

Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 385–393 (1987)

Intramolekulare Aromatenalkylierungen, 18. Mitt.¹⁾

Synthese von 3,4-Dihydro-1'-methylspiro[naphthalin-1(2H), 4'-piperidinen]

Eberhard Reimann^{*) **)} ¹⁾, Johann Speckbacher^{2) ¹⁾} und Hermann Lotter⁺⁺⁾

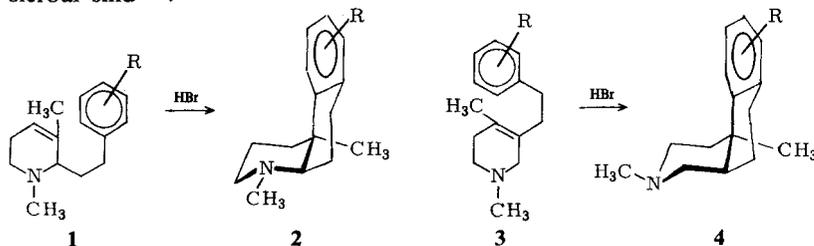
¹⁾ Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität, Sophienstr. 10 und ⁺⁺⁾ Institut für Pharmazeutische Biologie der Universität, Karlstr. 29, 8000 München 2
Eingegangen am 25. April 1986

Aus den Tetrahydropyridinen **10** entstehen in siedender Bromwasserstoffsäure stereoselektiv die Titelverbindungen **12**, deren Struktur und Konfiguration durch NMR-Spektroskopie und Röntgenstrukturanalyse bewiesen wird. Die Vorstufen **10** werden aus den Pyridincarbonitrilen **5** und den Grignardreagenzien **6** nach Standardverfahren gewonnen.

Intramolecular Alkylations of Aromatic Compounds, XVIII¹⁾: Synthesis of 3,4-Dihydro-1'-methylspiro[naphthalene-1(2H),4'-piperidines]

Refluxing the tetrahydropyridines **10** in hydrobromic acid gives the title compounds **12** stereoselectively. Their structures and configurations were confirmed by NMR spectroscopy and X-ray analysis. The tetrahydropyridines **10** were prepared from the pyridinecarbonitriles **5** and Grignard reagents **6** by standard methods.

In vorausgegangenen Arbeiten dieser Reihe hatten wir gefunden, daß 2- und 3-(2-Phenylethyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridine **1** bzw. **3** in siedender Bromwasserstoffsäure stereoselektiv zu cis-Octahydrobenzo(f)chinolinen bzw. -isochinolinen **2** bzw. **4** cyclisierbar sind^{3, 4)}:



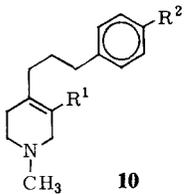
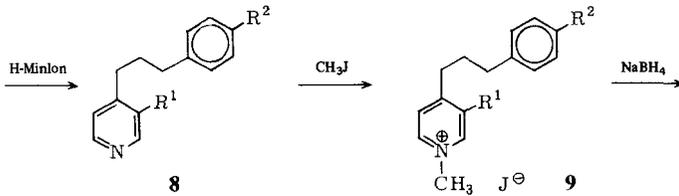
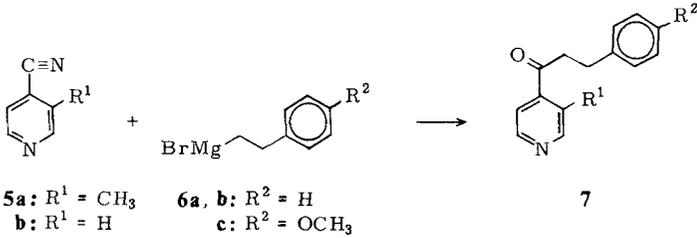
^{**) Herrn Professor Dr. H. Oelschläger mit besten Wünschen zum 65. Geburtstag gewidmet.}

0365-6233/87/0505-385 \$ 02.50/0

© VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1987

In diesem Zusammenhang war die Frage von Interesse, wie sich entspr. Phenylpropyl/tetrahydropyridine **10** umsetzen würden.

Ihre Synthese ist in folgendem Formelbild wiedergegeben: Demnach erhielt man aus den Pyridincarbonitrilen **5** und den Grignard-Reagenzien **6** die Pyridylketone **7**, die nach Huang-Minlon zu **8** reduziert wurden. Anschließende Bildung der Methoiodide **9** und NaBH₄-Reduktion lieferte in befriedigenden Ausbeuten die Tetrahydropyridine **10**.



