

Intramolekulare Aromatenalkylierungen, 28.Mitt.¹⁾:

Synthese und pharmakologische Prüfung homologer und hydroxylierter 3,4-Dihydro-1'-methylspiro[naphthalin-1(2H),4'-piperidine]

Eberhard Reimann*, Johann Speckbacher²⁾ und Jürgen Schünemann

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, Sophienstr. 10, D-8000 München 2

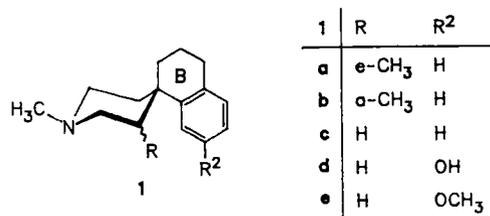
Eingegangen am 6. Februar 1989

Aus den nach Standardverfahren gewonnenen Vorstufen **4**, **8** und **10** werden die Phenylpyridylalkane **9** erhalten, deren Methiodide **11** zu den Tetrahydropyridinen **12** reduziert werden. Während **12a** zu den Isomeren **1f** und **1g** cyclisiert, gibt **12b** ausschließlich **1i** bzw. **1k**. Zur Cyclisierung von **12c** und **12d** zu den Homologen **11** und **1m** ist H_3PO_4 , nicht dagegen HBr geeignet; diese bildet unter Addition die erstmals isolierten Bromide **13a** und **13b**. Im writhing-Test zeigen **11**, **1b**, **1c** und **1a** eine gute Hemmwirkung; dagegen sind die hydroxylierten Derivate **1h**, **1e** und **1f** deutlich weniger wirksam. **1m** ist inaktiv.

Intramolecular Alkylation of Aromatic Compounds, XXVIII¹⁾:
 Synthesis and Pharmacological Test of Homologized and Hydroxylated 3,4-Dihydro-1'-methylspiro[naphthalene-1(2H),4'-piperidines]

The compounds **4**, **8**, and **10**, prepared by standard methods, are converted to the phenylpyridylalkanes **9**; their methiodides **11** are reduced to yield the tetrahydropyridines **12**. Whereas the cyclisation of **12a** gives the isomers **1f** and **1g**, **12b** furnishes only the isomer **1i** or **1k**, respectively. H_3PO_4 is found to be more suitable than HBr to cyclize **12c** and **12d** to the homologues **11** and **1m**. Treatment of **12c** and **12d** affords the bromides **13a** and **13b** by HBr -addition, which are isolated for the first time. Compounds **11**, **1b**, **1c**, and **1a** exhibit a notable activity in the writhing test, whereas the hydroxylated derivatives **1h**, **1e**, and **1f** are definitely less active. The homologue **1m** is inactive.

In vorangegangenen Untersuchungen sind die Spiroverbindungen **1a-e** aus Tetrahydropyridinen des Typs **12** durch intramolekulare Cyclisierung synthetisiert und ihre Konfigurationen bestimmt worden³⁾. Nach diesem Konzept sollten nunmehr weitere hydroxylierte und Ring-B-homologisierte Verbindungen hergestellt werden, die auf ihre zentralwirksame Aktivität zu prüfen waren.



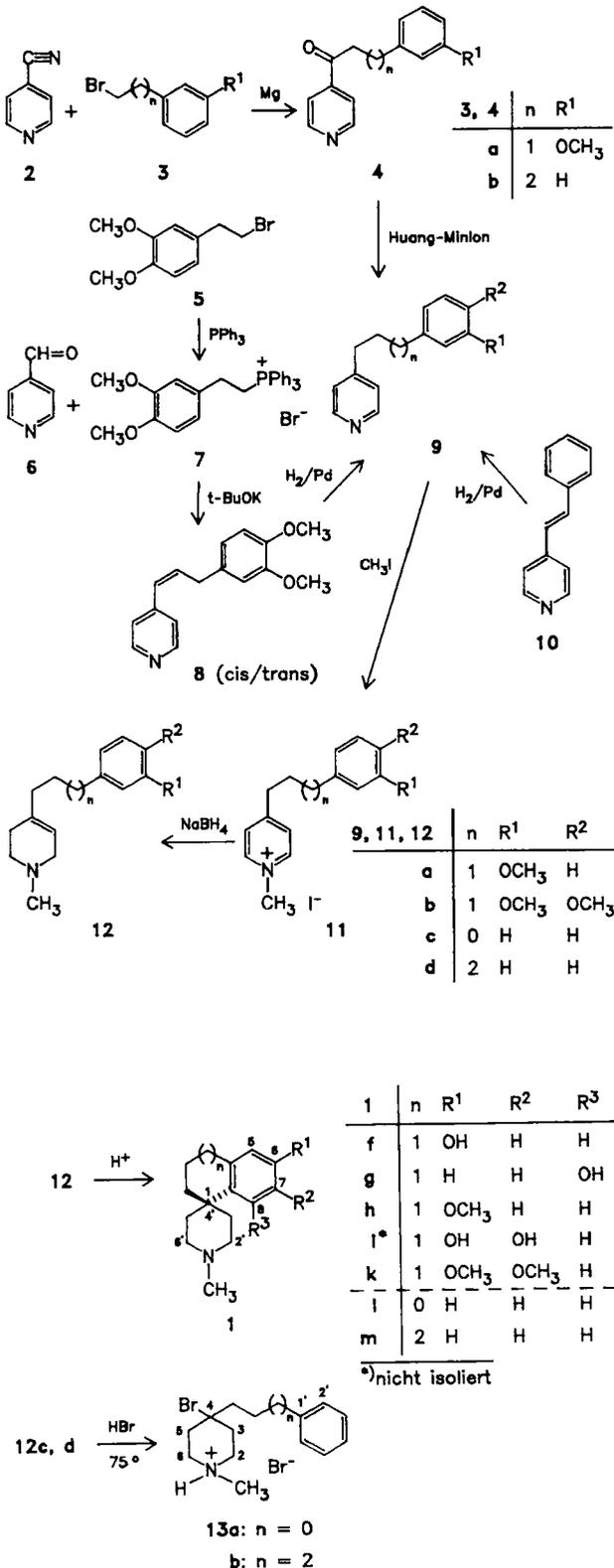
Die Synthese ist in Formelbild 2 skizziert. Sie entspricht bis auf die Gewinnung von **8** und **10** durch *Wittig*- bzw. *Knoevenagel*-Reaktion dem in Lit.³⁾ benutzten Schema. Das hier benötigte, bisher nicht bekannte Phosphoniumsalz **7** wurde wie üblich aus dem Bromid **5** und Triphenylphosphin hergestellt.

