ([M⁺], 15), 188 (100), 104 (47), 84 (17), 77 (15).

CHN: C: ber. 69.33, gef. 69.30; H: ber. 6.31, gef. 6.18; N: ber. 2.99, gef. 3.02.

1-[4-(4-Benzyloxyphenoxy)methyl]benzyl]piperidin (58):

Die Synthese erfolgte analog **65** mit 4-Benzyloxyphenol (0.5 g, 2.5 mmol). Nach Aufreinigung durch Flash-Chromatographie lag die Base als weißer Feststoff vor.

Ausbeute: 35 %; $C_{26}H_{29}NO_2 \times C_2H_2O_4 \times 0.25 H_2O$ (M_r 481.7); **Smp.** : 159-160 °C;

1H -NMR (CF_3COOD): δ 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.38-7.42 (m, 5H, Benz-2-H, Benz-3-H, Benz-4-H, Benz-5-H, Benz-6-H), 7.08 (d, J = 11.0 Hz, 4H, Phe-2-H, Phe-3-H, Phe-5-H, Phe-6-H), 6.81 (br, 1H, N^+ -H), 5.25 (s, 2H, CH_2 -O), 5.22 (s, 2H, CH_2 -O), 4.37 (d, J = 5.2 Hz, 2H, CH_2 -N), 3.69 (d, J = 11.9 Hz, 2H, Pip-2- H_{aq} , Pip-6- H_{aq}), 3.00-3.08 (m, 2H, Pip-2- H_{ax} , Pip-6- H_{ax}), 2.09 (d, J = 14.9 Hz, 2H, Pip-3- H_{aq} , Pip-5- H_{aq}), 1.99 (d, J = 13.9 Hz, 1H, Pip-4- H_{aq}), 1.81-1.91 (m, 2H, Pip-3- H_{ax} , Pip-5- H_{ax}), 1.54-1.64 (m, 1H, Pip-4- H_{ax}).

MS (70 eV), m/z (%) 387 ($[M^+]$, 13), 188 (100), 104 (18), 91 (24), 84 (4), 45 (7).

CHN: C: ber. 69.81, gef. 69.69; H: ber. 6.54, gef. 6.42; N: ber. 2.91, gef. 2.87.

1-[4-(4-Imidazol-1-ylphenoxy)methyl]benzyl]piperidin (59):

Die Synthese erfolgte analog **32** mit 4-(Imidazol-1-yl)phenol (0.4 g, 2.5 mmol). (FM: Ethylacetat, mit NH_3 gesättigt).

Ausbeute: 37%; $C_{22}H_{25}N_3O \times 2C_2H_2O_4 \times 0.5 H_2O$ (M_r 536.17); **Smp.** : 155-156 °C;

1H -NMR (CF_3COOD): δ 8.84 (s, 1H, Im-2-H), 7.68 (s, 1H, Im-5-H), 7.63-7.66 (m, 3H, Xyl-2-H, Xyl-6-H, Im-4-H), 7.51-7.54 (m, 4H, Xyl-3-H, Xyl-5-H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 6.79 (br, 1H, N^+ -H), 5.31 (s, 2H, CH_2 -O), 4.38 (d, J = 4.6 Hz, 2H, CH_2 -N), 3.71 (d, J = 12.0 Hz, 2H, Pip-2- H_{aq} , Pip-6- H_{aq}), 3.02-3.10 (m, 2H, Pip-2- H_{ax} , Pip-6- H_{ax}), 2.09 (d, J = 14.8 Hz, 2H, Pip-3- H_{aq} , Pip-5- H_{aq}), 2.02 (d, J = 13.8 Hz, 1H, Pip-4- H_{aq}), 1.83-1.93 (m, 2H, Pip-3- H_{ax} , Pip-5- H_{ax}), 1.59-1.65 (m, 1H, Pip-4- H_{ax}).

MS (70 eV), m/z (%) 347 ($[M^+]$, 9), 264 (57), 188 (100), 160 (32), 104 (46), 84 (22).

CHN: C: ber. 58.24, gef. 58.24; H: ber. 5.50, gef. 5.54; N: ber. 7.83, gef. 7.81.

4-(Piperidin-1-ylmethyl)phenol (60a):

4-Hydroxybenzaldehyd (3.66 g, 30 mmol), Piperidin (3 mL, 30 mmol) und Titan(IV)isopropoxid (11.2 mL, 37.5 mmol) wurden in abs. Ethanol gelöst und bei Raumtemperatur 4 h gerührt. $NaBH_3CN$ (1.26 g, 20 mmol) wurde zugegeben und weitere 12 h gerührt. Nach Zugabe von Wasser wurde abfiltriert und die Lösung im Vakuum zur Trockne eingedampft. Das Produkt wurde als orangenes Öl aus dem Rückstand durch Reinigung mittels Flash-Chromatographie (FM: Ethylacetat/Hexan/Triethylamin : 1/1/0.02) erhalten.

Ausbeute: 67.5 %; $C_{12}H_{17}NO$ (M_r 191.11); **Smp.** : 139 °C (134);²³⁶

1H -NMR (CF_3COOD): δ 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H) 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 6.66 (br, 1H, N^+ -H), 4.30 (d, J = 4.9 Hz, 2H, CH_2 -N), 3.67 (d, J = 12.0 Hz,

2H, Pip-2-H_{aq}, Pip-6-H_{aq}), 2.97-3.05 (m, 2H, Pip-2-H_{ax}, Pip-6-H_{ax}), 2.09 (d, $J = 15.1$ Hz, 2H, Pip-3-H_{aq}, Pip-5-H_{aq}), 1.99 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, Pip-4-H_{aq}), 1.80-1.90 (m, 2H, Pip-3-H_{ax}, Pip-5-H_{ax}), 1.54-1.63 (m, 1H, Pip-4-H_{ax}).

MS (70 eV), m/z (%) 191 ([M⁺], 7), 107 (15), 98 (32), 84 (100), 77 (16).

1-[4-(Piperidin-1-ylmethyl)phenoxy]benzyl]piperidin (60):

Die Synthese erfolgte analog **32** mit **60a** (0.48 g, 2.5 mmol). (FM: Ethylacetat/Hexan/Triethylamin : 1/1/0.02).

Ausbeute: 20 %, C₂₃H₃₄N₂O x 2C₂H₂O₄ (M_r 558.2), **Smp.** 198-199 °C;

¹H-NMR (CF₃COOD) δ 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.41 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.17 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 6.75 (br, 2H, N⁺-H), 5.28 (s, 2H, CH₂-O), 4.38 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H, CH₂-N), 4.31 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H, Ph-CH₂-N), 3.60-3.75 (m, 4H, Pip-2-H_{aq}, Pip-6-H_{aq}), 2.97-3.09 (m, 4H, Pip-2-H_{ax}, Pip-6-H_{ax}), 2.09 (d, $J = 14.7$ Hz, 4H, Pip-3-H_{aq}, Pip-5-H_{aq}), 1.99 (d, $J = 13.8$ Hz, 2H, Pip-4-H_{aq}), 1.84-1.94 (m, 4H, Pip-3-H_{ax}, Pip-5-H_{ax}), 1.54-1.64 (m, 2H, Pip-4-H_{ax});

MS (70 eV), m/z (%) 378 ([M⁺], 12), 295 (49), 188 (100), 104 (36), 98 (18), 84 (18), 45 (66).

CHN: C: ber. 62.40, gef. 62.12; H: ber. 6.81, gef. 6.85; N: ber. 5.02, gef. 4.95.

4-(Phenylaminomethyl)phenol (61a):

Anilin (2.79 g, 30 mmol), 4-Hydroxybenzaldehyd (3.66 g, 30 mmol) und Titan(IV)isopropoxid (11.16 mL, 37.5 mmol) wurden in Ethanol gelöst und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von NaBH₃CN (1.26 g, 20 mmol) wurden weitere 12 h gerührt. Wasser wurde zugegeben, der Ansatz filtriert und anschließend die Lösung im Vakuum zur Trockne einrotiert. Reinigung mittels Flash-Chromatographie (FM: Ethylacetat/Hexan : 1/3) ergibt ein gelbes Öl.

Ausbeute: 23 %; C₁₃H₁₃NO (M_r 199.3)²⁰¹;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.12-7.17 (m, 4H, Phenol-3-H, Phenol-5-H, Phe-3-H, Phe-5-H), 6.67-6.72 (m, 3H, Phenol-2-H, Phenol-6-H, Phe-4-H), 6.61 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 4.18 (s, 2H, CH₂-N).

MS (70 eV), m/z (%) 199 ([M⁺], 3), 107 (28), 93 (100), 66 (32), 43 (15).

Phenyl-[4-[4-(piperidin-1-ylmethyl)benzyloxy]benzyl]amin (61):

Die Synthese erfolgte analog **32** mit **61a** (0.5 g, 2.5 mmol)

Ausbeute: 19.2 %; C₂₅H₃₀N₂O x 2C₂H₂O₄ x 0.5 H₂O (M_r 563.2); **Smp.** : 136 °C;

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 7.62 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.54-7.60 (m, 3H, Anil-3-H, Anil-4-H, Anil-5-H), 7.50 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.38 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, Anil-2-H, Anil-6-H), 7.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Phe-

2-H, Phe-6-H), 6.82 (br, 1H, N⁺-H), 5.27 (s, 2H, CH₂-O), 4.70 (s, 2H, Phe-CH₂-N), 4.38 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H, CH₂-N), 3.71 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H, Pip-2-H_{aq}, Pip-6-H_{aq}), 3.00-3.08 (m, 2H, Pip-2-H_{ax}, Pip-6-H_{ax}), 2.09 (d, *J* = 14.5 Hz, 2H, Pip-3-H_{aq}, Pip-5-H_{aq}), 1.99 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H, Pip-4-H_{aq}), 1.88-1.93 (m, 2H, Pip-3-H_{ax}, Pip-5-H_{ax}), 1.48-1.62 (m, 1H, Pip-4-H_{ax}).