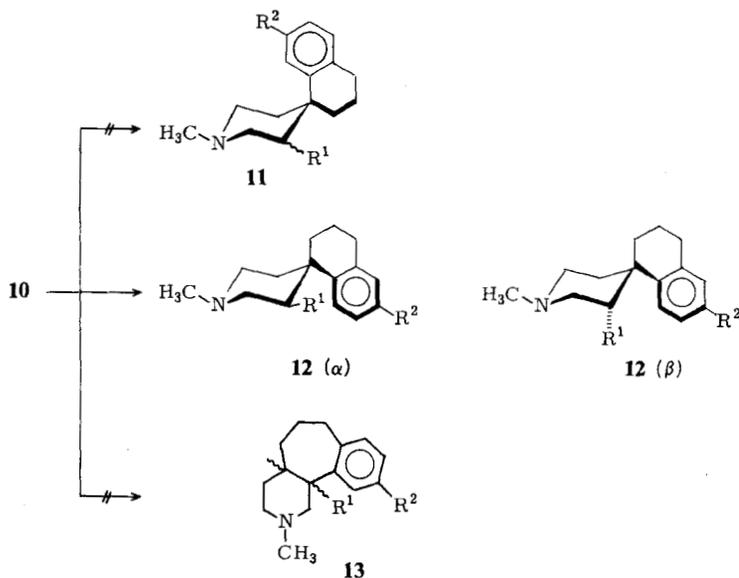
7 - 10, 12	R ¹	R ²
a	CH ₃	H
b	H	H
c	H	OCH ₃
12d	H	OH

Als mögliche Cyclisierungsprodukte von **10** kamen – je nach Reaktion am C-3 oder C-4 des Heterocyclus – die Spiroverbindungen **11/12** mit axialem bzw. equatorialem Arylrest oder das kondensierte System **13** mit Siebenring in Betracht.

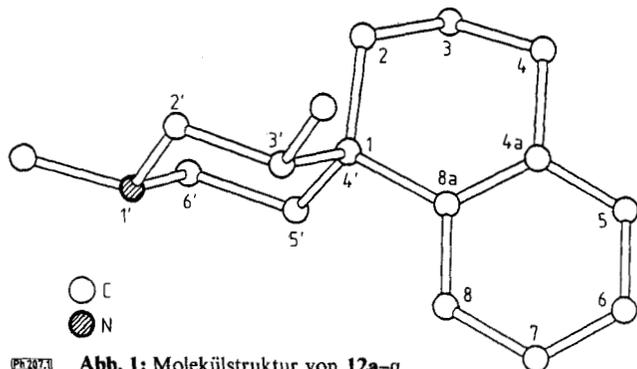
Durch Behandlung der Phenylpropyltetrahydropyridine **10** mit HBr erhielt man aus **10b** und **10c** jeweils ein Hauptprodukt, aus **10a** jedoch zwei chromatographisch trennbare Isomere.

Den Beweis dafür, daß Ringschluß zu **11/12** bzw. **13** eingetreten war, lieferten zunächst die NMR-Spektren: So enthalten die ¹³C-Spektren anstelle eines Dubletts ein weiteres Singulett im Aromatenbereich als Folge der intramolekularen Substitution und damit übereinstimmend im Aliphatenbereich ein *quartäres* C-Atom.

Die Entscheidung zugunsten der Spirostrukturen **11/12** war aufgrund des ¹H-Spektrums von **11a/12a** leicht möglich, in dem die Protonen der 3'-Methylgruppe infolge des benachbarten Protons an C-3' in Dubletts aufspalten. Demgegenüber ist die Methylgruppe in **13** angular und müßte deshalb als Singulett erscheinen.



