

# Synthese und ZNS-Aktivität spirocyclischer Pethidin- und Prodin-Analoga

Bernhard Wunsch\*, Georg Höfner und Gerd Bauschke

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, Sophienstr. 10, D-80333 München

Eingegangen am 10. September 1992

Die Bromacetale **5a** und **5b** reagieren mit *n*-Butyllithium und dem Piperidon **7** zu den Hydroxyacetalen **8b** und **8c**. Cyclisierung von **8b** und **8c** und nachfolgende Hydrolyse mit Säure liefern die spirocyclischen Halbacetale **10b** und **10c**, die sich mit PCC zu den spirocyclischen Prodin-Analoga **4b** und **4c** oxidieren lassen. - Das entspr. spirocyclische Pethidin-Derivat **2** wird durch Alkylierung des 2-Benzopyran-3-ons **16** mit *N*-Lost (**17**) gewonnen. Im Writhing Test (Maus) ist das Spiropethidin **2** bis zu einer Dosis von 20 mg/kg KG nicht analgetisch wirksam. In der Reihe der spirocyclischen Prodin-Analoga ist das methylierte Lacton **4c** das stärkste Analgetikum mit einem ED<sub>50</sub>-Wert (ED<sub>50</sub> = 9.2 mg/kg KG) im Bereich des ED<sub>50</sub>-Wertes von Tramadol.

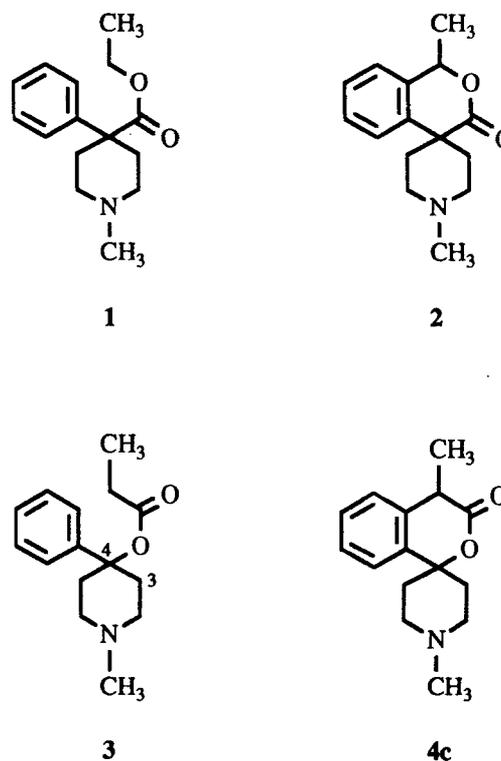
## Synthesis and CNS-Activity of Spirocyclic Pethidine and Prodin Analogues

The bromoacetals **5a** and **5b** react with *n*-butyllithium and the piperidone **7** to yield the hydroxyacetals **8b** and **8c**, respectively. Cyclization of **8b** and **8c** followed by acid hydrolysis affords the spirocyclic hemiacetals **10b** and **10c** which are oxidized by PCC to give the spirocyclic prodine analogues **4b** and **4c**. - The corresponding spirocyclic pethidine derivative **2** is prepared by alkylation of the 2-benzopyran-3-one **16** with *N*-Lost (**17**). In the mouse writhing test the spiropethidine **2** is not analgesic active up to a dose of 20 mg/kg body weight (bw). In the spirocyclic prodine series the methylated lactone **4c** is the most active analgesic with an ED<sub>50</sub>-value (ED<sub>50</sub> = 9.2 mg/kg bw) in the range of the ED<sub>50</sub>-value of tramadol.

Wir berichten hier über Darstellung und biologische Eigenschaften von 2-Benzopyranen, bei denen in 4-Stellung (**2**) bzw. in 1-Stellung (**4**, **9** und **10**) ein Piperidinring spirocyclisch angeknüpft ist. Solche Spiroverbindungen sind bezüglich ZNS-Aktivität von Interesse, da es sich bei **2** um ein Derivat des starken Analgetikums Pethidin (**1**) handelt, bei dem der Konformationsraum des Ethoxycarbonylrests durch eine zusätzliche Bindung eingeschränkt ist. Die analgetische Aktivität des Pethidins wird allerdings von Estern des 1-Methyl-4-phenyl-4-piperidinols übertroffen. Das Wirkungsoptimum dieser sogenannten "umgekehrten Ester" der Pethidinreihe liegt bei den Estern der Propionsäure (3-Demethylprodin, **3**)<sup>1)</sup>. Wir haben deshalb auch Spiroverbindungen des Typs **4** (z.B. **4c**) synthetisiert, bei denen es sich um Derivate von **3** mit verminderter Beweglichkeit des Propionyloxyrests handelt.

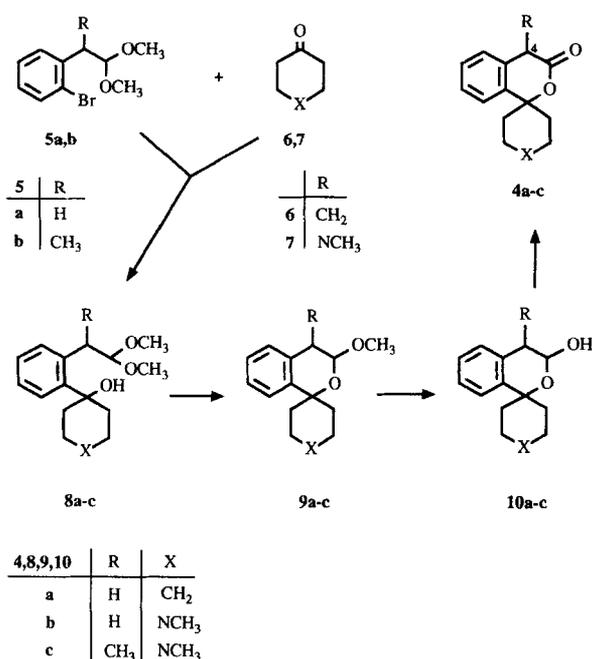
### Chemische Untersuchungen

Zur Gewinnung der Spiroverbindungen **4** haben wir das (2-Bromphenyl)-acetaldehydacetal **5a**<sup>2)</sup> mit *n*-Butyllithium behandelt (Br/Li-Austausch) und anschließend mit Cyclohexanon (**6**) bzw. 1-Methyl-4-piperidon (**7**) zu den Hydroxyacetalen **8a** bzw. **8b** umgesetzt. Während für die intramolekulare Umacetalisierung des Hydroxyacetals **8a** zur Spiroverbindung **9a** eine katalytische Menge *p*-Toluolsulfonsäure ausreichend war, gelang die Cyclisierung von **8b** zu **9b** erst mit 1.2 Äquivalenten *p*-Toluolsulfonsäure. Hydrolyse des Hydroxyacetals **8a** bzw. des Acetals **9b** mit verd. HCl führte zu den spirocyclischen Halbacetalen **10a** bzw. **10b**, die sich mit Pyridiniumchlorochromat (PCC) zu den spirocyclischen Lactonen **4a** bzw. **4b** oxidieren ließen.