MS (70 eV), *m/z* (%) 386 ([M⁺], 10), 293 (3), 188 (100), 146 (6), 104 (28), 84 (18), 45 (32).

CHN: C: ber. 62.64, gef. 62.47; H: ber. 6.08, gef. 6.15; N: ber. 4.87, gef. 4.59.

4-(5-Nitropyridin-2-ylamino)phenol (62a):

Eine Lösung von 4-Aminophenol (1.2 g, 11 mmol), 2-Chlor-5-nitropyridin (1.59 g, 10 mmol), einer Spatelspitze Kaliumiodid als Katalysator sowie 1 ml 2N HCl in 20 ml Ethanol wurde 12 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (FM: Ethylacetat/Petrolether : 3/7) gereinigt.

Ausbeute: 55 %; C₁₁H₉N₃O₃ (M_r 231.2); **Smp.** : 212-213 °C;²³⁷

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.88* (s, 1H, NH), 9.32* (s, 1H, OH), 8.95 (s, 1H, Prd-6-H), 8.20 (d, *J* = 9.4 Hz 1H, Prd-4-H), 7.40 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H) 6.75 (m, 3H, Prd-3-H, Phe-3-H, Phe-5-H).

MS (70 eV), *m/z* (%) 231 ([M⁺], 2), 158 (64), 112 (100), 109 (20), 100 (20), 76 (56), 62 (8), 50 (62), 30 (30).

(5-Nitropyridin-2-yl)-[4-(4-piperidin-1-ylmethylbenzyloxy)phenyl]amin (62):

Die Synthese erfolgte analog **32** mit **62a** (0.54 g, 2.5 mmol).

Ausbeute: 39 %; C₁₈H₂₆N₄O₃ x C₂H₂O₄ (M_r 508.2); **Smp.** : 192-194 °C;

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 8.87 (s, 1H, Prd-6-H), 8.67 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, Prd-4-H), 7.70-7.81 (m, 1H, Prd-3-H), 7.65 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.52 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 7.26 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 6.81 (br, 1H, N⁺-H), 5.29 (s, 2H, CH₂-O), 4.39 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H, CH₂-N), 3.71 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H, Pip-2-H_{aq}, Pip-6-H_{aq}), 3.02-3.10 (m, 2H, Pip-2-H_{ax}, Pip-6-H_{ax}), 2.09 (d, *J* = 14.9 Hz, 2H, Pip-3-H_{aq}, Pip-5-H_{aq}), 1.99 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, Pip-4-H_{aq}), 1.83-1.93 (m, 2H, Pip-3-H_{ax}, Pip-5-H_{ax}), 1.56-1.65 (m, 1H, Pip-4-H_{ax}).

MS (70 eV), *m/z* (%) 418 ([M⁺], 0.5), 385 (8), 277 (87), 188 (100), 152 (8), 104 (13), 77 (22), 45 (19).

Cyclopentyl-[4-[4-(piperidin-1-ylmethyl)benzyloxy]phenyl]methanon (63):

Die Synthese erfolgte analog **32** mit Cyclopentyl-(4-hydroxyphenyl)methanon²⁰⁶.

Ausbeute: 40 %; C₂₅H₃₁NO₂ x C₂H₂O₄ (M_r 467.2); **Smp.** : 144-145 °C;

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 8.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.64(d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 6.82 (br, 1H, N⁺-H), 5.31 (s, 2H, CH₂-O), 4.37 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H, CH₂-N), 3.90 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H, CO-CH), 3.69 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H, Pip-2-H_{äq}, Pip-6-H_{äq}), 3.01-3.09 (m, 2H, Pip-2-H_{ax}, Pip-6-H_{ax}), 2.09 (d, *J* = 9.5 Hz, 4H, Cpent-2-H, Cpent-5-H), 1.79-2.01(m, 9H, Pip-3-H, Pip-5-H, Cpent-3-H, Cpent-4-H, Pip-4-H_{äq}), 1.54-1.64 (m, 1H, Pip-4-H_{ax}).

MS (70 eV), *m/z* (%) 377 ([M⁺], 11), 277 (99), 188 (100), 121 (62), 104 (62), 98 (16), 84 (30).

CHN: C: ber. 69.41, gef. 69.34; **H:** ber. 7.06, gef. 7.21; **N:** ber. 2.99, gef. 2.99.

5.1.8 *meta*-Substituierte *N*-Benzylpiperidine (64 - 65)

3-(Piperidin-1-ylmethyl)phenylmethanol (64a):

1,3-Benzendicarbaldehyd (3g, 22 mmol) wurde in abs. Ethanol gelöst und nach Zugabe von Titan(IV)isopropoxid (2.6 mL, 9 mmol) und Piperidin (1mL, 9 mmol) 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit NaBH₄ (0.84 g, 22 mmol) versetzt und weitere 8 h gerührt. Nach Zugabe von Wasser und Rühren über Nacht wurde der Ansatz filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Das resultierende Öl wurde mittels Flash-Chromatographie (FM: Ethylacetat/Hexan/Triethylamin : 1/1/0.02) nochmals gereinigt.

Ausbeute: 46 %; C₁₃H₁₉NO (M_r 205.12);²³⁴

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 7.65 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, Xyl-5-H), 7.56-7.59 (m, 2H, Xyl-4-H, Xyl-6-H), 7.51 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, Xyl-2-H), 5.51 (s, 2H, CH₂-O), 4.38 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H, CH₂-N), 3.69 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H, Pip-2-H_{äq}, Pip-6-H_{äq}), 2.99-3.09 (m, 2H, Pip-2-H_{ax}, Pip-6-H_{ax}), 2.09 (d, *J* = 14.8 Hz, 2H, Pip-3-H_{äq}, Pip-5-H_{äq}), 1.99 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, Pip-4-H_{äq}), 1.82-1.92 (m, 2H, Pip-3-H_{ax}, Pip-5-H_{ax}), 1.55-1.65 (m, 1H, Pip-4-H_{ax}).

MS (70 eV), *m/z* (%) 205 ([M⁺], 45), 188 (6), 121 (55), 98 (69), 84 (100).

1-[3-(4-Tolyloxymethyl)benzyl]piperidin (64):

Verbindung **64a** (0.51 g, 2.5 mmol), 4-Methylphenol (0.27 g, 2.5 mmol) und Triphenylphosphin (0.65 g, 2.5 mmol) wurden in 20 mL abs. Tetrahydrofuran unter Argon-Begasung gelöst. Nach 5 min. Kühlen im Eisbad wurde Azodicarbonsäurediethylester (0.48 mL, 3 mmol) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 3 d bei RT unter Argonatmosphäre und Lichtausschluß gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum erfolgte die Reinigung mittels Flash-Chromatographie (FM: Ethylacetat/Hexan/Triethylamin : 1/1/0.02). Das Produkt wurde anschließend mittels Oxalsäure aus Ethanol/Diethylether kristallisiert.

Ausbeute: 34 %; C₂₀H₂₅NO x C₂H₂O₄ (M_r 385.17); **Smp.** : 175 °C;

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 7.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Xyl-5-H), 7.56-7.59 (m, 2H, Xyl-4-H, Xyl-6-H), 7.44 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, Xyl-2-H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 6.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 6.75 (br, 1H, N⁺-H), 5.31 (s, 2H, CH₂-O), 4.36 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H, CH₂-N), 3.61 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H, Pip-2-H_{äq}, Pip-6-H_{äq}), 2.92-3.01 (m, 2H, Pip-2-H_{ax}, Pip-6-H_{ax}), 2.31 (s, 3H, CH₃), 1.96-2.07 (m, 3H, Pip-3-H_{äq}, Pip-4-H_{äq}, Pip-5-H_{äq}), 1.79-1.90 (m, 2H, Pip-3-H_{ax}, Pip-5-H_{ax}), 1.51-1.60 (m, 1H, Pip-4-H_{ax}).

MS (70 eV), *m/z* (%) 295 ([M⁺], 42), 211 (1), 188 (41), 104 (100), 84 (44).

CHN: C: ber. 68.60, gef. 68.47; H: ber. 7.01, gef. 6.91; N: ber. 3.63, gef. 3.85.

1-[3-(4-Chlorphenoxy)methyl]benzyl]piperidin (65):

Die Synthese erfolgte analog **64** mit **64a** (0.41 g, 2 mmol), 4-Chlorphenol (0.26 g, 2 mmol), Triphenylphosphin (0.52 g, 2 mmol) und Azodicarbonsäurediethylester (0.38 mL, 2.4 mmol).

Ausbeute: 60 %; C₁₉H₂₂ClNO x C₂H₂O₄ (M_r 405.61); **Smp.** : 163 °C;

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 7.65 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, Xyl-4-H), 7.59 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, Xyl-5-H), 7.54 (s, 1H, Xyl-2-H), 7.45 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, Xyl-6-H), 7.30 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.00 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 6.79 (br, 1H, N⁺-H), 5.29 (s, 2H, CH₂-O), 4.37 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H, CH₂-N), 3.61 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H, Pip-2-H_{äq}, Pip-6-H_{äq}), 2.92-3.01 (m, 2H, Pip-2-H_{ax}, Pip-6-H_{ax}), 2.07 (d, *J* = 14.9 Hz, 2H, Pip-3-H_{äq}, Pip-5-H_{äq}), 1.98 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, Pip-4-H_{äq}), 1.80-1.90 (m, 2H, Pip-3-H_{ax}, Pip-5-H_{ax}), 1.51-1.61 (m, 1H, Pip-4-H_{ax}).