Bei der Cyclisierung von **12a** entstehen mit Bromwasserstoff erwartungsgemäß die Isomeren **1f** und **1g** im Verhältnis 3.5:1, von denen nur **1f** mit Diazomethan zu **1h** verethert werden kann. Die Strukturen lassen sich NMR-spektroskopisch durch Vergleich mit berechneten⁴⁾ Modellsubstanzen zweifelsfrei zuordnen (s. Exp. Teil).

Beim Ringschluß von **12b** fiel ausschließlich das Isomer **1i** an, das wegen seiner Labilität unmittelbar mit Diazomethan zu **1k** umgesetzt wurde. Das zweite denkbare Isomer mit $R^2=R^3=OCH_3$ wird nicht gefunden. Die Struktur von **1k** geht eindeutig aus dem ¹H-NMR-Spektrum hervor, in dem H-5 und H-8 jeweils ein Singulett geben. Bei einem 7,8-Dimethoxyderivat sollten H-5 und H-6 als AB-System erscheinen.

Cyclisierungsversuche von **12c** und **12d** mit HBr verliefen unbefriedigend, weil sich die Vorstufen bei den üblichen Reaktionsbedingungen weitgehend zersetzten; lediglich aus **12d** wurden einige Prozent **1m** mit Siebenring erhalten. Mildere Reaktionsbedingungen (75°C/36 h) gaben dagegen die möglichen Cyclisierungszwischenstufen **13a,b**, sehr labile und hier erstmals isolierte HBr -Additionsprodukte. Ihre Struktur wurde spektroskopisch und elementaranalytisch gesichert (s. Exp. Teil).

Mit 85proz. H_3PO_4 konnten schließlich **12c,d** zu **11** bzw. **1m** cyclisiert werden. Die Strukturen der in Ring B homologisierten Verbindungen sind eindeutig aus dem NMR-Spektrum abzuleiten. So geben beispielsweise die ¹H-Spektren das stimmende Verhältnis von aromatischen zu aliphatischen Protonen und belegen somit die Zweitsubstitution des Aromaten. Denselben Beweis liefern die ¹³C-Spektren, die jeweils drei Singuletts, zwei davon im aromatischen Bereich, zeigen; das dritte, einzige aliphatische Singulett bestätigt die Spiro-Struktur und schließt gleichzeitig denkbare Cyclisierungen in die C-3-Position des Heterocyclus, d.h. anellierte Dreiringsysteme aus.



Pharmakologische Prüfung von 1a,b,c,e,f,h,l,m

Die Prüfungen von 1 wurden wie in Lit.^{5,6)} durchgeführt. Tab. 1 enthält das Ergebnis des vereinfachten Irwin-Tests. Die Wirkung tritt bereits nach 2-3 min. ein und ist mit

Tab. 1: Verhaltenstest nach Irwin (Dosis: 100 mg/kg KG, i.p.)

Verhalten/Beobachtung	1a	1b	1c	1e	1f ^{*)}	1h	1l	1m
Motilitätssteigerung	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Straub-tail</i>	++	++	(+)	(+)	++	(+)	++	(+)
Krämpfe - tonisch	+	(+)	(+)	+	++	(+)	++	++
- klonisch	++	(+)	(+)	+	++	(+)	++	++
Tremor	(+)	(+)	-	-	(+)	-	-	-
Reizbarkeit	++	++	++	-	-	+	+	-
Ataxie	++	++	+	++	+	(+)	++	-
Akinesie	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Haffner-Test</i>	+	+	(+)	(+)	+	+	+	-

^{*)} 300 mg/kg KG

++ = stark vorhanden + = vorhanden
(+) = schwach vorhanden - = kein Effekt

Ausnahme weniger Symptome (Reizbarkeit, Tremor) bei allen Verbindungen qualitativ gleich. Bei einer Dosierung von 300 mg/kg KG zeigen alle Tiere zunächst leichten Tremor und stark ausgeprägtes *Straub-Schwanz-Phänomen*. Innerhalb von 5 - 10 min verenden alle Tiere unter tonisch-klonischen Kämpfen und Dyspnoe. Diese sowie die übrigen in Tab. 1 angeführten Symptome sind Zeichen einer zentralen Erregung.

Das Ergebnis der Motilitätsmessung ist in Tab. 2 zusammengestellt. Wegen der qualitativ gleichartigen Wirkungen wurde nur die wirksamste Substanz 1l untersucht. Im Bereich von 50 mg/kg KG verringert sie deutlich die Spontanmotilität, die allerdings nicht in jedem Falle mit einer zentralnervösen Dämpfung gleichzusetzen ist. Bei dieser Dosis verharren zwar die Tiere auf der Stelle (Akinesie) - wie die erniedrigten Wirkungsquotienten zeigen -, sind dabei jedoch wach und gespannt, was die heftige Reaktion auf akustischen Reize bestätigt (s.Tab.1, Reizbarkeit). Steigende Wirkungsquotienten, d.h. Rückgang der durch ZNS-Erregung verursachten Akinesie mit abnehmender Dosis, beweisen, daß im Bereich des ED₅₀-Wertes (=11.5 mg/kg) keine zentralnervösen Nebenwirkungen mehr auftreten.