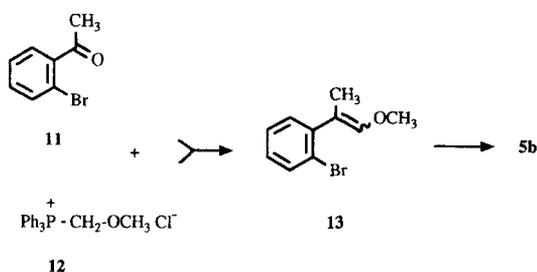
Schema 1

Um der Struktur des Propionsäureesters **3** möglichst nahe zu kommen, war eine zusätzliche Methylgruppe in 4-Stellung der Spiroverbindung **4b** nötig. Da es jedoch nicht gelang, diese Methylgruppe nachträglich durch Methylier-



Schema 2

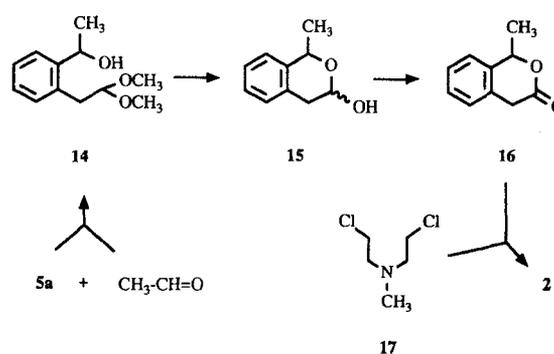
zung von **4b** einzubauen, haben wir die Synthese mit einer entspr. methylierten Verbindung begonnen. Ausgehend von dem 2-(2-Bromphenyl)-propionaldehydacetat **5b** ließ sich das methylierte Spirolacton **4c** in Analogie zu **4b** über die Zwischenstufen **8c**, **9c** und **10c** gewinnen. Es war dabei unwesentlich, daß die Spirocyclen **9c** und **10c** jeweils als *cis/trans*-Diastereomerenmischungen anfielen, weil bei der abschließenden Oxidation des Halbacetals **10c** zu dem Lacton **4c** beide Diastereomere das gleiche Produkt lieferten.



Schema 3

Das für diese Umsetzung erforderliche Propionaldehydacetat **5b** war durch Homologisierung von 2'-Bromoacetophenon (**11**) zugänglich. In einer Wittig-Reaktion kondensierte **11** mit dem Phosphoniumchlorid **12** und KOtBu zu dem Enoether **13** (*Z/E*-Gemisch), an den sich unter Säurekatalyse Methanol addieren ließ.

Auch für die Synthese des spirocyclischen Pethidin-Derivats **2** diente uns das Bromoacetat **5a** als Ausgangsverbindung. Bei  $-78^{\circ}\text{C}$  reagierte **5a** mit *n*-Butyllithium und Acetaldehyd zu dem Hydroxyacetal **14**<sup>2)</sup>, dessen Hydrolyse mit verd. HCl das Halbacetal **15** lieferte. Nach Pyridiniumchlorochromat-Oxidation zum Lacton **16** gelang die Anknüp-



Schema 4

fung des Piperidinrings in 4-Stellung durch zweifache Alkylierung mit dem Dielektrophil *N,N*-Bis(2-chlorethyl)-*N*-methylamin (**17**).

MM2-Berechnungen zufolge ist beim Pethidin (**1**) die Konformation mit äquatorial ständigem Phenylrest um etwa 0.6 kcal/mol günstiger als die Konformation mit axial stehendem Phenylrest<sup>3)</sup>. Es ist jedoch nicht geklärt, welche Konformation für die Analgesie die größere Rolle spielt<sup>3,4)</sup>. Analoge molekülmechanische Rechnungen für das Spiropethidin **2** ergaben, daß auch bei **2** die Konformation, bei der der Phenylring die äquatoriale Position am Piperidinring einnimmt, um ca. 2.2-2.4 kcal/mol günstiger ist als die entspr. Konformation mit axialem Phenylrest.

#### Pharmakologische Untersuchungen

Zur Prüfung auf zentrale Wirkungen wurde zunächst das Verhalten von Mäusen zu verschiedenen Zeiten nach i.p.-Applikation von **2**, **4b**, **4c**, **9b** und **10b** beobachtet. Ca. 60 Parameter wurden gemessen und beurteilt (Verhaltensbeobachtung nach Irwin<sup>5)</sup>). Die Spiroverbindungen **2**, **4b** (nur bei 100 mg/kg KG), **4c** und **9b** führten sofort nach Verabreichung von 100 und 50 mg/kg Körpergewicht (KG) zu starker Erregung der Mäuse: Es waren Krämpfe, Straub'sches Schwanzphänomen, Hyperaktivität und Schreckhaftigkeit der Versuchstiere (nur **9b**) sowie verlangsamte Atmung bis hin zu Atemnot erkennbar. Beim ersten Beobachtungszeitpunkt, 30 min nach Applikation der Testsubstanzen, waren dagegen Symptome zu beobachten, die eher für eine zentrale Dämpfung sprechen: Verminderte Lokomotion, Motor koordinationsstörungen, verlangsamte Atmung, Hypothermie, verminderter Muskeltonus (nur **2** und **4c**) sowie Lidspaltenverkleinerung (nicht bei **2**). Während **4b** und **9b** bei einer Dosierung von 25 mg/kg KG das Verhalten der Mäuse nicht mehr beeinflussten, wirkten **2** und **4c** auch bei dieser Dosis noch schwach zentral dämpfend. Das spirocyclische Halbacetal **10b**, die polarste der untersuchten Verbindungen, führte selbst bei einer Dosis von 100 mg/kg KG nicht zu erkennbaren Verhaltensanomalien der Mäuse und wurde deshalb nicht weiter untersucht.