MS (70 eV), *m/z* (%) 315 ([M⁺], 34), 188 (55), 105 (100), 98 (41), 84 (50), 45 (14).

CHN: C: ber. 62.18, gef. 62.17; H: ber. 5.92, gef. 5.81; N: ber. 3.45, gef. 3.43.

5.1.9 *ortho*-Substituierte *N*-Benzylpiperidine (66 - 67)

2-(Piperidin-1-ylmethyl)phenylmethanol (66a):

1,2-Benzendicarbaldehyd (3 g, 22 mmol) wurde in abs. Ethanol gelöst und nach Zugabe von Titan(IV)isopropoxid (2.6 mL, 9 mmol) und Piperidin (1 mL, 9 mmol) 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit NaBH₄ (0.84 g, 22 mmol) versetzt und weitere 8 h gerührt. Nach Zugabe von Wasser und Rühren über Nacht wurde der Ansatz filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Das resultierende Öl wurde mittels Flash-Chromatographie (FM: Ethylacetat/Hexan/Triethylamin : 1/1/0.02) nochmals gereinigt und kristallisierte danach aus.

Ausbeute: 41 %; C₁₃H₁₉O (M_r 205.12); **Smp.** : 72-73 °C;²³⁴

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 7.51-7.60 (m, 3H, Xyl-3-H, Xyl-4-H, Xyl-5-H), 7.49 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, Xyl-6-H), 5.02 (s, 2H, CH₂-O), 4.3 (d, *J* = 3.5, 2H, CH₂-N), 3.64 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H, Pip-2-H_{äq}, Pip-6-H_{äq}), 3.01-3.07 (m, 2H, Pip-2-H_{ax}, Pip-6-H_{ax}), 2.10 (d, *J* = 14.8 Hz, 2H, Pip-3-H_{äq},

Pip-5-H_{aq}), 1.98 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, Pip-4-H_{aq}), 1.73-1.80 (m, 2H, Pip-3-H_{ax}, Pip-5-H_{ax}), 1.57-1.64 (m, 1H, Pip-4-H_{ax}).

MS (70 eV), m/z (%) 205 ([M⁺], 16), 120 (52), 91 (35), 86 (100), 77 (15).

1-[2-(4-Tolyloxymethyl)benzyl]piperidin (66):

Verbindung **66a** (0.41 g, 2 mmol), 4-Methylphenol (0.22 g, 2 mmol) und Triphenylphosphin (0.52 g, 2 mmol) wurden in 20 mL abs. Tetrahydrofuran unter Argon-Begasung gelöst. Nach 5 min. Kühlen im Eisbad wurde Azodicarbonsäurediethylester (0.38 mL, 2.4 mmol) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 3 d bei Raumtemperatur unter Argonatmosphäre und Lichtausschluß gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum erfolgte die Reinigung mittels Flash-Chromatographie (FM: Ethylacetat/Hexan/Triethylamin : 1/1/0.02). Das Produkt wurde anschließend mittels Oxalsäure aus Ethanol/Diethylether kristallisiert.

Ausbeute: 7 %; C₂₀H₂₅NO x C₂H₂O₄ x 0.25 H₂O (M_r 389.67); **Smp.** : 155 °C;

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 7.59-7.65 (m, 3H, Xyl-3-H, Xyl-4-H, Xyl-5-H), 7.52 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, Xyl-6-H), 7.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.01 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 6.79 (br, 1H, N⁺-H), 5.30 (s, 2H, CH₂-O), 4.44 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H, CH₂-N), 3.58 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H, Pip-2-H_{aq}, Pip-6-H_{aq}), 3.01-3.10 (m, 2H, Pip-2-H_{ax}, Pip-6-H_{ax}), 2.36 (s, 3H, CH₃), 2.07 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H, Pip-3-H_{aq}, Pip-5-H_{aq}), 1.98 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H, Pip-4-H_{aq}), 1.55-1.70 (m, 3H, Pip-3-H_{ax}, Pip-4-H_{ax}, Pip-5-H_{ax}).

MS (70 eV), m/z (%) 295 ([M⁺], 34), 210 (92), 195 (88), 192 (30), 188 (26), 181 (14), 118 (12), 105 (100), 98 (12), 91 (11), 84 (11), 77 (14), 45 (23).

CHN: C: ber. 67.81, gef. 67.99; H: ber. 7.06, gef. 6.75; N: ber. 3.59, gef. 3.55.

2-(4-Chlorphenoxy)methylbenzylchlorid (67a):

1,2-Bis (Chlormethyl)benzen (5.28 g, 20 mmol) und 4-Chlorphenol (0.65 g, 5 mmol) wurden in 150 mL Ethanol unter Erwärmen gelöst und K₂CO₃ (1.38 g, 10 mmol) zugegeben. Der Ansatz wurde unter Rückfluß 12 h gerührt, der Niederschlag abgesaugt und im Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie (FM: Methylenchlorid/Petrolether 2/8) gereinigt und ergibt ein klares farbloses Öl.

Ausbeute: 32 %; C₁₄H₁₂Cl₂O (M_r 311.48);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.39-7.44 (m, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.32-7.35 (m, 2H, Xyl-4-H, Xyl-6-H), 7.25 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 6.93 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 5.17 (s, 2H, CH₂-O), 4.59 (s, 2H, CH₂-Cl).

MS (70 eV), m/z (%) 310 ([M⁺], 5), 231 (4), 183 (61), 104 (100), 78 (20), 63 (7).

1-[2-(4-Chlorphenoxy)methyl]benzyl]piperidin (67):

Verbindung **67a** (0.5 g, 1.6 mmol), Piperidin (0.26 mL, 3 mmol) und KOH (0.2 g, 3 mmol) wurden in 20 mL Ethanol gelöst und unter Rückfluß 12 h gerührt. Anschließend wurde die Lösung abgesaugt und zur Trockne im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie (FM: Methylenchlorid/Petrolether : 3/7) gereinigt. Der resultierende weiße Feststoff wurde in Ethanol gelöst und mit Oxalsäure kristallisiert.

Ausbeute: 96 %; $C_{19}H_{22}ClNO \times C_2H_2O_4$ (M_r 405.61); **Smp.** : 177-178 °C;

1H -NMR (CF_3COOD): δ 7.60-7.68 (m, 3H, Xyl-3-H, Xyl-4-H, Xyl-5-H), 7.54 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, Xyl-6-H), 7.41 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.28 (br, 1H, N^+ -H), 7.07 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 5.32 (s, 2H, CH_2 -O), 4.47 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H, CH_2 -N), 3.61 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H, Pip-2- H_{aq} , Pip-6- H_{aq}), 3.05-3.14 (m, 2H, Pip-2- H_{ax} , Pip-6- H_{ax}), 2.10 (d, $J = 15.0$ Hz, 2H, Pip-3- H_{aq} , Pip-5- H_{aq}), 1.99 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H, Pip-4- H_{aq}), 1.61-1.71 (m, 3H, Pip-3- H_{ax} , Pip-4- H_{ax} , Pip-5- H_{ax}).

MS (70 eV), m/z (%) 315 ($[M^+]$, 15), 231 (31), 212 (13), 195 (100), 188 (14), 118 (15), 104 (71), 98 (11), 84 (12), 45 (27).

CHN: C: ber. 62.18, gef. 62.01; H: ber. 5.92, gef. 5.92; N: ber. 3.45, gef. 3.33.

5.1.10 Austausch der Etherfunktion durch andere funktionelle Gruppen

5.1.10.1 Inverse Ether (68 - 69)

1-[4-(4-Methylbenzyloxy)benzyl]piperidin (68):

Verbindung **60a** (0.57 g, 3 mmol), 1-Brommethyl-4-methylbenzen (0.74 g, 4 mmol) und 3 KOH-Rotuli wurden in 30 mL Ethanol gelöst und unter Rückfluß 48 h erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum zur Trockne einrotiert und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (FM: Ethylacetat, Triethylamin : 99/1) gereinigt. Das resultierende orangenfarbene Öl wurde mittels Oxalsäure aus Ethanol/Diethylether kristallisiert.

Ausbeute: 17 %; $C_{20}H_{25}NO \times C_2H_2O_4 \times 0.25 H_2O$ (M_r 389.67); **Smp.** : 149 °C;

1H -NMR (CF_3COOD): δ 7.38 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Benz-2-H, Benz-6-H), 7.32 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 7.24 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.11 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Benz-3-H, Benz-5-H), 6.69 (br, 1H, N^+ -H), 5.44 (s, 2H, CH_2 -O), 4.30 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H, CH_2 -N), 3.67 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H, Pip-2- H_{aq} , Pip-6- H_{aq}), 2.96-3.08 (m, 2H, Pip-2- H_{ax} , Pip-6- H_{ax}), 2.37 (s, 3H, CH_3), 2.09 (d, $J = 14.6$ Hz, 2H, Pip-3- H_{aq} , Pip-5- H_{aq}), 1.99 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, Pip-4- H_{aq}), 1.81-1.91 (m, 2H, Pip-3- H_{ax} , Pip-5- H_{ax}), 1.47-1.53 (m, 1H, Pip-4- H_{ax}).

MS (70 eV), m/z (%) 295 ($[M^+]$, 12), 188 (23), 105 (100), 98 (27), 84 (51), 45 (12).