Tab. 2: Motilitätsmessung von 1l (RBM 3, Dämpfungsstufe 2)

Verbdg.	Zahl der Tiere	Dosis mg/kg	Wirkungsquotienten nach n Minuten			
			30	60	90	120
1l	48	50	0.12	0.16	0.20	0.24
	24	25	0.77	0.75	0.69	0.71
	24	12.5	0.66	1.05	0.97	0.97

Im writhing-Test (Tab.3) zeigen 1a,1c,1b und 1l eine ansteigend gute Hemmwirkung, die durchschnittlich um den Faktor 4-5 kleiner als die des Pethidins ist. Demnach ist die Spiroinden-Verbindung 1l am stärksten wirksam, während das in Tab.3 nicht mit aufgenommene Benzocyclohepten-Derivat 1m keine Wirkung im writhing-Test zeigt.

Eine deutliche Wirkungsminderung verursacht die Einführung von O-Funktionen in die 6- bzw. 7-Position des Aromaten wie bei 1h,1e und 1f, die etwa 8-10 mal schwächer sind als Pethidin.

Tab. 3: Im writhing-Test gemessene ED₅₀-Werte (s.c., p ≤ 0.05)

Verbdg.	ED ₅₀ (mg/kg) mit Vertrauensgrenzen	Relative Wirksamkeit
1l	11.5 (19.6 - 6.8)	3.8
1b	12.5 (24.5 - 6.4)	4.1
1c	13.0 (22.5 - 7.5)	4.3
1a	16.5 (22.6 - 10.2)	5.4
1h	25.0 (42.5 - 14.7)	8.3
1e	29.0 (78.3 - 10.7)	9.6
1f	30.0 (59.0 - 15.2)	9.9
Pethidin-HCl	3.0 (4.7 - 1.9)	1

Schließlich ist die Hemmwirkung von **1a,1c,1b** und **1l**, wie Tab.4 zeigt, durch Naloxon nicht antagonistisierbar. Die Differenz zwischen den Wertepaaren von **1l** und **1b** ist statistisch nicht signifikant.

Tab. 4: Prüfung auf Naloxon-antagonistische Wirkung im writhing-Test

Verbdg.	Dosis mg/kg	% Hemmwirkung ohne-	% Hemmwirkung mit Naloxon	Veränderung in %
1l	50	96.8 ± 3.3	79.6 ± 16.3	-17.8
1c	50	91.7 ± 1.6	84.4 ± 1.6	- 8.0
1a	50	89.5 ± 5.9	73.7 ± 26.6	-17.7
1b	50	87.9 ± 5.8	89.8 ± 6.0	+ 2.2
Pethidin-HCl	10	90.5 ± 5.3	0	-100.0
	5	58.0 ± 10.1	17.2 ± 5.8	-70.3

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben s. Lit.^{3,5}.- Chromatotron: Modell 7924 T (Harrison Research).- Fließmittel (Fl.): 1. CHCl₃/CH₃OH 40/0.3; 2. wie 1, jedoch 50/0.3; 3. wie 1, jedoch 50/1; 4. wie 1, jedoch 50/0.4; 5. wie 1, jedoch 50/0.6; 6. CHCl₃/CH₃OH/6 N-NH₃ 50/3/0.3; 7. wie 6, jedoch 50/9/0.9.

Phenylalkylbromide 3 und 5

Herstellung nach Lit.⁷ aus den entspr. Phenylelessigsäureestern; **3b** ist Handelsprodukt.

3-Oxo-1-(3-methoxyphenyl)-3-pyridin-4-ylpropan (4a)

Herstellung nach Lit.³ aus 9.3 g (89.4 mmol) Pyridin-4-carbonitril (**2**), 24 g (111.6 mmol) 3-Methoxyphenylethylbromid (**3a**) und 3.2 g (131.6 mmol) Mg. Ausb. 15.2 g (71%) zähes, gelbes Öl mit Sdp. 0.08 158°C, Schmp. 37°C und Rf=0.43 (Fl.1).- IR: 1695 (C=O) cm⁻¹.-MS: m/z=241 (M⁺).- ¹H-NMR: δ (ppm) = 8.82 und 7.71 (jeweils dd, J=5/2 Hz, heteroarom. H-2 und H-6 bzw. H-3 und H-5), 7.60-6.65 (m, 4 arom. H) 3.75 (s, OCH₃), 3.45-2.80 (mc, 4 aliph. H).- Hydrobromid: Schwach gelbe Kristalle mit Schmp. 168°C (Ethanol).- C₁₅H₁₆NO₂·Br (322.2) Ber. C 55.9 H 5.00 N 4.4 Gef. C 55.9 H 5.05 N 4.3.

4-Oxo-1-phenyl-4-pyridin-4-ylbutan (4b)

Herstellung nach Lit.³ aus 10.5 g (100.9 mmol) **2**, 30 g (150.7 mmol) Phenylpropylbromid (Merck-Schuchardt, **3b**) und 4.2 g (172.8 mmol) Mg. Ausb. 17.5 g (77%) praktisch farbloses Öl mit Sdp._{0.02}125-128°C; farblose Kristalle mit Schmp. 49.5°C (nicht umkristallisiert).- DC: Rf = 0.34 (Fl.2).- IR: 1690 (C=O) cm⁻¹.- MS: m/z = 225 (M⁺).- ¹H-NMR: δ (ppm) = 8.85 und 7.71 (jeweils dd, J=5/2Hz, heteroarom. H-2 und H-6 bzw. H-3 und H-5), 7.26 (m, 5 arom. H), 3.15-2.50 und 2.35-1.70 (jeweils m, 4- bzw. 2 aliph. H).- C₁₅H₁₅NO (225.3) Ber. C 80.0 H 6.71 N 6.2 Gef. C 79.9 H

6.67 N 6.61.- Hydrochlorid: Farblose Kristalle mit Schmp. 147.5°C (Ethanol/Ether).- C₁₅H₁₆NO · Cl (261.7) Ber. C 68.8 H 6.16 N 5.4 Gef. C 68.8 H 6.03 N 5.2.