Den endgültigen Beweis für die Spirostruktur lieferte die Röntgenstrukturanalyse, die zugleich auch Aufschluß über die Stereochemie der Cyclisierungsprodukte gab. So enthält die asymmetrische Einheit des Kristalls von **12a-a** zwei Formeleinheiten (s. Exp. Teil). Die Struktur *eines* Moleküls zeigt Abb. 1: Die beiden Ringsysteme des Tetralins und des Piperidins stehen um das Spiro-C-Atom nicht wie erwartet völlig senkrecht zueinander; der Heterocyclus ist um ca. 15° aus der Senkrechten zur Ebene des Tetralinringes herausgedreht. Des weiteren sind die beiden CH_3 -Gruppen des Heterocyclus equatorial gerichtet. Schließlich unterscheiden sich die beiden zusammen kristallisierten Moleküle aus bisher nicht bekannten Gründen etwas in der Planarität des Tetralinsystems: Bei dem abgebildeten Molekül weicht das C-3-Atom um 0.7 \AA von der Ringebene ab, beim anderen ist der Tetralinring jedoch eben; damit in Einklang stehen außerdem verkürzte Bindungslängen der Atome C-2/C-3/C-4.



Das Ergebnis der Strukturuntersuchung zeigt, daß analog **1** und **3** auch in **10** die Aromatenalkylierung stereospezifisch, jedoch unter Bildung der „*trans*“-Steromere **12** mit equatorial angeordnetem Aromaten erfolgt. „*cis*“-Konfigurierte Produkte **11** mit axialem Arylrest sind chromatographisch und spektroskopisch nicht nachweisbar.

In **12a** liegt indessen ein Isomerengemisch **12a- α** bzw. **12a- β** vor, das hier allerdings durch die beiden möglichen sterischen Anordnungen der CH₃-Gruppe an C-3' verursacht wird und spektroskopisch leicht aufgrund der jeweils doppelt auftretenden ¹³C-NMR-Signale sowie von zwei Dubletts der C-CH₃-Gruppe im ¹H-NMR bei $\delta = 0.88$ bzw. 0.58 ppm identifizierbar ist.

Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Tottoli-Gerät.- IR: Beckman Acculab 6. - ¹H-NMR-Spektren: Varian T 60 und EM 360 A, CDCl₃, TMS inn. Stand. - ¹³C-NMR-Spektren: Bruker WP 80, CDCl₃, TMS inn. Stand. - MS: Varian CH 7, 70 eV. - DC: DC-Mikrokarten SI F (5 × 10 cm, Riedel de Haen). - SC: Kieselgel 100, 0.063-0.200 (Merck), Säule: 40 × 1.8 cm, aufgetragene Substanzmenge 400-700 mg. - Elementaranalyse: CHN-Rapid (Heraeus).

3-Oxo-1-phenyl-3-pyridin-4-ylpropane **7**

Allgemeine Vorschrift: Zur Suspension von 70-150 mmol Mg in 15 ml trockenem Ether gibt man unter Rühren einige Tropfen des jeweiligen Phenylethylbromids und startet die Reaktion durch Erwärmen; die in 60 ml Ether gelöste Hauptmenge des Halogenids (60-130 mmol) tropft man dann so zu, daß die Mischung leicht siedet. Nach beendeter Zugabe erwärmt man noch 1 h auf 40°, verdünnt die Grignard-Lösung mit 75 ml trockenem Ether und tropft das jeweilige in 60-80 ml Ether gelöste Nitril **5** (50-110 mmol) solange zu, bis kein gelbroter Niederschlag mehr ausfällt. Die Mischung wird noch 3 h bei Raumtemp. und weitere 2 h bei 40° gerührt. Auf restliches, nicht umgesetztes Grignard-Reagenz prüft man nach Gilman⁵⁾ und gibt ggf. noch einige ml der Nitrillösung **5** hinzu. Zu große Nitrilüberschüsse sind jedoch zu vermeiden, da sie die Destillation der Rohprodukte erschweren können. Das Reaktionsgemisch wird mit dem gleichen Vol. gesätt. NH₄Cl-Lösung hydrolysiert, die Etherphase abgetrennt und die wäßr. Schicht 3× mit Ether extrahiert. Die Etherextrakte werden i. Vak. eingengt, der Rückstand wird in 2 N-HCl aufgenommen. Die wäßr. Phase wird mehrmals mit Ether gewaschen, mit 2 N-NaOH alkalisiert und erneut mit dem selben Lösungsmittel extrahiert. Nach Trocknen der Etherextrakte mit Na₂SO₄ und Verdampfen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man braune Öle, die durch Destillation oder SC gereinigt werden.