CHN: C: ber. 67.81, gef. 67.67; H: ber. 7.06, gef. 6.77; N: ber. 3.59, gef. 3.54.

1-[4-(4-Chlorbenzyloxy)benzyl]piperidin (69):

Die Synthese erfolgte analog **65** mit **60a** (0.57 g, 3 mmol), Triphenylphosphin (0.78 g, 3 mmol) und 4-Chlorphenylmethanol (0.43 g, 3 mmol).

Ausbeute: 16 %; C₁₉H₂₂ClNO x C₂H₂O₄ x 0.25 H₂O (M_r 410.11); **Smp.** : 137 °C;

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 7.34-7.44 (m, 6H, Benz-2-H, Benz-3-H, Benz-5-H, Benz-6-H, Phe-3-H, Phe-5-H) 7.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 6.68 (br, 1H, N⁺-H), 5.21 (s, 2H, CH₂-O), 4.30 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H, CH₂-N), 3.67 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H, Pip-2-H_{äq}, Pip-6-H_{äq}), 2.95-3.03 (m, 2H, Pip-2-H_{ax}, Pip-6-H_{ax}), 2.08 (d, *J* = 14.3 Hz, 2H, Pip-3-H_{äq}, Pip-5-H_{äq}), 1.99 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, Pip-4-H_{äq}), 1.80-1.90 (m, 2H, Pip-3-H_{ax}, Pip-5-H_{ax}), 1.53-1.62 (m, 1H, Pip-4-H_{ax}).

MS (70 eV), *m/z* (%) 315 ([M⁺], 10), 231 (9), 125 (100), 98 (21), 84 (45).

CHN: C: ber. 61.46, gef. 61.39; H: ber. 5.97, gef. 5.82; N: ber. 3.41, gef. 3.33.

5.1.10.2 Thioether (70 - 71)

1-(4-Chlormethylbenzyl)piperidin (70a):

Verbindung **31** (2 g, 9.7 mmol) wurde in 20 mL abs. Tetrahydrofuran gelöst und unter Eiskühlung Thionylchlorid (1.49 mL, 20 mmol), in 5 mL abs. Tetrahydrofuran gelöst, langsam zugetropft und der Ansatz 3 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurden 5 mL Ethanol und 10 mL Diethylether zugegeben und der beim Zutropfen entstandene weiße Feststoff abgesaugt.

Ausbeute: 81 %; C₁₃H₁₈ClN (M_r 223.58); **Smp.** : 196-197 °C (Hydrochlorid);

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 7.55 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.48 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.15 (br, 1H, N⁺-H), 4.60 (s, 2H, CH₂-Cl), 4.36 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H, CH₂-N), 3.69 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H, Pip-2-H_{äq}, Pip-6-H_{äq}), 3.01-3.09 (m, 2H, Pip-2-H_{ax}, Pip-6-H_{ax}), 2.07 (d, *J* = 14.8 Hz, 2H, Pip-3-H_{äq}, Pip-5-H_{äq}), 1.88-2.02 (m, 3H, Pip-3-H_{ax}, Pip-4-H_{äq}, Pip-5-H_{ax}), 1.55-1.62 (m, 1H, Pip-4-H_{ax}).

MS (70 eV), *m/z* (%) 223 ([M⁺], 53), 188 (10), 139 (44), 104 (24), 98 (90), 84 (100), 77 (10).

1-[4-(4-Tolylsulfanylmethyl)benzyl]piperidin (70):

Verbindung **70a** (0.52 g, 2 mmol) und 4-Methylbenzenthiole (0.37 g, 3 mmol) wurden in Ethanol gelöst, K₂CO₃ (0.69 g, 5 mmol) zugegeben und unter Rückfluß 12 h erhitzt. Der Ansatz wurde zur Trockne im Vakuum einrotiert und mittels Flash-Chromatographie (FM: Ethylacetat/Hexan: 1/1 → Ethylacetat/Hexan/Triethylamin : 1/1/0.02) gereinigt. Das erhaltene

Produkt wurde an der Ölpumpe getrocknet und aus Ethanol/Diethylether mit Oxalsäure kristallisiert.

Ausbeute: 35 %; $C_{20}H_{25}NS \times C_2H_2O_4 \times 0.25 H_2O$ (M_r 405.81); **Smp.** : 143 °C;

1H -NMR (CF_3COOD): δ 7.37 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.33 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 7.26 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 6.79 (br, 1H, N^+ -H), 4.31 (s, 2H, CH_2 -S), 4.16 (s, 2H, CH_2 -N), 3.63 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H, Pip-2- H_{aq} , Pip-6- H_{aq}), 2.96-3.05 (m, 2H, Pip-2- H_{ax} , Pip-6- H_{ax}), 2.34 (s, 3H, CH_3), 2.09 (d, $J = 14.6$ Hz, 2H, Pip-3- H_{aq} , Pip-5- H_{aq}), 1.99 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, Pip-4- H_{aq}), 1.80-1.90 (m, 2H, Pip-3- H_{ax} , Pip-5- H_{ax}), 1.53-1.63 (m, 1H, Pip-4- H_{ax}).

MS (70 eV), m/z (%) 311 ($[M^+]$, 53), 188 (100), 155 (9), 105 (30), 104 (64), 98 (32), 84 (64), 45 (19).

CHN: **C**: ber. 65.11, gef. 65.21; **H**: ber. 6.77, gef. 6.65; **N**: ber. 3.45, gef. 3.48.

1-[4-(4-Chlorphenylsulfanylmethyl)benzyl]piperidin (71):

Die Synthese erfolgte analog **70** mit 4-Chlorphenol (0.43 g, 3 mmol).

Ausbeute: 11 %; $C_{19}H_{22}ClNS \times C_2H_2O_4$ (M_r 421.69); **Smp.** : 128-129 °C;

1H -NMR (CF_3COOD): δ 7.39 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.33 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 7.22-7.28 (m, 4H, Xyl-2-H, Xyl-3-H, Xyl-5-H, Xyl-6-H), 6.76 (br, 1H, N^+ -H), 4.31 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H, CH_2 -N), 4.15 (s, 2H, CH_2 -S), 3.63 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H, Pip-2- H_{aq} , Pip-6- H_{aq}), 2.95-3.03 (m, 2H, Pip-2- H_{ax} , Pip-6- H_{ax}), 2.09 (d, $J = 14.9$ Hz, 2H, Pip-3- H_{aq} , Pip-5- H_{aq}), 1.99 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, Pip-4- H_{aq}), 1.81-1.91 (m, 2H, Pip-3- H_{ax} , Pip-5- H_{ax}), 1.53-1.63 (m, 1H, Pip-4- H_{ax}).

MS (70 eV), m/z (%) 331 ($[M^+]$, 45), 272 (11), 188 (100), 104 (83), 98 (60), 84 (87).

CHN: **C**: ber. 59,81, gef. 59,44; **H**: ber. 5,69, gef. 5,82; **N**: ber. 3,32, gef. 3,14.

5.1.10.3 Amine (72 - 73)

4-(Piperidin-1-ylmethyl)benzaldehyd (72a):

4-(Diethoxymethyl)benzaldehyd (20 mL, 96 mmol), Piperidin (8.2 mL, 96 mmol) und Titan(IV)isopropoxid (35.7 mL, 120 mmol) wurden in 30 mL abs. Ethanol gelöst und bei Raumtemperatur 12 h gerührt. Anschließend wurde $NaBH_4$ zugegeben und weitere 12 h gerührt. Anschließend wurden 50 mL Wasser zugegeben und die ausgefallenen Anorganika abfiltriert. Eine abschließende Reinigung mittels Flash-Chromatographie (FM: Ethylacetat/Hexan/ Triethylamin : 1/1/0.02) ergab ein rötliches Öl.

Ausbeute: 87 %; $C_{13}H_{17}NO$ (M_r 203.12);

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 10.12 (s, 1H, CHO), 8.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 8.0 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 3.99 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, CH₂-N), 3.85 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, CH₂-N), 3.41 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H, Pip-2-H_{aq}), 3.30 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H, Pip-6-H_{aq}), 2.15-2.25 (m, 2H, Pip-2-H_{ax}, Pip-6-H_{ax}), 1.92-2.09 (m, 5H, Pip-3-H, Pip-4-H_{aq}, Pip-5-H), 1.60-1.79 (m, 1H, Pip-4-H_{ax}).

MS (70 eV), *m/z* (%) 203 ([M⁺], 83), 119 (69), 98 (100), 91 (75), 84 (73), 42 (35).

4-(4-Piperidin-1-ylmethylbenzyl)tolylamin (72):

Verbindung **72a** (2.03 g, 10 mmol) wurde in 60 mL abs. Ethanol gelöst, 4-Tolylamin (1.07 g, 10 mmol) und Titan(IV)isopropoxid (3 mL, 12 mmol) hinzugegeben und die Lösung 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde NaBH₄ (0.37 g, 10 mmol) zugegeben und weitere 12 h gerührt. Die Lösung wurde mit 20 mL Wasser versetzt und anschließend die entstandenen Anorganika abgesaugt. Anschließend wurde aus der verbleibenden rötlichen Lösung das Ethanol im Vakuum entfernt und mit Ethylacetat ausgeschüttelt (3 × 50 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie (FM: Ethylacetat/Triethylamin : 1/0.02) gereinigt und das erhaltene Produkt mit Oxalsäure aus Ethanol/Diethylether kristallisiert und in Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 3.6 %; C₂₀H₂₅N₂ × 1.5 C₂H₂O₄ × 0.25 H₂O (M_r 433.67); **Smp.** : 154-156 °C;

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 7.54-7.62 (m, 4H, Xyl-2-H, Xyl-3-H, Xyl-5-H, Xyl-6-H), 7.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 7.01 (br, 1H, N⁺-H), 4.77 (s, 2H, Phe-N-CH₂), 4.41 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H, CH₂-N), 3.67 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H, Pip-2-H_{aq}, Pip-6-H_{aq}), 3.02-3.10 (m, 2H, Pip-2-H_{ax}, Pip-6-H_{ax}), 2.46 (s, 3H, CH₃), 2.09 (d, *J* = 14.7 Hz, 2H, Pip-3-H_{aq}, Pip-5-H_{aq}), 1.99 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, Pip-4-H_{aq}), 1.89-1.91 (m, 2H, Pip-3-H_{ax}, Pip-5-H_{ax}), 1.54-1.64 (m, 1H, Pip-4-H_{ax}).