Die ED<sub>50</sub>-Werte, die wir bei der Prüfung auf Analgesie im Essigsäure-Writhing Test<sup>6)</sup> gefunden haben, sind in Tab. 1 zusammengestellt. Für **2**, das spirocyclische Pethidin-Deri-

**Tab. 1:** Analgetische Aktivität im Essigsäure Writhing Test (Maus)

Substanz	ED <sub>50</sub> -Wert in mg/kg KG	
<b>2</b>	(nicht bestimmbar)	
<b>4b</b>	15.0	(4.0 - 56.1)
<b>4c</b>	9.2	(4.4 - 19.3)
<b>9b</b>	21	(7.1 - 62)
Pethidin	3.0	(1.94 - 4.65)
Tramadol	7.4	(3.6 - 14.5)

vat, war im Writhing Test ein ED<sub>50</sub>-Wert nicht bestimmbar, da selbst durch 20 mg/kg KG, einer Dosis, bei der schon deutlich die zentrale Dämpfung zu erkennen war, die Zahl der Streckreaktionen nicht reduziert wurde. In der Reihe der spirocyclischen Prodin-Analoga (**4b**, **4c**, **9b**) steigt der analgetische Effekt mit zunehmender Ähnlichkeit zur Leitstruktur **3**: Am schwächsten wirkt die Methoxyverbindung **9b**, etwas stärker das Lacton **4b**, die stärkste Analgesie ruft das in 4-Stellung methylierte Lacton **4c** hervor. Allerdings erreicht auch **4c** nicht die Analgesie von Pethidin. Mit einem ED<sub>50</sub>-Wert von 9.2 mg/kg KG liegt die analgetische Wirksamkeit von **4c** etwa im Bereich der Analgesie von Tramadol. Durch zusätzliche Gabe von 2 mg/kg KG Naloxon · HCl ließ sich der analgetische Effekt von **4c** nicht aufheben. Dies spricht dafür, daß die Analgesie von **4c** nicht an Opioidrezeptoren gekoppelt ist. **4c** war auch im Hot Plate Test (Maus)<sup>7</sup> analgetisch aktiv [ED<sub>50</sub> = 23 mg/kg KG (13.9-38.2)]. Die Spiroverbindungen **4b** und **9b** wurden außerdem im Tail Flick Test<sup>8</sup> auf Analgesie untersucht. Während für das spirocyclische Lacton **4b** ein ED<sub>50</sub>-Wert nicht bestimmt werden konnte, weil es bis zu einer Dosis von 30 mg/kg KG wirkungslos war, führte die Vorbehandlung der Mäuse mit der Methoxyverbindung **9b** bereits bei einer Dosis von 15 mg/kg KG zu einer verzögerten Reaktion auf den Schmerzreiz (Wärme-Lichtstrahl). Der für **9b** in diesem Testmodell ermittelte ED<sub>50</sub>-Wert von 43 mg/kg KG (10.8-172) liegt aber deutlich über den ED<sub>50</sub>-Werten von Tramadol [ED<sub>50</sub> = 12.6 mg/kg KG (7.5-21.5)] und Pethidin [ED<sub>50</sub> = 3.4 mg/kg KG (1.9-6.2)].

In einem Screening wurden die Spiroverbindungen **4a-c**, **9b-c** und **10a-c** auf insektizide, herbizide und nematizide Wirksamkeit getestet. Im Herbizid-Screening fiel **10a** durch Keimhemmung der Testspezies *Veronica persica* Poir. (persischer Ehrenpreis) auf. Bei der Insektizidprüfung war **9b** gegen den Maisschädling *Diabrotica undecimpunctata* (160 ppm) und gegen den Baumwollschädling *Anthonomus grandis* (1000 ppm) wirksam; **4c** zeigte eine 90proz. Wirkung gegen Spinnmilben und **9c** war gegen Blattläuse (1000 ppm) aktiv.

Herrn Prof. F. Eiden danken wir ganz herzlich für die stets großzügige Unterstützung unserer Arbeit. Der Fa. Schering AG danken wir für die Prüfung auf biozide Wirksamkeit und dem Fonds der Chemischen Industrie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für finanzielle Unterstützung.

## Experimenteller Teil

### Allgemeine Angaben zu den chemischen Untersuchungen

Schmp. (unkorrigiert): Gerät nach Dr. Tottoli (Büchi).- CHN-Analysen: CHN-Elementaranalysator Rapid (Heraeus).- Massenspektren: Massenspektrometer CH 7 (Varian).- IR-Spektren: IR-Spektrophotometer 710 B (Perkin-Elmer).- NMR-Spektren: GSX FT NMR-Spektrometer, 400 MHz (Jeol).- DC: DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F 254 (Merck).- SC: Kieselgel 60, Korngröße 0.063-0.200 mm (Merck).- Chromatotron: Modell 7924 T (Harrison Research); Kieselgel 60 PF 254 mit CaSO<sub>4</sub> × 1/2 H<sub>2</sub>O.- Flash Chromatographie: Lit.<sup>9)</sup>- Molekülmechanische Rechnungen: Programm Insight II (Biosym Technologies), Personal Iris W-4D25TG (Silicon Graphics).

### 2-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-phenyl]-acetaldehyd-dimethylacetal (**8a**)

Unter N<sub>2</sub> wurden 1.07 g (4.37 mmol) **5a** in 20 ml THF auf -78°C gekühlt und mit 3.0 ml (4.8 mmol) n-Butyllithium (1.6 molar in n-Hexan) versetzt. Danach wurde 40 min bei -78°C gerührt und anschließend mit 0.5 g (5.10 mmol) Cyclohexanon (**6**) in 5 ml THF versetzt. Es wurde 90 min bei -78°C und 30 min bei RT gerührt, dann wurde H<sub>2</sub>O (30 ml) zugegeben und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt. Die getrocknete (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Phase wurde i.Vak. eingedampft und der Rückstand am Chromatotron gereinigt (4 mm-Platte, Laufmittel Petrolether:Ethylacetat = 95:5). Farbloses Öl, Ausb. 0.67 g (58%).- C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub> (264.4) Ber. C 72.7 H 9.15 Gef. C 72.8 H 9.07 Mol.-Masse 264 (ms).- IR (Film): 3460 (OH); 1130 (C-O); 1080 cm<sup>-1</sup> (C-O).- <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ (ppm) = 1.01-2.39 (m; 10 H, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 3.27 (s; 6H, CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.30 (d; J = 5.5 Hz, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>), 4.53 (s; 1H, H/D-Tausch, OH), 4.60 (t; J = 5.5 Hz, 1H, CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 7.00-7.79 (m, 4H, arom.).