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethyltriphenylphosphoniumbromid (7)

Die Mischung aus 28.3 g Triphenylphosphin und 26.5 g 3,4-Dimethoxyphenylethylbromid (**5**, je 108 mmol; **5** aus dem entspr. Phenylalkohol und PBr₃ nach Lit.⁷) erhitzt man 12 h auf 140°C, gibt nach Abkühlen auf 65°C 150 ml trockenes Benzol zu und erwärmt 1 h unter Rückfluß. Nach Dekantieren der flüssigen Phase wird der Waschvorgang des Rohproduktes noch einmal wiederholt. Den Rückstand löst man bei Raumtemp. in 200 ml CH₂Cl₂ und fällt 7 quantitativ durch Zugabe von Ether. Nach Entfernen der Lösungsmittel i.Vak. bleibt ein hellgelber glasiger, an der Kolbenwand haftender Feststoff zurück, der pulverisiert und 5 h bei 50°C in der Trockenpistole getrocknet wird. Ausb. 47 g (86%) hellgelbes Pulver mit Schmp. 60-63°C. Eine stimmende Elementaranalyse konnte nicht erhalten werden.

1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4-pyridin-4-ylpropan (8, cis/trans-Gemisch)

30 g **7** und 6.3 g frisch destillierter 4-Pyridincarbaldehyd (**6**, je 59 mmol) werden in 200 ml trockenem t-Butanol bei 60-70°C gelöst. Unter N₂ und Rühren gibt man portionsweise 6.8 g (60.6 mmol) K-t-butylat zu (Dauer ca. 15 min) und rührt noch 12 h bei 60°C. Das Lösungsmittel wird i.Vak. abdestilliert, der Rückstand mit 300-400 ml 2 N-HCl versetzt und die Mischung fünfmal mit je 80 ml Ether gewaschen. Nach Alkalisieren mit 6 N-NaOH wird die wäßrige Phase mit dem selben Lösungsmittel extrahiert (3 x 80 ml), die Extrakte werden mit Na₂SO₄ getrocknet, der Ether wird i.Vak. verdampft. Der ölige Rückstand wird i.Ölpumpenvak. destilliert. Ausb. 10.1 g (67%) gelbes Öl mit Sdp. 0.2-0.3 180-185°C und n_D¹⁹ = 1.6050.-DC: Rf=0.51 und 0.43 (Fl.3; cis/trans); kleine Rohproduktmengen werden sc (Fl.3) gereinigt.- MS: m/z = 255 (M⁺).- ¹H-NMR: δ (ppm) = 8.73-8.50 (m, heteroarom. H-2 und H-6), 7.27 (dd, J=5/2Hz, heteroarom. H-3 und H-5), 7.05-5.85 (m, 3 arom. und 2 olefin.H), 3.88 (s, 2 OCH₃), 3.75-3.45 (m, Ar-CH₂).- Hydrochlorid: Gelbe sternförmige Kristalle mit Schmp. 171°C (Ethanol/Ether).- C₁₆H₁₈NO₂ · Cl (291.8) Ber. C 65.9 H 6.22 N 4.8 Gef. C 65.9 H 6.26 N 4.9.

1-Phenyl-2-pyridin-4-ylethen (10)

Herstellung nach Lit.⁸ aus 18.6 g 4-Picolin, 21.2 g Benzaldehyd (je 0.2 mol) und 40.8 g (0.4 mol) Acetanhydrid. Ausb. 29.6 g (82%) mit Schmp. 130°C (Ethanol/Wasser; Lit.⁸): 92%; 129-130°C).

Phenylpyridylalkane (9)

A. Durch Huang-Minlon-Reduktion aus **4** nach Lit.³

1-(3-Methoxyphenyl)-3-pyridin-4-ylpropan (9a)

Aus 16.9 g (70.1 mmol) **4a**, 13.5 g 80proz. Hydrazinhydratlösung, 15.9 g KOH und 60 ml Triethylglykol. Ausb. 14.0 g (88%) farbloses Öl mit Sdp. 0.1 129°C und n_D²⁷ = 1.5573; kleine Rohproduktmengen werden sc (Fl.2) gereinigt.- DC: 0.35 (Fl.3).- MS: m/z = 227 (M⁺).- ¹H-NMR: δ (ppm) = 8.59 (d, J=5Hz, heteroarom. H-2 und H-6), 7.42-6.65 (m, insgesamt 6 arom. H, darin bei 7.13 dd, J=5/2 Hz, heteroarom. H-3 und H-5), 3.78 (s, OCH₃), 2.90-2.30 (m; 2 CH₂), 2.25-1.60 (m, CH₂).- C₁₅H₁₇NO (227.3) Ber. C 79.3 H 7.54 N 6.2 Gef. C 79.1 H 7.52 N 6.4.

1-Phenyl-4-pyridin-4-ylbutan (9d)

Aus 7.4 g (32.8 mmol) **4b**, 6.3 g 80proz. Hydrazinhydratlösung, 7.4 g KOH und 56 ml Triethylglykol. Ausb. 6.5 g (83%) hellgelbes Öl, das nach einiger Zeit durchkristallisiert ist; kleine Rohproduktmengen werden sc (Fl.4) gereinigt.- Schmp. 46.5°C (Lit.⁹): 47-49°C).- DC: Rf = 0.45 (Fl.4).- MS: m/z = 211 (M⁺).- ¹H-NMR: δ (ppm) = 8.51 (d, J=5 Hz,

heteroarom. H-2 und H-6), 7.30-7.00 (d und s überlagert; bei 7.07 d, J=5 Hz, heteroarom. H-3 und H-5; bei 7.23 s, 5 arom. H) 2.85-2.30 (m, 2 CH₂), 1.85-1.40 (m, CH₂).