MS (70 eV), *m/z* (%) 294 ([M⁺], 100), 211 (33), 188 (40), 104 (39), 98 (70), 84 (27), 45 (83).

CHN: C: ber. 63.70, gef. 63.83; **H:** ber. 6.80, gef. 6.82; **N:** ber. 6.46, gef. 6.12.

4-(4-Chlorphenylaminomethyl)benzaldehyd (73a):

4-(Diethoxymethyl)benzaldehyd (2.1 mL, 10 mmol), 4-Chloranillin (1.27 g, 10 mmol) und Titan(IV)isopropoxid (3.7 mL, 12.5 mmol) wurden in 50 mL abs. Ethanol gelöst und bei Raumtemperatur 6 h gerührt. Anschließend wurde NaBH₃CN (0.42 g, 6.7 mmol) hinzugefügt und weitere 12 h gerührt. 10 mL Wasser wurden zugegeben und der Ansatz abgesaugt. Die Lösung wurde zu 20 mL 2N HCl getropft und 12 h gerührt. Das ausgefallene gelbe Hydrochlorid wurde abfiltriert und getrocknet.

Ausbeute: 21 %; C₁₄H₁₂ClNO (M_r 245.58); **Smp.** : 192 °C (Hydrochlorid);

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 8.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 7.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Anil-3-H, Anil-5-H), 7.44 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Anil-2-H, Anil-6-H), 4.81 (s, 2H, CH₂-N).

MS (70 eV), *m/z* (%) 245 ([M⁺], 100), 216 (10), 140 (25), 126 (24), 119 (80), 91 (62), 77 (12).

(4-Chlorphenyl)-[4-(piperidin-1-ylmethyl)benzyl]amin (73):

Verbindung **73a** (0.56 g, 2 mmol), Piperidin (0.51 mL, 6 mmol) und Titan(IV)isopropoxid (1.2 mL, 4 mmol) wurden in 100 mL abs. Ethanol gelöst und bei Raumtemperatur 6 h gerührt. Anschließend wurde NaBH₃CN (0.08 g, 1.3 mmol) hinzugefügt und weitere 12 h gerührt. 10 mL Wasser wurden zugegeben und der Ansatz abgesaugt. Der Ansatz wurde zur Trockne einrotiert und mittels Flash-Chromatographie (FM: Ethylacetat/Hexan/Triethylamin : 1/1/0.02) gereinigt. Das erhaltene orangen gefärbte Öl wurde mittels Oxalsäure aus Ethanol/Diethylether kristallisiert und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 24.5 %; C₁₉H₂₃ClN₂ x C₂H₂O₄ (M_r 404.62); **Smp.** : 153 °C;

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 7.53-7.64 (m, 6H, Phe-3-H, Phe-5-H, Xyl-2-H, Xyl-3-H, Xyl-5-H, Xyl-6-H), 7.44 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 7.00 (br, 1H, N⁺-H), 4.81 (s, 2H, Ph-CH₂-N), 4.40 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H, CH₂-N), 3.67 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H, Pip-2-H_{aq}, Pip-6-H_{aq}), 3.02-3.10 (m, 2H, Pip-2-H_{ax}, Pip-6-H_{ax}), 2.09 (d, *J* = 14.2 Hz, 2H, Pip-3-H_{aq}, Pip-5-H_{aq}), 1.99 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, Pip-4-H_{aq}), 1.82-1.92 (m, 2H, Pip-3-H_{ax}, Pip-5-H_{ax}), 1.54-1.65 (m, 1H, Pip-4-H_{ax}).

MS (70 eV), *m/z* (%) 314 ([M⁺], 74), 231 (28), 188 (38), 140 (32), 104 (66), 98 (100), 84 (52).

CHN: C: ber. 61.56, gef. 61.95; H: ber. 6.09, gef. 6.20; N: ber. 6.77, gef. 6.63.

5.1.10.4 Ester (74 - 75)

4-Methylbenzoesäure-[4-(piperidin-1-ylmethyl)benzyl]ester (74):

Verbindung **31** (0.41 g, 2 mmol) wurde in 5 mL abs. Tetrahydrofuran gelöst und Triethylamin (0.2 mL, 3.5 mmol) zugegeben. Nach Abkühlen des Ansatzes auf 0 °C im Eisbad wurde langsam 4-Methylbenzoylchlorid (0.4 mL, 3 mmol) zugetropft und anschließend bei Raumtemperatur 4 h gerührt. Nach Abfiltrieren des gebildeten weißen Präzipitats, wurde der Überstand im Vakuum abgedampft und das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie (FM: Ethylacetat/Hexan : 1/1, mit NH₃ gesättigt) gereinigt. Das resultierende klare, farblose Öl wurde nach Trocknen an der Ölpumpe aus Ethanol/Diethylether mit Oxalsäure kristallisiert und in Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 75 %; C₂₁H₂₅NO₂ x C₂H₂O₄ (M_r 413.17); **Smp.** : 160-161 °C;

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 7.64 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Phe-3-

H, Phe-5-H), 6.80 (br, 1H, N⁺-H), 5.54 (s, 2H, CH₂-O), 4.38 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H, CH₂-N), 3.71 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H, Pip-2-H_{äq}, Pip-6-H_{äq}), 3.00-3.09 (m, 2H, Pip-2-H_{ax}, Pip-6-H_{ax}), 2.45 (s, 3H, CH₃), 2.09 (d, *J* = 14.9 Hz, 2H, Pip-3-H_{äq}, Pip-5-H_{äq}), 1.99 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, Pip-4-H_{äq}), 1.82-1.92 (m, 2H, Pip-3-H_{ax}, Pip-5-H_{ax}), 1.54-1.64 (m, 1H, Pip-4-H_{ax}).

MS (70 eV), *m/z* (%) 323 ([M⁺], 40), 119 (67), 104 (32), 98 (57), 91 (23), 84 (100), 45 (13).

CHN: C: ber. 66.86, gef. 66.68; H: ber. 6.53, gef. 6.59; N: ber. 3.39, gef. 3.35.

4-Chlorbenzoesäure-[4-(piperidin-1-ylmethyl)benzyl]ester (75):

Die Synthese erfolgte analog **74** mit **31** (0.62 g, 3 mmol), 4-Chlorbenzoylchlorid (0.6 mL, 5 mmol) und Triethylamin (0.5 mL, 6 mmol).

Ausbeute: 32 %; C₂₀H₂₂ClNO₂ x C₂H₂O₄ (M_r 433.61); **Smp.** : 140 °C;

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 8.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 7.64 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H, Phe-3-H, Phe-5-H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 6.77-6.81 (m, 1H, N⁺-H), 5.56 (s, 2H, CH₂-O), 4.38 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H, CH₂-N), 3.71 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H, Pip-2-H_{äq}, Pip-6-H_{äq}), 3.00-3.08 (m, 2H, Pip-2-H_{ax}, Pip-6-H_{ax}), 2.09 (d, *J* = 14.9 Hz, 2H, Pip-3-H_{äq}, Pip-5-H_{äq}), 1.99 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H, Pip-4-H_{äq}), 1.82-1.92 (m, 2H, Pip-3-H_{ax}, Pip-5-H_{ax}), 1.54-1.63 (m, 1H, Pip-4-H_{ax}).

MS (70 eV), *m/z* (%) 343 ([M⁺], 35), 139 (40), 104 (26), 98 (55), 84 (100).

CHN: C: ber. 60.94, gef. 60.98; H: ber. 5.54, gef. 5.38; N: ber. 3.23, gef. 3.24.

5.1.10.5 Carbamate (76 - 77)

4-Tolylcarbaminsäure-[4-(piperidin-1-ylmethyl)benzyl]ester (76):

4-Methylphenylisocyanat (0.53 g, 4 mmol) und **31** (0.41 g, 2 mmol) wurden in abs. Tetrahydrofuran gelöst und unter Stickstoffatmosphäre 3 h bei Raumtemperatur gerührt, bis auf der DC kein **31** mehr zu erkennen war. Anschließend wurde die Lösung einrotiert und der resultierende weiße Feststoff mittels Flash-Chromatographie (FM: Ethylacetat/Hexan/Triethylamin : 1/1/0.02) gereinigt und anschließend mit Oxalsäure aus Ethanol/Diethylether kristallisiert.

Ausbeute: 60.5 %; C₂₁H₂₆N₂O₂ x C₂H₂O₄ (M_r 428.17); **Smp.** : 156-157 °C;

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 7.58 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 7.48 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H, Xyl-2-H, Xyl-3-H, Xyl-5-H, Xyl-6-H), 6.80 (br, 1H, N⁺-H), 5.39 (s, 2H, CH₂-O), 4.37 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H, CH₂-N), 3.70 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H, Pip-2-H_{äq}, Pip-6-H_{äq}), 3.00-3.09 (m, 2H, Pip-2-H_{ax}, Pip-6-H_{ax}), 2.34 (s, 3H, CH₃), 2.09 (d, *J* = 14.8 Hz, 2H, Pip-3-H_{äq}, Pip-5-H_{äq}), 1.99 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, Pip-4-H_{äq}), 1.82-1.92 (m, 2H, Pip-3-H_{ax}, Pip-5-H_{ax}), 1.54-1.64 (m, 1H, Pip-4-H_{ax}).