### 3,4-Dihydro-3-methoxy-spiro[1H-2-benzopyran-1,1'-cyclohexan] (**9a**)

0.53 g (2.0 mmol) **8a**, 50 ml Methanol und 30 mg (0.16 mmol) p-Toluolsulfonsäure wurden 3.5 h bei RT gerührt. Dann wurde mit 0.2 N NaOH (50 ml) versetzt, mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt (4 x), die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Schicht getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i.Vak. eingengt. Der Rückstand wurde am Chromatotron gereinigt (4 mm-Platte, Laufmittel Petrolether:Ethylacetat = 8:2). Farblose Kristalle (Ligroin), Schmp. 58-59°C, Ausb. 0.35 g (75%).- C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> (232.3) Ber. C 77.6 H 8.68 Gef. C 77.5 H 8.55 Mol.-Masse 232 (ms).- IR (KBr): 1140 (C-O); 1070 cm<sup>-1</sup> (C-O).- <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ (ppm) = 1.12-2.23 (m; 10 H, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 2.66 (dd; J = 16.0/6.0 Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub>), 2.96 (dd; J = 16.0/4.0 Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.47 (s; 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.88 (dd; J = 6.0/4.0 Hz, 1H, O-CHOCH<sub>3</sub>), 7.07-7.46 (m; 4H, arom.).

### 3,4-Dihydro-spiro[1H-2-benzopyran-1,1'-cyclohexan]-3-ol (**10a**)

1.19 g (4.5 mmol) **8a**, 25 ml Dioxan und 20 ml 0.05 N HCl wurden 48 h bei RT gerührt. Dann wurde H<sub>2</sub>O (20 ml) zugesetzt und viermal mit je 25 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Nach Trocknen (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) wurde das Lösungsmittel i.Vak. verdampft und der Rückstand umkristallisiert. Farblose Kristalle (Cyclohexan), Schmp. 145-147°C, Ausb. 0.45 g (46%).- C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> (218.3) Ber. C 77.0 H 8.31 Gef. C 76.9 H 8.37 Mol.-Masse 218 (ms).- IR (KBr): 3330 (OH); 1135 (C-O); 1060 cm<sup>-1</sup> (C-O).- <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ (ppm) = 1.28-1.37 (m; 1H, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 1.42-1.49 (m; 3H, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 1.65-1.83 [m; 5H, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>], 1.91-1.95 (m; 1H, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 2.67 (dd; J = 15.6/8.1 Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 2.80 (dd; J = 15.6/2.6 Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 5.07 (m; 1H, OCHOH), 6.40 (d; J = 6.2 Hz, 1H, OH), 7.04 (d; J = 7.3 Hz, 1H, arom.), 7.09-7.18 (m; 3H, arom.).

### Spiro[1H-2-benzopyran-1,1'-cyclohexan]-3(4H)-on (**4a**)

Unter N<sub>2</sub> wurden 734 mg (3.37 mmol) **10a** in 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zu 2.17 g Pyridiniumchlorochromat in 30 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> getropft. Nach 4 h bei RT

wurde filtriert, i.Vak. eingengt und der Rückstand sc gereinigt (60 g Kieselgel, Säulendurchmesser 3 cm, Laufmittel Petrolether:Ethylacetat = 95:5, Fraktionen zu 20 ml). Die Fraktionen 34–56 wurden gemeinsam i.Vak. eingedampft, der Rückstand wurde umkristallisiert. Farblose Nadeln (iPr<sub>2</sub>O), Schmp. 100–102°C, Ausb. 380 mg (52%).- C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> (216.3) Ber. C 77.8 H 7.46 Gef. C 77.6 H 7.61 Mol.-Masse 216 (ms).- IR (KBr): 1735 (C=O); 1300 (C-O); 1140 cm<sup>-1</sup> (C-O).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.25–1.37 (m; 1H, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 1.68–1.72 (m; 2H, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 1.81–2.01 (m; 5H, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 2.04–2.07 (m; 2H, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 3.78 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>), 7.15–7.17 (m; 1H, arom.), 7.29–7.31 (m; 3H, arom.).

### 2-[2-(4-Hydroxy-1-methyl-4-piperidyl)-phenyl]-acetaldehyd-dimethylacetal (**8b**)

Unter N<sub>2</sub> wurden 1.07 g (4.37 mmol) **5a** in 20 ml THF auf -78°C gekühlt und mit 3.0 ml (4.8 mmol) n-Butyllithium (1.6 molar in n-Hexan) versetzt. Nach 1 h bei -78°C wurden 0.58 g (5.1 mmol) 1-Methyl-4-piperidon (**7**) in 5 ml THF langsam zugetropft. Danach wurde 2 h bei -78°C und 1 h bei RT gerührt, mit 30 ml H<sub>2</sub>O hydrolysiert und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Phase wurde getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), i.Vak. eingedampft und der Rückstand rotationschromatographisch gereinigt (Chromatotron, 4 mm-Platte, Laufmittel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH = 95:5, Fraktionen zu 20 ml). Farbloses Öl, erstarrt zu farblosen Kristallen, Schmp. 73–75°C, Ausb. 0.62 g (51%).- C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub> (279.4) Ber. C 68.8 H 9.02 N 5.0 Gef. C 68.8 H 9.02 N 5.0 Mol.-Masse 279 (ms).- IR (KBr): 3100 (OH); 1120 (C-O); 1040 cm<sup>-1</sup> (C-O).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.69–2.30 (m; 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.37 (s; 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.50–2.95 (m; 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.38 (s; 6H, CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.52 (d; J = 5.5 Hz, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.85 (s-breit; 1H, H/D-Tausch, OH), 4.59 (t; J = 5.5 Hz, 1H, CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 7.17–7.59 (m, 4H, arom.).