B. Durch katalytische Hydrierung von **8** bzw. **10**

Allgemeine Vorschrift: Das jeweilige Olefin wird in ca. 100 ml Ethanol p.a. gelöst und bei Raumtemp. und Normaldruck mit 10proz. Palladiumkohle bis zum Stillstand der H₂-Aufnahme hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abdestillieren des Lösungsmittels i.Vak. wird der Rückstand in 100 ml 2 N-HCl gelöst und zweimal mit je 50 ml Ether gewaschen. Nach Alkalisieren mit 6 N-NaOH extrahiert man die Mischung mit dem selben Lösungsmittel (3 x 50 ml), trocknet die Extrakte mit Na₂SO₄ und verdampft das Lösungsmittel i.Vak. Der Rückstand wird durch Destillation bzw. Kristallisation gereinigt.

1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-pyridin-4-ylpropan (**9b**)

Aus 10.2 g (40 mmol) **8** und 0.8 g Katalysator. Ausb. 9.3 g (91%) hellgelbes Öl mit Sdp. 0.05/145°C und n_D¹⁸ = 1.5658. - DC: Rf = 0.41 (Fl.3). - MS: m/z = 257 (M⁺). - ¹H-NMR: δ (ppm) = 8.55 (d, J=5 Hz, heteroarom. H-2 und H-6), 7.14 (d, J=5 Hz, heteroarom. H-3 und H-5), 6.90-6.60 (m, 3 arom. H), 3.87 (s, 2 OCH₃), 2.90-2.35 (m, 2 CH₂), 2.25-1.65 (m, CH₂). - Hydrochlorid: Farblose Nadeln mit Schmp. 119.5°C (Ethanol/Ether). - C₁₆H₂₀NO₂ · Cl (293.8) Ber. C 65.4 H 6.86 N 4.8 Gef. C 65.5 H 6.79 N 4.8.

1-Phenyl-2-pyridin-4-ylethan (**9c**)

Aus 20.0 g (110.3 mmol) **10** und 2.1 g Katalysator. Ausb. 18.2 g (90%) leicht gelbe Kristalle mit Schmp. 71°C (Petrolether; Lit.⁸⁾ 70-71°C). - DC: Rf=0.5 (Fl.5). - MS: m/z = 183 (M⁺). - ¹H-NMR: δ (ppm) = 8.58 (dd, J=5/2 Hz, heteroarom. H-2 und H-6), 7.40-6.90 (m, heteroarom. H-3 und H-5 sowie 5 arom. H), 2.90 (s, 2 CH₂).

Methiodide **11**

Herstellung nach Lit.³⁾.

1-Methyl-4-[3-(3-methoxyphenyl)-propyl]-pyridiniumiodid (**11a**)

Aus 10.0 g (44.0 mmol) **9a**; Ausb. 16.1 g (99%) rotbraunes Öl, das nicht kristallisierbar ist. - ¹H-NMR: δ (ppm) = 9.16 und 7.88 (jeweils d, J=7 Hz, heteroarom. H-2 und H-6 bzw. H-3 und H-5), 7.50-6.70 (m, 4 arom. H), 4.60 und 3.81 (jeweils s, N-CH₃ bzw. OCH₃), 3.15-2.45 (m, 2 CH₂), 2.30-1.70 (m, CH₂).

1-Methyl-4-[3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl]-pyridiniumiodid (**11b**)

Aus 9.0 g (35.0 mmol) **9b**; Ausb. 13.5 g (97%) farblose, dünne, lange Nadeln mit Schmp. 160.5°C (Ethanol). - 9.28 und 7.96 (jeweils d, J=7 Hz, heteroarom. H-2 und H-6 bzw. H-3 und H-5), 7.17 (verbr. m, 3 arom. H), 4.65 (s, N-CH₃), 3.92 und 3.89 (jeweils s, 2 OCH₃), 3.15-2.50 (m, 2 CH₂), 2.33-1.75 (m, CH₂). - C₁₇H₂₂NO₂ · I (399.3) Ber. C 51.1 H 5.55 N 3.5 Gef. C 51.2 H 5.48 N 3.6.

1-Methyl-4-(2-phenylethyl)-pyridiniumiodid (**11c**)

Aus je 16.0 g (87 mmol) **9c** und Methyljodid; Ausb. 28.4 g (100%) hellgelbe Kristalle mit Schmp. 143°C (Ethanol/Ether). - ¹H-NMR: δ (ppm) = 9.23 und 7.92 (jeweils d, J=7 Hz, heteroarom. H-2 und H-6 bzw. H-3 und H-5) 7.30 (m, 5 arom. H), 4.63 (s, N-CH₃), 3.40-2.80 (mc, 2 CH₂). - C₁₄H₁₆N · I (325.2) Ber. C 51.7 H 4.96 N 4.3 Gef. C 51.7 H 4.96 N 4.3.

1-Methyl-4-(4-phenylbutyl)-pyridiniumiodid (**11d**)

Aus je 20.0 g (94.7 mmol) **9d** und 25.0 g Methyljodid; Ausb. 32.8 g (98%) hellgelbe Plättchen mit Schmp. 85.5°C (Ethanol/Ether). - 9.28 und 7.88 (jeweils d, J=7 Hz, heteroarom. H-2 und H-6 bzw. H-3 und H-5), 7.28 (s, 5 arom. H), 4.63 (s, N-CH₃), 3.15-2.40 und 1.95-1.50 (jeweils m, je 2 CH₂). - C₁₆H₂₀N · I (353.2) Ber. C 54.4 H 5.71 N 4.0 Gef. C 54.3 H 5.73 N 4.1.

Tetrahydropyridine (**12**)

Herstellung nach Lit.³⁾.

1-Methyl-4-[3-(3-methoxyphenyl)-propyl]-1,2,5,6-tetrahydropyridin (**12a**)

Aus 6.0 g (16.3 mmol) **11a**; Ausb. 3.0 g (76%) hellgelbes Öl mit Sdp. 0.03/125-130°C und n_D¹⁹ = 1.5345; kleinere Rohproduktmengen werden sc (Fl.6) gereinigt. - DC: Rf = 0.52 (Fl.6). - MS: m/z = 245 (M⁺). - ¹H-NMR: δ (ppm) = 7.40-6.60 (m, 4 arom. H), 5.42 (m, 1 olefin. H), 3.80 (s, OCH₃), 3.05-1.50 (m, insgesamt 15 aliph. H, darin bei 2.33 s, N-CH₃). - Hydrochlorid: Kleine, farblose Kristallbüschel mit Schmp. 129°C (Ethanol/Ether). - C₁₆H₂₄NO · Cl (281.8) Ber. C 68.2 H 8.58 N 5.0 Gef. C 68.4 H 8.40 N 4.9.