MS (70 eV), m/z (%) 338 ($[M^+]$, 44), 188 (100), 104 (47), 98 (37), 91 (14), 84 (66), 45 (15).

CHN: C: ber. 64.51, gef. 64.19; H: ber. 6.54, gef. 6.55; N: ber. 6.54, gef. 6.26.

4-Chlorphenylcarbaminsäure-[4-(piperidin-1-ylmethyl)benzyl]ester (77):

4-Chlorphenylisocyanat (0.61 g, 4 mmol) und **31** (0.41 g, 2 mmol) wurden in abs. Tetrahydrofuran gelöst und unter Stickstoffatmosphäre 3 h bei Raumtemperatur gerührt, bis auf der DC kein **31** mehr zu erkennen war. Anschließend wurde die Lösung einrotiert und der resultierende weiße Feststoff mittels Oxalsäure aus Ethanol/Diethylether kristallisiert.

Ausbeute: 36.5 %; $C_{20}H_{23}N_2O_2 \times C_2H_2O_4 \times 0.25 H_2O$ (M_r 453.1); **Smp.** : 154-155 °C;

1H -NMR (CF_3COOD): δ 7.57 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 7.48 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.33 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.28 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 6.80 (br, 1H, N^+ -H), 5.38 (s, 2H, CH_2 -O), 4.37 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H, CH_2 -N), 3.69 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H, Pip-2- H_{aq} , Pip-6- H_{aq}), 3.00-3.08 (m, 2H, Pip-2- H_{ax} , Pip-6- H_{ax}), 2.09 (d, $J = 14.6$ Hz, 2H, Pip-3- H_{aq} , Pip-5- H_{aq}), 1.99 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H, Pip-4- H_{aq}), 1.82-1.92 (m, 2H, Pip-3- H_{ax} , Pip-5- H_{ax}), 1.57-1.64 (m, 1H, Pip-4- H_{ax}).

MS (70 eV), m/z (%) 358 ($[M^+]$, 48), 274 (2), 188 (52), 121 (17), 104 (41), 84 (100), 45 (25).

CHN: C: ber. 58.31, gef. 58.30; H: ber. 5.62, gef. 5.48; N: ber. 6.18, gef. 6.14.

5.1.11 Dibenzylether (78 - 81)

1-[4-(Benzyloxymethyl)benzyl]piperidin (78):

Verbindung **31** (0.41 g, 2 mmol), Benzylbromid (0.73 mL, 6 mmol), und Tetrabutylammoniumhydrogensulfat (0.34 g, 1 mmol) wurden in 10 mL Toluol gelöst, 10 mL konz. NaOH zugegeben und der Ansatz 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit H_2O verdünnt und mit Ethylacetat (3×20 mL) ausgeschüttelt. Die organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockne im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie (FM: Ethylacetat, mit NH_3 gesättigt) gereinigt und das Produkt mittels Oxalsäure aus Ethanol/Diethylether kristallisiert.

Ausbeute: 76.5 %; $C_{20}H_{25}NO \times C_2H_2O_4 \times 0.25 H_2O$ (M_r 389.7); **Smp.** : 128-129 °C;

1H -NMR (CF_3COOD): δ 7.55 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.47 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.35-7.43 (m, 5H, Phe-2-H, Phe-3-H, Phe-4-H, Phe-5-H, Phe-6-H), 6.78 (br, 1H, N^+ -H), 4.80 (s, 4H, $(CH_2-O)_2$), 4.37 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H, CH_2 -N), 3.66 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H, Pip-2- H_{aq} , Pip-6- H_{aq}), 2.99-3.07 (m, 2H, Pip-2- H_{ax} , Pip-6- H_{ax}), 2.08 (d, $J = 14.6$ Hz, 2H, Pip-3- H_{aq} , Pip-5- H_{aq}), 1.98 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, Pip-4- H_{aq}), 1.81-1.91 (m, 2H, Pip-3- H_{ax} , Pip-5- H_{ax}), 1.54-1.63 (m, 1H, Pip-4- H_{ax}).

MS (70 eV), m/z (%) 295 ($[M^+]$, 47), 10 (27), 98 (50), 91 (87), 84 (100).

CHN: C: ber. 67.81, gef. 67.66; H: ber. 7.06, gef. 7.37; N: ber. 3.59, gef. 3.64.

1-[4-(4-Fluorbenzyloxymethyl)benzyl]piperidin (79):

Die Synthese erfolgte analog **78** mit 1-Chlormethyl-4-fluorbenzen (0.72 mL, 6 mmol) und 12 h Rühren.

Ausbeute: 67 %; $C_{20}H_{24}FNO \times C_2H_2O_4$ (M_r 403.2); **Smp.** : 125 °C;

¹H-NMR (CF_3COOD): δ 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.41 (q, J_1 = 5.4 Hz, J_2 = 2.8 Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 7.09 (t, J = 8.7 Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 6.79 (br, 1H, N^+ -H), 4.79 (s, 4H, $(CH_2-O)_2$), 4.37 (d, J = 5.3 Hz, 2H, CH_2-N), 3.67 (d, J = 11.9 Hz, 2H, Pip-2- H_{aq} , Pip-6- H_{aq}), 3.00-3.08 (m, 2H, Pip-2- H_{ax} , Pip-6- H_{ax}), 2.09 (d, J = 14.9 Hz, 2H, Pip-3- H_{aq} , Pip-5- H_{aq}), 1.99 (d, J = 13.6 Hz, 1H, Pip-4- H_{aq}), 1.81-1.91 (m, 2H, Pip-3- H_{ax} , Pip-5- H_{ax}), 1.54-1.64 (m, 1H, Pip-4- H_{ax}).

MS (70 eV), m/z (%) 313 ($[M^+]$, 40), 270 (2), 123 (8), 109 (77), 104 (12), 98 (55), 84 (100).

CHN: C: ber. 65.54, gef. 65.37; H: ber. 6.45, gef. 6.24; N: ber. 3.47, gef. 3.44.

1-[4-(4-Chlorbenzyloxymethyl)benzyl]piperidin (80):

Die Synthese erfolgte analog **78** mit 4-Chlor-1-chlormethylbenzen (0.64 g, 4 mmol) und 12 h langem Rühren.

Ausbeute: 51 %; $C_{20}H_{24}ClNO \times C_2H_2O_4$ (M_r 419.7); **Smp.** : 161 °C;

¹H-NMR (CF_3COOD): δ 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 2H, Xyl-2-H, Xyl-6-H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 6.80 (br, 1H, N^+ -H), 4.79 (s, 4H, $(CH_2-O)_2$), 4.37 (d, J = 5.4 Hz, 2H, CH_2-N), 3.67 (d, J = 11.9 Hz, 2H, Pip-2- H_{aq} , Pip-6- H_{aq}), 3.00-3.08 (m, 2H, Pip-2- H_{ax} , Pip-6- H_{ax}), 2.09 (d, J = 14.9 Hz, 2H, Pip-3- H_{aq} , Pip-5- H_{aq}), 1.99 (d, J = 13.6 Hz, 1H, Pip-4- H_{aq}), 1.81-1.91 (m, 2H, Pip-3- H_{ax} , Pip-5- H_{ax}), 1.54-1.64 (m, 1H, Pip-4- H_{ax}).

MS (70 eV), m/z (%) 329 ($[M^+]$, 31), 188 (2), 125 (64), 104 (15), 98 (53), 84 (100), 59 (25).

CHN: C: ber. 62.96, gef. 62.95; H: ber. 6.19, gef. 5.93; N: ber. 3.34, gef. 3.28.

4-Brom-1-chlormethylbenzen (81a):

Zu einer Lösung von 4-Brom-1-hydroxymethylbenzen (1.87 g, 10 mmol) in 20 mL abs. Tetrahydrofuran wurde unter Eiskühlung langsam Thionylchlorid (2.4 g, 20 mmol) zugetropft und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel und überschüssiges Thionylchlorid wurde im Vakuum abgedampft und das ölige Produkt anschließend mittels Flash-Chromatographie (FM: Ethylacetat) gereinigt.

Ausbeute: 80 %; C_7H_8BrCl (M_r 205);

¹H-NMR ($CDCl_3$): δ 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 4.52 (s, 2H, CH_2-Cl).

MS (70 eV), m/z (%) 205 ($[M^+]$, 19), 170 (66), 90 (47), 55 (100), 43 (46).

1-[4-(4-Bromobenzyloxymethyl)benzyl]piperidin (81):

Die Synthese erfolgte analog **78** mit **81a** (1.24 g, 6 mmol) und 12 h Rühren.

Ausbeute: 37.5 %; $C_{20}H_{24}BrNO \times C_2H_2O_4$ (M_r 464.1); **Smp.** : 165-166 °C;

1H -NMR (CF_3COOD): δ 7.55 (d, $J = 7.7$ Hz, 4H, Xyl-2-H, Xyl-6-H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.47 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.28 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 6.79 (br, 1H, N^+ -H), 4.78 (s, 4H, $(CH_2-O)_2$), 4.37 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H, CH_2-N), 3.67 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H, Pip-2- $H_{\text{äq}}$, Pip-6- $H_{\text{äq}}$), 2.99-3.08 (m, 2H, Pip-2- H_{ax} , Pip-6- H_{ax}), 2.09 (d, $J = 14.9$ Hz, 2H, Pip-3- $H_{\text{äq}}$, Pip-5- $H_{\text{äq}}$), 1.99 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, Pip-4- $H_{\text{äq}}$), 1.81-1.91 (m, 2H, Pip-3- H_{ax} , Pip-5- H_{ax}), 1.54-1.64 (m, 1H, Pip-4- H_{ax}).