### 3,4-Dihydro-3-methoxy-1'-methyl-spiro[1H-2-benzopyran-1,4'-piperidin] (**9b**)

0.18 g (0.65 mmol) **8b**, 0.15 g (0.79 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure und 20 ml CH<sub>3</sub>OH wurden 48 h bei RT gerührt. Dann wurde mit 50 ml 5 proz. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung verdünnt, mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt, die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Schicht getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), i.Vak. eingedampft und der Rückstand im Kugelrohr destilliert. Farbloses Öl (Sdp<sub>0.01</sub> 220–250°C), das zu farblosen Kristallen (iPr<sub>2</sub>O) erstarrte, Schmp. 68–70°C, Ausb. 0.12 g (75%).- C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> (247.3) Ber. C 72.8 H 8.56 N 5.7 Gef. C 72.5 H 8.86 N 5.6 Mol.-Masse 247 (ms).- IR (KBr): 1075 (C-O); 1040 cm<sup>-1</sup> (C-O).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.85–1.89 (m; 1H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.93–2.03 (m; 2H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.21 (td; J = 12.5/4.5 Hz, 1H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.37 (s; 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.46 (td; J = 11.3/4.3 Hz, 1H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.54 (td; J = 12.5/2.7 Hz, 1H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.74–2.79 (m; 2H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.90 (dd; J = 15.4/6.6 Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub>), 2.95 (dd; J = 15.4/3.7 Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.58 (s; 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.87 (dd; J = 6.6/3.7 Hz, 1H, OCH(OCH<sub>3</sub>)), 7.08–7.27 (m, 4H, arom.).

### 3,4-Dihydro-1'-methyl-spiro[1H-2-benzopyran-1,4'-piperidin]-3-ol (**10b**)

1.53 g (6.2 mmol) **9b**, 50 ml Dioxan und 50 ml N HCl wurden 75 h bei RT gerührt. Dann wurde mit 2 N NaOH alkalisiert, mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt, die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Schicht getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), i.Vak. eingedampft und der Rückstand umkristallisiert. Farblose Kristalle (iPr<sub>2</sub>O), Schmp. 145–147°C, Ausb. 1.28 g (89%).- C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (233.3) Ber. C 72.1 H 8.21 N 6.0 Gef. C 71.8 H 8.50 N 6.0 Mol.-Masse 233 (ms).- IR (KBr): 3070 (OH); 1060 (C-O); 1040 cm<sup>-1</sup> (C-O).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.85–1.88 (m; 1H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.99–2.03 (m; 2H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.25 (td; J = 13.2/4.4 Hz, 1H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.35 (s; 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.48–2.60 (m; 2H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.73–2.76 (m; 2H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.88 (dd; J = 15.8/7.3 Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.01 (dd; J = 15.8/2.9 Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub>), 4.87 (s-breit, 1H, OH), 5.29 (dd; J = 7.3/2.9 Hz, 1H, OCH(OH)), 7.10 (d; J = 6.6 Hz, 1H, arom.), 7.16–7.22 (m; 3H, arom.).

### 1'-Methyl-spiro[1H-2-benzopyran-1,4'-piperidin]-3(4H)-on (**4b**)

Unter N<sub>2</sub> wurden 175 mg (0.75 mmol) **10b** in 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zügig zu 248 mg (1.15 mmol) Pyridiniumchlorochromat in 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> getropft. Nach 3 h bei RT wurde filtriert, das Filtrat i.Vak. eingengt und der Rückstand über Kieselgel filtriert (30 g Kieselgel, Säulendurchmesser 2 cm, Laufmittel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH = 9:1). Farblose Kristalle (iPr<sub>2</sub>O), Schmp. 99–100°C, Ausb. 65.5 mg (38%).- C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (231.3) Ber. C 72.7 H 7.41 N 6.1 Gef. C 72.5 H 7.71 N 6.0 Mol.-Masse 231 (ms).- IR (KBr): 1725 (C=O); 1270 (C-O); 1150 (C-O); 980 cm<sup>-1</sup> (C-O).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 2.01 (dd; J = 12.7/2.2 Hz, 2H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> äquatorial), 2.26 (td, J = 12.7/4.4 Hz, 2H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> axial), 2.39 (s; 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.61 (td; J = 12.7/2.2 Hz, 2H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> axial), 2.80 (dd; J = 12.7/4.4 Hz, 2H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> äquatorial), 3.79 (s; 2H, Ar-CH<sub>2</sub>), 7.16–7.18 (m; 1H, arom.), 7.30–7.33 (m; 3H, arom.).

### 1-Brom-2-(2-methoxy-1-methylvinyl)benzol (**13**)

Unter N<sub>2</sub> wurden 27.7 g (81 mmol) Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid (**12**) in 90 ml THF suspendiert, auf -40°C gekühlt und portionsweise mit 11.56 g (103 mmol) KOtBu versetzt, wobei die Temp. -10°C nicht übersteigen darf. Nach vollständiger KOtBu-Zugabe wurden sofort 10.0 g (50.3 mmol) 2'-Bromacetophenon (**11**) in 50 ml THF zugetropft, wobei die Temp. wiederum unter -10°C gehalten wurde. Es wurde 1 h bei -10°C und 18 h bei RT gerührt, dann wurde H<sub>2</sub>O (200 ml) zugegeben und zehnmal mit Petrolether ausgeschüttelt. Die org. Schicht wurde getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), i.Vak. eingengt, der Rückstand in 250 ml CH<sub>3</sub>OH und 150 ml H<sub>2</sub>O aufgenommen und wiederum mit Petrolether (zehnmal) extrahiert. Die Petrolether-Phase wurde getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und fraktioniert destilliert. Farblose Flüssigkeit, Sdp<sub>0.1</sub> 49–55°C, Ausb. 9.55 g (84%).- C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>BrO (227.1) Ber. C 52.9 H 4.88 Gef. C 53.2 H 4.58 Mol.-Masse 228/226 (ms).- IR (Film): 2850 (OCH<sub>3</sub>); 1660 (C=C); 1230 (C-O); 1140 cm<sup>-1</sup> (C-O).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.79 (s; 3 x 0.2 H, CH<sub>3</sub>), 1.88 (s; 3 x 0.8 H, CH<sub>3</sub>), 3.48 (s, 3 x 0.2 H, OCH<sub>3</sub>), 3.62 (s, 3 x 0.8 H, OCH<sub>3</sub>), 5.940 und 5.944 (je s; zusammen 1H, C=CHOCH<sub>3</sub>), 7.01 (td; J = 7.3/2.2 Hz, 1H, arom.), 7.10 (dd; J = 7.3/2.2 Hz, 1H, arom.), 7.16 und 7.20 (je t; J = 7.3 Hz, zusammen 1H, arom.), 7.46–7.51 (m, 1H, arom.). Das *Z/E*-Isomerenverhältnis beträgt 4:1.