1-Methyl-4-[3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl]-1,2,5,6-tetrahydropyridin (**12b**)

Aus 7.0 g (17.5 mmol) **11b**, je 175 ml Ethanol und 2 N-NaOH; Ausb. 4.0 g (83%) farbloses Öl mit Sdp. 0.07/154°C und n_D¹⁶ = 1.5396; kleine Rohproduktmengen werden sc (Fl.6) gereinigt. - DC: Rf = 0.51 (Fl.6). - MS: m/z = 275 (M⁺). - ¹H-NMR: δ (ppm) = 7.00-6.60 (m, 3 arom. H), 5.41 (m, 1 olefin. H) 3.88 (s, 2 OCH₃), 3.10-1.50 (m, insgesamt 15 aliph. H, darin bei 2.34 s, N-CH₃). - Methiodid: Farblose Kristalle mit Schmp. 102°C (Ethanol/Ether). - C₁₈H₂₈NO₂ · I (417.3) Ber. C 51.8 H 6.76 N 3.4 Gef. C 51.9 H 6.62 N 3.4.

1-Methyl-4-(2-phenylethyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin (**12c**)

Aus 10.0 g (30.7 mmol) **11c**, je 300 ml Ethanol und 2 N-NaOH; Ausb. 5.0 g (81%) farbloses Öl mit Sdp. 0.186-87°C und n_D²⁸ = 1.5296; kleine Rohproduktmengen werden sc (Fl.6) gereinigt. - DC: Rf = 0.49 (Fl.6). - ¹H-NMR: δ (ppm) = 7.23 (s, 5 arom. H), 5.39 (m, 1 olefin. H), 3.00-1.90 (m, insgesamt 13 aliph. H, darin bei 2.30 s, N-CH₃). - Hydrochlorid: Farblose Nadeln mit Schmp. 185°C (Ethanol/Ether). - C₁₄H₂₀N · Cl (237.8) Ber. C 70.7 H 8.48 N 5.9 Gef. C 70.9 H 8.44 N 5.8.

1-Methyl-4-(4-phenylbutyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin (**12d**)

Aus 28.6 g (81.0 mmol) **11d**, je 790 ml Ethanol und 2 N-NaOH; Ausb. 15.5 g (84%) farbloses Öl mit Sdp. 0.26/128-130°C und n_D²⁰ = 1.5247; kleine Rohproduktmengen werden sc (Fl.6) gereinigt. - DC: Rf = 0.62 (Fl.6). - MS: m/z = 229 (M⁺). - ¹H-NMR: δ (ppm) = 7.21 (s, 5 arom. H), 5.35 (m, 1 olefin. H), 3.10-1.20 (m, insgesamt 17 aliph. H, darin bei 2.32 s, N-CH₃). - Hydrochlorid: Farblose Kristalle mit Schmp. 138°C (Ethanol/Ether). - C₁₆H₂₄N · Cl (265.8) Ber. C 72.3 H 9.10 N 5.3 Gef. C 72.3 H 8.97 N 5.38.

Spiroverbindungen **1**

3,4-Dihydro-6-hydroxy-1'-methylspiro[naphthalin-1(2H),4'-piperidin] **1f** und

3,4-Dihydro-8-hydroxy-1'-methylspiro[naphthalin-1(2H),4'-piperidin] (**1g**)

Herstellung nach Lit.³⁾ aus 2.0 g (8.1 mmol) **12a**. Nach Abkühlung des Reaktionsgemisches scheiden sich 1.35 g hellbraunes, reines **1f**-HBr (Elem.-Analyse s.u.) ab, aus dem man nach Abfiltrieren **1f** mit N-NH₃ freisetzt (=1.0 g). Das Filtrat liefert nach Alkalisieren mit 6 N-NH₃ und CDCl₃-Extraktion 700 mg **1f/1g**-Gemisch, das durch mehrmalige SC (Fl.7) in 250 mg **1f** und 350 mg **1g** getrennt werden kann.

1f: Ausb. 1250 mg (67%) Nadeln mit Schmp. 156°C (Ethanol/Ether) und Rf = 0.50 (Fl.7). - MS: m/z = 231 (M⁺). - ¹H-NMR: δ (ppm) = 7.38-6.45 (m, 3 arom. H und Ar-OH, mit D₂O austauschb.), 3.10-1.15 /m, insgesamt 17 aliph. H, darin bei 2.36 s, N-CH₃). - Hydrochlorid: Farblose Plättchen mit Schmp. 310-324°C (Wasser). - C₁₅H₂₂NO · Cl (267.8) Ber. C 67.3 H 8.28 N 5.2 Gef. C 67.5 H 8.16 N 5.2. - Hydrobromid: Farblose Kristalle mit Schmp. 320-340°C (Wasser). - C₁₅H₂₂NO · Br (312.3) Ber. C 57.7 H 7.10 N 4.5 Gef. C 57.8 H 7.05 N 4.5.