MS (70 eV), m/z (%) 373 ($[M^+]$, 21), 169 (21), 104 (15), 98 (56), 84 (100), 45 (14).

CHN: C: ber. 56.94, gef. 56.99; H: ber. 5.60, gef. 5.52; N: ber. 3.02, gef. 2.92.

5.1.11.1 Stilbenderivat (82)

4-Chlormethylstilben (82a):

4-(Phenethyl)phenylmethanol (2.1 g, 10 mmol) wurden in 20 mL abs. Methylenchlorid gelöst und unter Eiskühlung langsam Thionylchlorid (1.09 mL, 15 mmol) zugetropft. Anschließend wurde der Ansatz 6 h unter Rückfluß erhitzt und der ausgefallene weiße Niederschlag abfiltriert und getrocknet.

Ausbeute: 96 %; $C_{15}H_{13}Cl$ (M_r 228.6); **Smp.** : 111 °C (111);²³⁸

1H -NMR (CF_3COOD): δ 7.21-7.77 (m, 11H, Phe-2-H, Phe-3-H, Phe-4-H, Phe-5-H, Phe-6-H, Xyl-2-H, Xyl-3-H, Xyl-5-H, Xyl-6-H, $CH=CH$), 4.60 (s, 2H, CH_2-Cl),

MS (70 eV), m/z (%) 228 ($[M^+]$, 40), 193 (100), 178 (29), 165 (14), 115 (14), 91 (12).

1-[4-(Phenethyl)benzyl]piperidin (82):

Verbindung **82a** (0.64 g, 3 mmol), Piperidin (0.89 mL, 9 mmol) und K_2CO_3 (1.38 g, 10 mmol) wurden in Aceton gelöst und unter Rückfluß 12 h erhitzt. Der Ansatz wurde im Vakuum zur Trockne einrotiert und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (FM: Ethylacetat/Hexan : 9/1, mit NH_3 gesättigt) gereinigt. Der resultierende gelbe Feststoff wurde mittels Oxalsäure aus Ethanol/Diethylether kristallisiert.

Ausbeute: 48 %; $C_{20}H_{23}N \times C_2H_2O_4$ (M_r 367.2); **Smp.** : 179 °C;

1H -NMR (CF_3COOD): δ 7.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 7.53 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, Xyl-3-H, Xyl-5-H), 7.35-7.40 (m, 4H, Xyl-2-H, Xyl-6-H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.29 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, Phe-4-H), 7.19 (q, $J_1 = 16.4$ Hz, $J_2 = 16.9$ Hz, 2H, $CH=CH$), 6.72 (br, 1H, N^+ -H), 4.31 (d, J

= 5.3 Hz, 2H, CH₂-N), 3.69 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H, Pip-2-H_{aq}, Pip-6-H_{aq}), 2.97-3.05 (m, 2H, Pip-2-H_{ax}, Pip-6-H_{ax}), 2.08 (d, *J* = 14.9 Hz, 2H, Pip-3-H_{aq}, Pip-5-H_{aq}), 1.98 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, Pip-4-H_{aq}), 1.81-1.91 (m, 2H, Pip-3-H_{ax}, Pip-5-H_{ax}), 1.53-1.62 (m, 1H, Pip-4-H_{ax}).

MS (70 eV), *m/z* (%) 277 ([M⁺], 54), 193 (100), 178 (24), 138 (7), 98 (41), 84 (61).

CHN: **C**: ber. 71.96, gef. 71.84; **H**: ber. 6.81, gef. 6.58; **N**: ber. 3.81, gef. 3.61.

5.1.12 3-(1*H*-Imidazol-4-yl)propyl-arylether (83 - 85)

4-[3-(4-*tert*-Butylphenoxy)propyl]-1*H*-imidazol (83):

Ein Gemisch aus 3-[1-(Triphenylmethyl)-1*H*-imidazol-4-yl]propanol²¹⁰ (1.84 g, 5 mmol), Triphenylphosphin (1.57 g, 5 mmol) und 4-*tert*-Butylphenol (0.75 g, 5 mmol) wurde in 10 ml abs. Tetrahydrofuran unter Argon-Begasung gelöst. Nach 5 min. Kühlen im Eisbad wurde Azodicarbonsäurediethylester (1.22 mL, 6 mmol) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 3 d bei RT unter Argon-Atmosphäre und Lichtausschluß gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum erfolgte Reinigung mittels Flash-Chromatographie (FM: Ethylacetat/Hexan/Triethylamin : 1/1/0.02). Der erhaltene gelbe Feststoff wurde mit 40 ml THF und 20 ml 2N HCl versetzt und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Das THF wurde im Vakuum abgedampft und der resultierende Niederschlag abfiltriert. Das wässrige Filtrat wurde mehrmals mit Ether gewaschen, dann alkalisiert und dreimal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten Methylenchlorid-Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der resultierende weiße Feststoff wurde mittels Oxalsäure aus Ethanol/Diethylether kristallisiert.

Ausbeute: 3 %; C₁₆H₂₂N₂O x Mal. (M_r 374.2); **Smp.** : 107-108 °C;

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 8.62 (s, 1H, Im-2-H), 7.50 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.32 (s, 1H, Im-5-H), 7.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 4.37 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, CH₂-O), 3.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, Im-CH₂), 2.33 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂-CH₂-O), 1.39 (s, 9H, (CH₃)₃).

MS (70 eV), *m/z* (%) 258 ([M⁺], 8), 243 (10), 228 (0.5), 201 (0.7), 176 (0.8), 161 (1.3), 135 (5), 109 (100), 91 (5), 82 (27).

CHN: **C**: ber. 64.20, gef. 64.05; **H**: ber. 6.95, gef. 6.73; **N**: ber. 7.49, gef. 7.61.

4-[3-(4-Butylphenoxy)propyl]-1*H*-imidazol (84):

Die Synthese erfolgte analog **83** mit 4-Butylphenol (0.75 g, 5 mmol).

Ausbeute: 20 %; C₁₆H₂₂N₂O x Mal. (M_r 374.2); **Smp.** : 110 °C;

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 8.62 (s, 1H, Im-2-H), 7.31 (s, 1H, Im-5-H), 7.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 6.99 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 4.37 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, CH₂-

O), 3.13 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, Im-CH₂), 2.67 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, Phe-CH₂), 2.33 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H, CH₂-CH₂-O), 1.67 (q, $J = 7.9$ Hz, 2H, Phe-CH₂-CH₂), 1.39-1.49 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH₂-CH₃), 1.00 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH₃).

MS (70 eV), m/z (%) 258 ([M⁺], 4), 229 (3), 201 (0.2), 176 (0.5), 150 (0.3), 133 (2), 109 (100), 91 (4), 82 ().

CHN: C: ber. 64.20, gef. 63.80; H: ber. 6.95, gef. 7.11; N: ber. 7.49, gef. 7.54.

4-[3-(4-Phenylphenoxy)propyl]-1H-imidazol (**85**):

Die Synthese erfolgte analog **83** mit 4-Phenylphenol (0.85 g, 5 mmol).

Ausbeute: 19 %; C₁₈H₁₉ClN₂O x HCl (M_r 314.6); **Smp.** : 193 °C;

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 8.64 (s, 1H, Im-2-H), 7.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Phenol-3-H, Phenol-5-H), 7.58 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 7.42 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.32 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, Phe-4-H), 7.27 (s, 1H, Im-5-H), 7.09 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Phenol-2-H, Phenol-6-H), 4.34 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H, CH₂-O), 3.10 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, Im-CH₂), 2.31 (q, $J = 6.3$ Hz, 2H, CH₂-CH₂-O).

MS (70 eV), m/z (%) 278 ([M⁺], 15), 196 (2), 170 (14), 141 (6), 109 (100), 95 (2), 81 (22).

CHN: C: ber. 68.71, gef. 68.56; H: ber. 6.04, gef. 6.06; N: ber. 8.90, gef. 8.85.

5.1.13 3-(Piperidin-1-yl)propyl-arylether (**86 - 88**)

1-[3-(4-Butylphenoxy)propyl]piperidin (**86**):

Ein Gemisch aus 3-(Piperidin-1-yl)propanol (0.71 g, 5 mmol), Triphenylphosphin (1.57 g, 5 mmol) und 4-Butylphenol (0.75 g, 5 mmol) wurde in 10 ml abs. Tetrahydrofuran unter Argon-Begasung gelöst. Nach 5 min. Kühlen im Eisbad wurde Azodicarbonsäurediethylester (1.22 mL, 6 mmol) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 3 d bei Raumtemperatur unter Argonatmosphäre und Lichtausschluß gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum erfolgte Reinigung mittels Flash-Chromatographie (FM: Ethylacetat/Hexan/Triethylamin : 1/1/0.02). Das erhaltene farblose Öl wurde mittels Oxalsäure aus Ethanol/Diethylether kristallisiert.