### 2-(2-Bromphenyl)-propionaldehyd-dimethylacetal (**5b**)

Unter N<sub>2</sub> wurden 8.0 g (35.2 mmol) **13**, 175 mg *p*-Toluolsulfonsäure und 70 ml Methanol 72 h rückfließend erhitzt. Anschließend wurde mit H<sub>2</sub>O (70 ml) verdünnt, fünfmal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt, die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Schicht getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und fraktioniert destilliert. Farblose Flüssigkeit, Sdp<sub>0.05</sub> 65°C, Ausb. 7.57 g (83%).- C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>BrO<sub>2</sub> (259.1) Ber. C 51.0 H 5.83 Br 30.8 Gef. C 50.9 H 5.89 Br 30.7 Mol.-Masse 260/258 (ms).- IR (Film): 2840 (OCH<sub>3</sub>); 1080 cm<sup>-1</sup> (C-O).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.25 (d; J = 7.3 Hz, 3H, CH-C<sub>H</sub>), 3.30 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.37 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.58–2.65 (m; 1H, Ar-CH), 4.47 (d; J = 5.9 Hz, 1H, CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 7.06 (td; J = 8.1/1.5 Hz, 1H, arom.), 7.26 (dd; J = 8.1/1.5 Hz, 1H, arom.), 7.31 (td; J = 8.1/1.5 Hz, 1H, arom.), 7.54 (dd; J = 8.1/1.5 Hz, 1H, arom.).

### 2-[2-(4-Hydroxy-1-methyl-4-piperidyl)-phenyl]-propionaldehyd-dimethylacetal (**8c**)

Unter N<sub>2</sub> wurden 2.26 g (8.7 mmol) **5b** in 40 ml THF auf -78°C gekühlt und tropfenweise mit 6 ml (9.6 mmol) n-Butyllithium (1.6 molar in n-Hexan) versetzt. Nach 20 min bei -78°C wurden 1.16 g (10.3 mmol) 1-Methyl-4-piperidon (**7**) in 10 ml THF langsam zugetropft. Es wurde 6 h bei -78°C und 30 min bei RT gerührt, dann wurde mit 60 ml halbkonz. NH<sub>4</sub>Cl hydrolysiert und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die getrocknete (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Phase wurde i.Vak. eingedampft und der Rückstand sc gereinigt

(50 g Kieselgel, Säulendurchmesser 3 cm, Laufmittel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH = 9:1, Fraktionen zu 20 ml). Farblose Kristalle (iPr<sub>2</sub>O), Schmp. 84-86°C, Ausb. 907 mg (36%).- C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub> (293.4) Ber. C 69.6 H 9.28 N 4.8 Gef. C 69.6 H 9.30 N 4.8 Mol.-Masse 293 (ms).- IR (KBr): 3150 (OH); 1100 (C-O); 1060 cm<sup>-1</sup> (C-O).- <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ (ppm) = 1.14 (d; J = 7.3 Hz, 3H, Ar-CH-CH<sub>3</sub>), 1.73 (dd; J = 12.8/2.2 Hz, 1H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.88 (td; J = 12.8/4.4 Hz, 1H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.97 (dd; J = 12.8/2.2 Hz, 1H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.10 (td; J = 12.8/4.4 Hz, 1H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.19 (s; 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.38-2.44 (m; 2H, N-CH<sub>2</sub>), 2.52-2.57 (m; 2H, N-CH<sub>2</sub>), 3.15 (s; 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.31 (s; 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.19 (quint; J = 7.3 Hz, 1H, Ar-CH), 4.47 (d; J = 7.3 Hz, 1H, CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.63 (s; 1H, H/D-Tausch, OH), 7.11 (t; J = 7.3 Hz, 1H, arom.), 7.18 (t; J = 7.3 Hz, 1H, arom.), 7.37 (d; J = 7.3 Hz, 2H, arom.).

*3,4-Dihydro-3-methoxy-1',4'-dimethyl-spiro[1H-2-benzopyran-1,4'-piperidin]* (**9c**)

872 mg (2.97 mmol) **8c**, 620 mg (3.26 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure und 70 ml CH<sub>3</sub>OH wurden 24 h bei RT gerührt. Dann wurde 10proz. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (70 ml) zugegeben, mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Schicht getrocknet (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), i.Vak. eingedampft und der Rückstand umkristallisiert. Farblose Kristalle (iPr<sub>2</sub>O), Schmp. 65-71°C, Ausb. 674.9 mg (87%).- C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub> (261.4) Ber. C 73.5 H 8.87 N 5.4 Gef. C 73.4 H 8.86 N 5.3 Mol.-Masse 261 (ms).- IR (KBr): 1105 (C-O); 1060 cm<sup>-1</sup> (C-O).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.25 (d; J = 7.3 Hz, 3 x 0.2 H, Ar-CH-CH<sub>3</sub>), 1.29 (d; J = 7.3 Hz, 3 x 0.8 H, Ar-CH-CH<sub>3</sub>), 1.83-2.07 (m; 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.17 (td; J = 12.2/4.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.365 und 2.373 (je s; zusammen 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2.48 (td; J = 12.2/2.9 Hz, 1H, N-CH<sub>2</sub>), 2.56 (td; J = 12.2/2.2 Hz, 1H, N-CH<sub>2</sub>), 2.73-2.80 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 2.89 (qd; J = 7.3/4.4 Hz, 1H, Ar-CH-CH<sub>3</sub>), 3.51 (s; 3 x 0.8 H, OCH<sub>3</sub>), 3.58 (s; 3 x 0.2 H, OCH<sub>3</sub>), 4.62 (d; J = 4.4 Hz, 0.8 H, OCH(OH)CH<sub>3</sub>), 4.80 (d; J = 2.2 Hz, 0.2 H, OCH(OH)CH<sub>3</sub>), 7.10-7.21 (m, 4H, arom.).- Das *cis/trans*-Diastereomerenverhältnis beträgt 20:80.