Ig: Ausb. 350 mg (19%) farblose Kristalle mit Schmp. 207°C (Ethanol) und Rf = 0.42 (Fl.7).- MS: m/z = 231 (M⁺).- ¹H-NMR: δ (ppm) = 9.25 (breites s, Ar-OH, mit D₂O austauschb.), 7.11-6.45 (m, 3 arom. H), 3.90-1.10 (m, insgesamt 17 aliph. H, darin bei 2.47 s, N-CH₃).- ¹³C-NMR: δ (gef./ber., Modellverbindg. 2-t-Butyl-3-ethylphenol; ppm) = 157.3/157.3, 139.9/141.1 und 130.3/127.7 (3 s, C-8, C-4a, C-8a), 126.1/124.1, 120.3/120.4 und 114.7/112.7 (3 d, C-5, C-6, C-7), 51.8/- (2 t, C-2'/C-6'), 47.5 (q, C-NH₃), 34.9/- (s, C-4'), 32.6/- und 32.5/- (2t), 31.3/- (2t), 19.2/- (t).- C₁₅H₂₁NO (231.3) Ber. C 77.9 H 9.15 N 6.1 Gef. C 77.8 H 9.00 N 6.1. Hydrochlorid: Farblose Nadeln mit Schmp. 285-286°C (Ethanol/Ether).- C₁₅H₂₂NO · Cl (267.8) Ber. C 67.3 H 8.28 N 5.2 Gef. C 67.2 H 8.19 N 5.4.

3,4-Dihydro-6-methoxy-1'-methylspiro[naphthalin-1(2H),4'-piperidin] (1h)

Herstellung nach Lit.³⁾ aus 1.0 g (4.3 mmol) **1f**; Ausb. 900 mg (85%) hellgelbes, dc-einheitliches Öl, das nach einiger Zeit durchkristallisiert ist. Schmp. 64-65°C.- DC: Rf = 0.47 (Fl.6).- MS: m/z = 245 (M⁺).- ¹H-NMR: δ (ppm) = 7.50-6.95 (m, 3 arom. H), 3.77 (s, OCH₃), 3.00-1.15 (m, insgesamt 17 aliph. H, darin bei 2.33 s, N-CH₃).- ¹³C-NMR: δ (gef./ber., Modellverbindung 4-t-Butyl-3-ethylanisol; ppm) = 156.8/156.6, 138.2/141.9 und 137.0/141.0 (3s, C-6, C-8a, C-4a), 127.6/125.9, 113.1/113.1 und 112.0/112.1 (3 d, C-8, C-5, C-7), 54.7/- (q, OCH₃), 51.5/- (2 t, C-2'/C-6'), 46.3 (q, N-CH₃), 38.4/- (2 t, C-3'/C-5'), 34.0/- (s, C-4'), 30.9/-, 30.7/- und 18.8/- (3 t).- Hydrochlorid: Farblose Kristalle mit Schmp. 289°C (CH₂Cl₂)- C₁₆H₂₄NO · Cl (281.8) Ber. C 68.2 H 8.58 N 5.0 Gef. C 68.2 H 8.53 N 5.1.

3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-1'-methylspiro[naphthalin-1(2H),4'-piperidin] (1k)

Man erhitzt 1.0 g (3.6 mmol) **12b** in 10 ml 48proz. HBr 7 h auf 140°C, destilliert die Säure i.Vak. vollständig ab und löst den rötlichen Rückstand in wenigen ml Methanol. Nach Zugabe eines ca. vierfachen Diazomethanüberschusses (in Ethanol/Ether) wird die Lösung 14 h bei Raumtemp. gerührt, das nicht verbrauchte CH₂N₂ mit einigen Tropfen Eisessig zersetzt und das Lösungsmittel i.Vak. verdampft. Den Rückstand alkalisiert man mit einigen ml 2 N-NaOH und extrahiert mit 3 x 40 ml Ether. Die Etherextrakte werden mit Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel wird i.Vak. verdampft. Ausb. 500 mg (50%) hellgelbes, dc-reines Öl, das nach einiger Zeit durchkristallisiert ist; Schmp. 79°C, hellgelbe Kristalle.- DC: Rf = 0.39 (Fl.6).- MS: m/z = 275 (M⁺).- ¹H-NMR: δ (ppm) = 7.02 und 6.59 (jeweils s, 2 arom. H), 3.87 (s, 2 OCH₃), 2.95-1.40 (m, insgesamt 17 H, darin bei 2.35 s, N-CH₃).- ¹³C-NMR: δ (ppm) = 147.1, 146.6, 136.6 und 129.2 (4 s, C-6, C-7, C-8a, C-4a), 111.4 und 109.6 (2 d, C-5, C-8), 55.7 und 55.5 (2 q, 2 OCH₃), 51.6 (2t, C-2'/C-6'), 46.3 (q, N-CH₃), 38.3 (2 t, C-3'/C-5'), 34.3 (s, C-4'), 30.6, 30.2 und 18.9 (3 t).- Hydrochlorid: Farblose Kristalle mit Schmp. 222.5°C (Ethanol/Ether).- C₁₇H₂₆NO₂ · Cl (311.9) Ber. C 65.5 H 8.40 N 4.5 Gef. C 65.3 H 8.39 N 4.6.

2,3-Dihydro-1'-methylspiro[inden-1,4'-piperidin] (1l)

Die Lösung von 9.4 g (46.7 mmol) **12c** in 95 g 85proz. H₃PO₄ wird 80 h auf 160-165°C erhitzt, nach dem Abkühlen vorsichtig mit 6 N-NH₃ alkalisiert und mehrmals mit Ether extrahiert. Nach Trocknen der Etherextrakte mit Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel i.Vak. verdampft und der Rückstand i.Ölpumpenvak. destilliert. Ausb. 2.9 g (31%) farblores Öl mit Sdp._{0.25} 96-98°C und n_D²⁰ = 1.5477.- Die im Kühlschrank erstarrende Substanz verflüssigt sich wieder bei Raumtemp.- DC: Rf = 0.45 (Fl.6).- MS: m/z = 201 (M⁺).- ¹H-NMR: δ (ppm) = 7.21 (s, 4 arom. H), 3.10-1.20 (m, insgesamt 15 aliph. H, darin bei 2.32 s, N-CH₃).- ¹³C-NMR: δ (ppm) = 150.8 und 142.5 (2 s, C-7a, C-3a), 126.2, 126.0, 124.1 und 122.0 (4 d, C-4 bis C-7), 52.9 (2 t, C-2'/C-6'), 46.2 (q, N-CH₃), 45.4 (s, C-4'), 36.7 (2 t, C-3'/C-5'), 34.7 und 29.5 (2 t).- Hydrochlorid: Farblose Oktaeder mit Schmp. 331°C (Ethanol).- C₁₄H₂₀N · Cl (237.8) Ber. C 70.7 H 8.48 N 5.9 Gef. C 70.8 H 8.45 N 6.0.