Ausbeute: 13 %; C₁₈H₂₉NO x C₂H₂O₄ x 0.25 H₂O (M_r 369.65); **Smp.** : 125-126 °C;

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 7.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 6.92 (br, 1H, N⁺-H), 6.87 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 4.35 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H, CH₂-O), 3.87 (t, $J = 11.8$ Hz, 2H, Pip-2-H_{äq}, Pip-6-H_{äq}), 3.51 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H, CH₂-N), 2.99-3.02 (m, 2H, Pip-2-H_{ax}, Pip-6-H_{ax}), 2.63 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, Phe-CH₂), 2.39 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H, CH₂-CH₂-O), 2.17 (d, $J = 14.8$ Hz, 2H, Pip-3-H_{äq}, Pip-5-H_{äq}), 2.06 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H, Pip-4-H_{äq}), 1.86-1.96 (m, 2H, Pip-3-

H_{ax}, Pip-5-H_{ax}), 1.60-1.70 (m, 3H, Pip-4-H_{ax}, Phe-CH₂-CH₂), 1.36-1.43 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH₂-CH₃), 0.96 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH₃).

MS (70 eV), m/z (%) 275 ([M⁺], 5), 133 (0.4), 126 (3), 98 (100), 91 (2), 70 (3).

CHN: C: ber. 64.98, gef. 65.05; H: ber. 8.52, gef. 8.38; N: ber. 3.79, gef. 3.60.

1-[3-(4-Pentylphenoxy)propyl]piperidin (87):

Die Synthese erfolgte analog **86** mit 4-Pentylphenol (0.82 g, 5 mmol).

Ausbeute: 17 %; C₁₉H₃₁NO x C₂H₂O₄ (M_r 379.2); **Smp.** : 132 °C;

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 7.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 6.92 (br, 1H, N⁺-H), 6.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 4.35 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H, CH₂-O), 3.88 (t, $J = 11.7$ Hz, 2H, Pip-2-H_{aq}, Pip-6-H_{aq}), 3.51 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H, CH₂-N), 2.99-3.03 (m, 2H, Pip-2-H_{ax}, Pip-6-H_{ax}), 2.62 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, Phe-CH₂), 2.38-2.41 (m, 2H, CH₂-CH₂-O), 2.17 (d, $J = 14.6$ Hz, 2H, Pip-3-H_{aq}, Pip-5-H_{aq}), 2.06 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, Pip-4-H_{aq}), 1.86-1.96 (m, 2H, Pip-3-H_{ax}, Pip-5-H_{ax}), 1.65-1.70 (m, 3H, Pip-4-H_{ax}, Phe-CH₂-CH₂), 1.38-1.48 (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₃), 0.92 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH₃).

MS (70 eV), m/z (%) 289 ([M⁺], 4), 167 (0.5), 126 (4), 98 (100), 70 (4), 55 (6).

CHN: C: ber. 66.52, gef. 66.42; H: ber. 8.70, gef. 8.77; N: ber. 3.69, gef. 3.55.

1-[3-(4-Phenylphenoxy)propyl]piperidin (88):

Die Synthese erfolgte analog **86** mit 4-Phenylphenol (0.85 g, 5 mmol).

Ausbeute: 40 %; C₂₀H₂₅NO x C₂H₂O₄ (M_r 384.95); **Smp.** : 203 °C;

¹H-NMR (CF₃COOD): δ 7.64 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, Phenol-3-H, Phenol-5-H), 7.57 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 7.43 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 7.33 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, Phe-4-H), 7.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Phenol-2-H, Phenol-6-H), 6.90 (br, 1H, N⁺-H), 4.39 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H, CH₂-O), 3.89 (t, $J = 11.9$ Hz, 2H, Pip-2-H_{aq}, Pip-6-H_{aq}), 3.54 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H, CH₂-N), 3.01-3.09 (m, 2H, Pip-2-H_{ax}, Pip-6-H_{ax}), 2.40-2.46 (m, 2H, CH₂-CH₂-O), 2.19 (d, $J = 15.1$ Hz, 2H, Pip-3-H_{aq}, Pip-5-H_{aq}), 2.07 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, Pip-4-H_{aq}), 1.89-1.99 (m, 2H, Pip-3-H_{ax}, Pip-5-H_{ax}), 1.62-1.72 (m, 1H, Pip-4-H_{ax})

MS (70 eV), m/z (%) 295 ([M⁺], 7), 152 (2), 126 (5), 98 (100), 55 (5), 41 (8).

CHN: C: ber. 68.59, gef. 68.51; H: ber. 7.01, gef. 7.05; N: ber. 3.63, gef. 3.85.

5.1.14 1,2,3,4-Tetrahydroacridinderivat (89)

1-(3-Chlorpropyl)piperidin (89a):

Zu einer Lösung von 3-(Piperidin-1-yl)propanol (0.43 g, 3 mmol) in 20 ml abs. Tetrahydrofuran wurde Thionylchlorid (0.59 g, 5 mmol) unter Eiskühlung zugetropft. Nach

Rühren des Ansatzes für 2 h bei 50 °C wurde das Lösungsmittel und das überschüssige Thionylchlorid im Vakuum abgedampft und der verbliebene Rückstand aus Ethanol/Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 97 %; $C_8H_{16}ClN \times HCl$ (M_r 198.1); **Smp.** : 205 °C;

1H -NMR (DMSO- d_6): δ 10.53 (s, 1H, NH^+), 3.73 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, CH_2-Cl), 3.38-3.41 (m, 2H, Pip-2- H_{aq} , Pip-6- H_{aq}), 3.06-3.10 (m, 2H, Pip- CH_2), 2.80-2.89 (m, 2H, Pip-2- H_{ax} , Pip-6- H_{ax}), 2.19 (m, 2H, CH_2CH_2Cl), 2.16-2.23 (m, 5H, 2Pip-3-H, Pip-4- H_{aq} , 2Pip-5-H), 1.75-1.81 (m, 1H, Pip-4- H_{ax}).

MS (70 eV), m/z (%) 161 ($[M^+]$, 3), 98 (100), 84 (2), 70 (6), 42 (13), 36 (9).

4-(1,2,3,4-Tetrahydroacridin-9-ylamino)phenol (89b):

Eine Lösung von 4-Aminophenol (1.2 g, 11 mmol), 9-Chlor-1,2,3,4-Tetrahydroacridin²⁰⁵ (2.18 g, 10 mmol), eine Spatelspitze Kaliumiodid als Katalysator sowie 1 mL 2N HCl in 20 mL Ethanol wurde 12 h unter Rückfluß erhitzt. Das entstehende Produkt wurde anschließend abfiltriert, mit Ethanol gewaschen, aus Ethanol umkristallisiert und an der Ölpumpe getrocknet.

Ausbeute: 98 %; $C_{19}H_{18}N_2O \times HCl$ (M_r 326.63); **Smp.** : 320 °C;

1H -NMR (CF_3COOD): δ 7.78-7.87 (m, 2H, Acr-5-H, Acr-8-H), 7.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Acr-6-H, Acr-7-H), 7.37 (br, 1H, N^+-H), 7.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 7.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 3.15-3.23 (m, 2H, Acr-1-H), 2.72-2.82 (m, 2H, Acr-4-H), 2.05-2.14 (m, 4H, Acr-2-H, Acr-3-H).

MS (70 eV), m/z (%) 290 ($[M^+]$, 100), 261 (10), 247 (5), 197 (18), 182 (9), 77 (3).

[4-(3-Piperidin-1-ylpropoxy)phenyl]-(1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)amin (89):

Verbindung **89a** (0.49 g, 2.5 mmol), **89b** (0.75 g, 2.6 mmol), K_2CO_3 (1.38 g, 10 mmol) und eine katalytische Menge KI wurden in 20 mL Aceton gelöst und 12 h unter Rückfluß erhitzt. Der Ansatz wurde im Vakuum zur Trockne einrotiert und mittels Flash-Chromatographie (FM: Ethylacetat/Hexan/Triethylamin : 1/1/0.02) gereinigt. Das resultierende orangen gefärbte Öl wurde anschließend mittels Oxalsäure aus Ethanol/Diethylether kristallisiert und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 3.4 %; $C_{27}H_{33}N_3O \times 2 C_2H_2O_4 \times 1 H_2O$ (M_r 613.22); **Smp.** : 114-117 °C;

1H -NMR (CF_3COOD): δ 7.81-7.85 (m, 1H, Acr-5-H), 7.77 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H, Acr-7-H, Acr-8-H), 7.37-7.41 (m, 1H, Acr-6-H), 7.27 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Phe-2-H, Phe-6-H), 7.04 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Phe-3-H, Phe-5-H), 6.85 (br, 1H, N^+-H), 4.33 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H, CH_2-O), 3.91 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H, Pip-2- H_{aq} , Pip-6- H_{aq}), 3.54 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H, Pip- CH_2), 3.10-3.20 (m, 2H, Acr-1-H), 3.02-3.11 (m, 2H, Pip-2- H_{ax} , Pip-6- H_{ax}), 2.70-2.80 (m, 2H, Acr-4-H), 2.40-2.50 (m, 2H,

$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 2.18 (d, $J = 14.8$ Hz, 2H, Pip-3- H_{aq} , Pip-5- H_{aq}), 2.02.2.11 (m, 5H, Pip-4- H_{aq} , Acr-2-H, Acr-3-H), 1.91-1.98 (m, 2H, Pip-3- H_{ax} , Pip-5- H_{ax}), 1.62-1.72 (m, 1H, Pip-4- H_{ax}).

MS (70 eV), m/z (%) 415 ($[\text{M}^+]$, 6), 195 (2), 126 (100), 98 (46), 44 (6).

CHN: **C**: ber. 60.71, gef. 60.45; **H**: ber. 6.36, gef. 6.45; **N**: ber. 6.85, gef. 6.48.