*3,4-Dihydro-1'-4'-dimethyl-spiro[1H-2-benzopyran-1,4'-piperidin]-3-ol* (**10c**)

a) 445.6 mg (1.7 mmol) **9c**, 25 ml Dioxan und 25 ml N HCl wurden 68 h bei RT gerührt. Dann wurde mit H<sub>2</sub>O (80 ml) verdünnt, mit 2 N NaOH alkalisiert und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrocknete CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Phase wurde i.Vak. eingeeengt und der Rückstand sc gereinigt (13 g Kieselgel, Säulendurchmesser 1.5 cm, Laufmittel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH = 8:2, Fraktionen zu 10 ml). Farblose Kristalle (iPr<sub>2</sub>O), Schmp. 142-143°C, Ausb. 189.9 mg (45%).- C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> (247.3) Ber. C 72.8 H 8.56 N 5.7 Gef. C 72.6 H 8.57 N 5.5 Mol.-Masse 247 (ms).- IR (KBr): 3060 (OH); 1050 cm<sup>-1</sup> (C-O).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.27 (d; J = 7.0 Hz, 3 x 0.2 H, Ar-CH-CH<sub>3</sub>), 1.34 (d; J = 7.3 Hz, 3 x 0.8 H, Ar-CH-CH<sub>3</sub>), 1.62 (s-breit; 1H, OH), 1.84-2.05 (m; 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.19 (td; J = 13.2/4.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.36 (s; 3 x 0.2 H, NCH<sub>3</sub>), 2.37 (s; 3 x 0.8 H, NCH<sub>3</sub>), 2.44-2.57 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 2.71-2.75 (m; 2H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 2.82-2.89 (m; 0.8 H, Ar-CH-CH<sub>3</sub>), 2.94 (qd; J = 7.0/2.2 Hz, 0.2 H, Ar-CH-CH<sub>3</sub>), 5.07 (d; J = 4.4 Hz, 0.8 H, OCH(OH)CH<sub>3</sub>), 5.26 (d; J = 2.2 Hz, 0.2 H, OCH(OH)CH<sub>3</sub>), 7.15-7.24 (m; 4H, arom.).- Das *cis/trans*-Diastereomerenverhältnis beträgt 20:80.

b) 925.7 mg (3.16 mmol) **8c**, 40 ml Dioxan und 40 ml N HCl wurden 72 h bei RT gerührt. Aufarbeitung und Isolierung von **10c** wie unter a) beschrieben. Farblose Kristalle, Ausb. 345.9 mg (44%).

*1',4'-Dimethyl-spiro[1H-2-benzopyran-1,4'-piperidin]-3(4H)-on* (**4c**)

Unter N<sub>2</sub> wurden 463.8 mg (1.88 mmol) **10c** in 30 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zügig zu 1.21 g (5.6 mmol) Pyridiniumchlorochromat in 30 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> getropft. Nach 4 h bei RT wurde filtriert, etwas Kieselgel zugesetzt und i.Vak. eingedampft. Der so auf Kieselgel aufgezugene Rückstand wurde auf eine

Kieselgelsäule (50 g Kieselgel, Säulendurchmesser 3 cm) gegeben und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH = 9:1 eluiert. Das dunkelbraune Eluat wurde i.Vak. eingedampft, der Rückstand in 20 ml H<sub>2</sub>O gelöst, mit 10proz. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> auf pH 6.5 eingestellt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Phase wurde getrocknet (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), i.Vak. eingeeengt und der Rückstand unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Farblose Kristalle (iPr<sub>2</sub>O), Schmp. 94-95°C, Ausb. 161.6 mg (35%).- C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (245.3) Ber. C 73.4 H 7.81 N 5.7 Gef. C 73.5 H 7.86 N 5.8 Mol.-Masse 245 (ms).- IR (KBr): 2800 (NCH<sub>3</sub>); 1735 (C=O); 1180 (C-O); 1140 cm<sup>-1</sup> (C-O).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.68 (d; J = 7.3 Hz, 3H, CH-CH<sub>3</sub>), 1.97 (m; 1H, N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.06-2.10 (m; 2H, N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.39 (s; 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.46 (td; J = 12.5/4.4 Hz, 1H, N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.55 (m; 1H, N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.69 (dt; J = 12.5/2.2 Hz, 1H, N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.76 (d-breit; J = 12.5 Hz, 1H, N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.83 (dt; J = 9.9/2.2 Hz, 1H, N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.77 (q; J = 7.3 Hz, 1H, CH-CH<sub>3</sub>), 7.29-7.37 (m; 4H, arom.).

*3,4-Dihydro-1-methyl-1H-2-benzopyran-3-ol* (**15**)

4.15 g (20 mmol) **14**<sup>2)</sup>, 100 ml Dioxan und 100 ml 0.5 N HCl wurden 67 h bei RT gerührt. Dann wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert (6 x), die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Schicht getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), i.Vak. eingedampft und der Rückstand sc gereinigt (60 g Kieselgel, Säulendurchmesser 3 cm, Laufmittel Petrolether:Ethylacetat = 8:2, Fraktionen zu 20 ml). Die Fraktionen 12-25 (Rf = 0.35) wurden i.Vak. eingeeengt. Farbloses Öl, Ausb. 2.22 g (69%).- C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub> (164.2) Ber. C 73.2 H 7.36 Gef. C 73.0 H 7.47 Mol.-Masse 164 (ms).- IR (Film): 3400 (OH); 1090 (C-O); 1025 cm<sup>-1</sup> (C-O).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.57 (d; J = 6.6 Hz, 3 x 0.5 H, CH<sub>3</sub>), 1.61 (d, J = 6.6 Hz, 3 x 0.5 H, CH<sub>3</sub>), 2.80 (dd; J = 16.1/4.4 Hz, 0.5 H, H-4), 2.92 (dd; J = 15.8/8.4 Hz, 0.5 H, H-4), 3.00 (dd; J = 15.8/2.9 Hz, 0.5 H, H-4), 3.17 (dd; J = 16.1/4.4 Hz, 0.5 H, H-4), 3.30 (d; J = 4.4 Hz, 0.5 H, OH), 3.66 (d; J = 5.9 Hz, 0.5 H, OH), 4.99 (q; J = 6.6 Hz, 0.5 H, H-1), 5.10 (q; J = 6.6 Hz, 0.5 H, H-1), 5.18 (ddd; J = 8.4/5.9/2.9 Hz, 0.5 H, H-3 axial), 5.52 ("q"; J = 4.4 Hz, 0.5 H, H-3 äquatorial), 7.09-7.14 (m, 2H, arom.), 7.18-7.23 (m, 2H, arom.). Das *cis/trans*-Isomerenverhältnis beträgt 1:1.