6,7,8,9-Tetrahydro-1'-methylspiro(benzocycloheptan-5,4'-piperidin) (1m)

Herstellung analog **1l** (s.o.) aus 5.0 g (21.8 mmol) **12d** und 50 g 85proz. H₃PO₄, 21 h bei 140-150°C. Ausb. 2.9 g (58%) hellgelbes Öl mit Sdp._{0.25} 138-139°C und n_D²⁰ = 1.5247.- DC: Rf = 0.49 (Fl.6).- MS: m/z = 229 (M⁺).- ¹H-NMR: δ (ppm) = 7.33-7.05 (m, 4 arom. H), 3.10-1.10 (m, insgesamt 19 H, darin bei 2.27 s, N-CH₃).- ¹³C-NMR: δ (ppm) = 138.7 und 136.9 (2 s, C-9a, C-4a), 128.4, 128.0, 124.8 und 124.5 (4 d, 4 arom. C), 56.0 und 55.9 (2 t, C-2'/C-6'), 45.8 (q, N-CH₃), 42.0 (t), 39.2 (s, C-4'), 30.5, 28.9, 27.4, 23.9 und 20.1 (5 t).- Hydrobromid: Kleine, farblose Kristalle mit Schmp. 166°C (Ethanol/Ether).- C₁₆H₂₄N · Br (310.3) Ber. C 61.9 H 7.80 N 4.5 Gef. C 61.9 H 7.70 N 4.6.

4-Brompiperidiniumhydrobromide 13a,b

Allgemeine Vorschrift: Die Lösung vom 500 mg **12c** bzw. **12d** in 5 ml 48proz. HBr wird 36 h auf 75°C erwärmt, nach Abkühlen mit 6 N-NH₃ alkalisiert und mit 3 x 20 ml Ether extrahiert. Nach Trocknen der Etherextrakte mit Na₂SO₄ und Verdampfen des Lösungsmittels i.Vak. wird das Rohprodukt mit dem Chromatotron getrennt (Kieselgel PF₂₅₄ gipshaltig, Schichtstärke 4 mm, Fl. CH₂Cl₂/CH₃OH/ 6 N-NH₃ 25/1/0.1): Man trägt die Lösung des Rohproduktes in 5 ml Fließmittel auf die trockene Platte auf und kontrolliert die Trennung dc. Die Hauptfraktion wird i.Vak. eingedampft, der Rückstand unverzüglich in 20 ml CH₂Cl₂ gelöst und in die Lösung HBr-Gas eingeleitet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i.Vak. wird der Rückstand umkristallisiert.

1-Methyl-4-brom-4-(2-phenylethyl)-piperidiniumhydrobromid (13a)

Ausb. 200 mg (23%) glänzende Plättchen mit Schmp. 157°C (Ethanol) und Rf = 0.66 (Freie Base; Fl.6).- MS (Base): m/z = 281/283 (M⁺).- ¹H-NMR: δ (ppm) = 11.80-11.15 (breit, NH⁺), 7.27 (s, 5 arom. H), 3.80-2.00 (m, insgesamt 15 aliph. H, darin bei 2.91 d, J=5Hz, NH⁺-CH₃).- ¹³C-NMR: δ (ppm) = 140.2 (s, C-1), 128.5 und 128.3 (je 2 d, 4 arom. C), 126.2 (d, C-4'), 67.7 (s, C-4), 51.6 (2 t, C-2/C-6), 47.3 (t), 43.6 (q, N⁺-CH₃), 37.3 (2 t, C-3/C-5), 31.2 (t).- C₁₄H₂₁NBr · Br (363.1) Ber. C 46.3 H 5.83 N 3.9 Gef. C 46.3 H 5.85 N 3.9.

1-Methyl-4-brom-4-(4-phenylbutyl)-piperidiniumhydrobromid (13b)

Ausb. 250 mg (30%) farblose Kristalle mit Schmp. 144-145°C (Ethanol/Ether) und Rf = 0.70 (Freie Base; Fl.6).- MS (Base): m/z = 309/311 (M⁺).- ¹H-NMR: δ (ppm) = 11.75-10.90 (breit, NH⁺), 7.25 (s, 5 arom. H), 3.85-1.45 (m, insgesamt 19 aliph. H, darin bei 2.88 d, J=5Hz, NH⁺-CH₃).- C₁₆H₂₅NBr · Br (391.2) Ber. C 49.1 H 6.44 N 3.6 Gef. C 49.2 H 6.45 N 3.7.

Pharmakologische Prüfung von **1a**, **1b**, **1c**, **1e**, **1f**, **1h**, **1l** und **1m**
Material und Methodik s. Lit.^{5,6)}

Literatur

- 27.Mitt.: E. Reimann und J. Speckbacher, Arch. Pharm. (Weinheim) 323, 13 (1990).
- Aus der Dissertation J. Speckbacher, München 1987.
- E. Reimann, J. Speckbacher und H. Lotter, Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 385 (1987).
- a) M. Hesse, H. Meier und B. Zehe, Spektroskopische Methoden in der Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1979. b) C-NMR-Simulator, VCH Wissenschaftliche Software, Weinheim.
- E. Reimann, F. Bracher und J. Schünemann, Arch. Pharm. (Weinheim) 321, 935 (1988).
- E. Reimann, E. Hargasser und J. Schünemann, Arch. Pharm. (Weinheim) 322, 177 (1989).
- E. Reimann, Chem. Ber. 102, 2881 (1969).
- L. Horwitz, J. Org. Chem. 21, 1039 (1956).
- F. W. Bergstrom, T. R. Norton und R. A. Seibert, J. Org. Chem. 10, 452 (1945). [Ph613]