*1,4-Dihydro-1-methyl-2-benzopyran-3-on* (**16**)

Unter N<sub>2</sub> wurden 2.156 g (13.1 mmol) **15** in 40 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zügig zu 8.49 g (39 mmol) Pyridiniumchlorochromat in 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> getropft. Es wurde 4 h bei RT gerührt, dann wurde filtriert, i.Vak. eingeeengt und über eine Kieselgelsäule gereinigt (60 g Kieselgel, Säulendurchmesser 3 cm, Laufmittel Petrolether:Ethylacetat = 9:1): Farbloses Öl, das zu farblosen Kristallen erstarrte, Schmp. 48-50°C, Ausb. 1.46 g (69%).- C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub> (162.2) Ber. C 74.1 H 6.21 Gef. C 74.0 H 6.13 Mol.-Masse 162 (ms).- IR (KBr): 1735 (C=O); 1240 (C-O); 1075 cm<sup>-1</sup> (C-O).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.75 (d; J = 6.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.70 (d; J = 18.0 Hz, 1H, H-4), 3.76 (d; J = 18.0 Hz, 1H, H-4), 5.48 (q; J = 6.6 Hz, 1H, H-1), 7.20-7.22 (m; 1H, arom.), 7.25-7.28 (m; 1H, arom.), 7.30-7.35 (m; 2H, arom.).

*1,1'-Dimethyl-spiro[1H-2-benzopyran-4,4'-piperidin]-3(4H)-on* (**2**)

400 mg (2.47 mmol) **16**, 950 mg (4.94 mmol) *N,N*-Bis(2-chlorethyl)-*N*-methylammoniumchlorid (**17** · HCl) und 100 mg KI wurden in 30 ml Dimethylformamid gelöst und mit 920 mg (8.21 mmol) KOtBu versetzt. Nach 1 h bei RT wurde nochmals mit 320 mg (2.86 mmol) KOtBu 3.5 h bei RT gerührt. Dann wurde auf 50proz. NH<sub>4</sub>Cl (100 ml) gegossen, mit 2 N NaOH auf pH 9 gebracht und zügig mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt (dreimal). Die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Phase wurde getrocknet (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), i.Vak. eingedampft und der Rückstand sc gereinigt (20 g Kieselgel, Säulendurchmesser 2 cm, Laufmittel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH = 9:1, Fraktionen zu 10 ml). Die Fraktionen 5-15 (Rf = 0.54) wurden i.Vak. eingedampft, der Rückstand wurde umkristallisiert. Farblose Kristalle (iPr<sub>2</sub>O), Schmp. 125-126°C, Ausb. 160 mg (26%).- C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (245.3) Ber. C 73.4 H 7.81 N 5.7 Gef. C 73.4 H 7.88 N 5.7 Mol.-Masse 245 (ms).- IR (KBr): 1732 (C=O); 1180 (C-O); 1073

cm<sup>-1</sup> (C-O).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.70 (td; J = 12.9/3.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> axial), 1.71 (d; J = 6.6 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 2.12 (ddd; J = 13.2/5.9/2.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> äquatorial), 2.18-2.26 (m; 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.29 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.39 (ddd; J = 13.2/11.4/4.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> axial), 2.64 (d-breit; J = 12.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> äquatorial), 2.81-2.85 (m; 1H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> äquatorial), 2.97 (td; J = 11.4/2.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> axial), 5.68 (q; J = 6.6 Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 7.20 (d; J = 7.3 Hz, 1H, arom.), 7.26 (t; J = 7.3 Hz, 1H, arom.), 7.33 (t; J = 7.3 Hz, 1H, arom.), 7.40 (d; J = 7.3 Hz, 1H, arom.).

#### Allgemeine Angaben zu den pharmakologischen Untersuchungen

Experimentelle Angaben zu den Versuchstieren, zur Substanzverabreichung, zum Verhaltenstest nach Irwin<sup>5</sup>, zum Essigsäure Writhing Test<sup>6</sup> und zum Hot Plate Test<sup>7</sup> siehe Lit.<sup>10</sup>.

#### Tail Flick Test<sup>8</sup>

Beim Tail Flick Test dient als Schmerzreiz der auf die Schwanzwurzel der Mäuse fokussierte Wärme-Lichtstrahl einer elektrischen Halogenlampe (Tail-Flick-Analgesiemeter, Fa. Rhema, Halogenlampe 180 Watt, 90% Intensität). Für die Messungen wurden die Tiere in dafür vorgesehenen Plexiglasröhrchen fixiert. Um eine lokale Schädigung zu vermeiden, wurde die maximale Bestrahlungszeit auf 10 s (T<sub>max</sub>) begrenzt. In einem Vortest wurde die mittlere Reaktionszeit der Tiere aus je drei Messungen im Abstand von 5 min (T<sub>0</sub>) ermittelt. Die Messungen im Hauptversuch (T)

erfolgten 30 min, 60 min und 90 min nach Applikation der Testsubstanzen. Die Berechnung der Analgesie erfolgte nach der Formel:

$$\% \text{ Analgesie} = (T - T_0) : (T_{\max} - T_0)$$

Die Berechnung der ED<sub>50</sub>-Werte beruhte auf den Werten, die nach 30 min gemessen wurden. Für jede Dosis wurden 6 Tiere verwendet.

#### Literatur

- 1 a) A. Zierling, L. Berger, S.D. Heineman, J. Lee, *J. Org. Chem.* **1947**, *12*, 894-903. b) G. Ehrhart, H. Ruschig, *Arzneimittel*, Band 1, Verlag Chemie, Weinheim, **1972**, S. 86 ff.
- 2 B. Wünsch, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1990**, *323*, 493-499.
- 3 M. Froimowitz, *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 1127-1133.
- 4 G.H. Loew, J.R. Jester, *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 1051-1056.
- 5 a) S. Irwin, *Psychopharmacologia* **1968**, *13*, 222-257.- b) D.E.S. Campbell, W. Richter, *Acta Pharmacol. Toxicol.* **1967**, *25*, 345-363.
- 6 R. Koster, M. Anderson, E.J. de Beer, *Fed. Proc.* **1959**, *18*, 412.
- 7 N.B. Eddy, C. Fuhrmeister, J.E. Liebermann, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1950**, *98*, 121.
- 8 a) H. Friebel, C. Raichle, *Arch. exper. Path. Pharmacol.* **1955**, *226*, 551.- b) F.E. D'Amour, D.L. Smith, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1941**, *72*, 74.
- 9 W. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.
- 10 B. Wünsch, G. Höfner, G. Bauschke, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1993**, *326*, 101-113.

[Ph81]