3-Oxo-1-phenyl-3-(3-methylpyridin-4-yl)propan (7a): Aus 1.75 g (72 mmol) Mg, 11.6 g (62.7 mmol) Phenylethylbromid und 6.3 g (53.3 mmol) **5a**⁶⁾; Ausb.: 9.6 g (80 % d. Th.) hellgelbes Öl, Sdp_{0.1} 131°, n_D²⁰ = 1.5702. - DC (CHCl₃/CH₃OH 40 + 0.3): Rf = 0.50. - Reinigung durch SC (CHCl₃/CH₃OH 50 + 0.3): 500 mg Rohprodukt geben 460 mg reines **7a**. - IR: 1690 (CO) cm⁻¹. - ¹H-NMR: δ (ppm) = 8.56 und Schulter bei 8.61 (s, heteroarom., H-2 und H-6), 7.39 (überl. d, heteroarom. H-5), 7.26 (s, 5 H aromat.), 3.10 (zentr. m, 2 CH₂), 2.35 (s, CH₃). - MS: m/e = 225 (M⁺), - C₁₅H₁₅NO (225.3) Ber. C 79.9 H 6.71 N 6.2 Gef. C 79.6 H 6.70 N 6.5. - Hydrobromid: Schmp. 136-137° (Ethylacetat) farblose Kristalle. - C₁₅H₁₆BrNO (306.2) Ber. C 58.8 H 5.27 N 4.6 Gef. C 58.8 H 5.24 N 4.8.

3-Oxo-1-phenyl-3-pyridin-4-ylpropan (7b): Aus 3.7 g (152 mmol) Mg, 24 g (130 mmol) Phenylethylbromid und 10 g (96 mmol) **5b**; Ausb.: 16 g (79 % d. Th.) hellgelbes Öl, Sdp_{0.06} 123° (Lit.⁷⁾; 39 % d. Th. bzw.

Sdp.₂₀ 218°), Schmp. 49° (aus Ether/Pentan). – DC (CHCl₃): Rf = 0.30. – Reinigung durch SC (CHCl₃): 600 mg Rohprodukt geben 500 mg reines **7b**. – ¹H-NMR: δ (ppm) = 8.85 und 7.73 (2 dd, J = 6 Hz, heteroarom., H-2 und H-6 bzw. H-3 und H-5), 7.30 (s, 5 H arom.), 3.20 (zentr. m, 2 CH₂). – MS: m/e = 211 (M⁺).

3-Oxo-1-(4-methoxyphenyl)-3-pyridin-4-ylpropan (7c): Aus 3.7 g (152 mmol) Mg, 28 g (151 mmol) 4-Methoxyphenylethylbromid und 10.8 g (104 mmol) **5b**; Ausb.: 18.2 g (73 % d. Th.) hellgelbes Öl, Sdp._{0.006} 143°, kristallisiert nach längerem Stehen, Schmp. 52° (Lit.⁸) keine analytische Daten). – DC (CHCl₃/CH₃OH 40 + 0.3): Rf = 0.48. – Reinigung durch SC (Fließm. wie DC): 500 mg Rohprodukt geben 450 mg reines **7c**. – IR: 1700 (CO) cm⁻¹. – ¹H-NMR: δ (ppm) = 8.45 und 7.68 (2 dd, J = 6 Hz, heteroarom., H-2 und H-6 bzw. H-3 und H-5), 6.98 (AB-System, J = 8 Hz, 4 H arom.), 3.75 (s, OCH₃), 3.10 (zentr. m, 2 CH₂). – MS: m/e = 241 (M⁺)

1-Phenyl-3-pyridin-4-ylpropane **8**

Allgemeine Vorschrift: Die Mischung aus 15–50 mmol Keton **7**, 9.6 g 80proz. Hydrazinhydratlösung, 56 ml Triethylenglykol und 11 g fein gepulvertes KOH erhitzt man nacheinander jeweils 2 h auf 120-, 160- und 195°, wobei das Gemisch bei ca. 160° kräftig schäumt. Nach Abkühlen versetzt man es mit 450 ml Wasser und extrahiert mit Ether (4 × 200 ml). Die Etherextrakte werden i. Vak. eingedampft, der Rückstand wird in 2 N-HCl gelöst. Die salzsaure Lösung wäscht man mit Ether, alkalisiert mit 2 N-NaOH und extrahiert mehrmals mit Ether. Nach Trocknen mit Na₂SO₄ verdampft man das Lösungsmittel i. Vak.: die braunen Öle werden durch Destillation oder Chromatographie gereinigt.

1-Phenyl-3-(3-methylpyridin-4-yl)-propan (8a): Aus 4 g (17.7 mmol) **7a**; Ausb.: 3.1 g (83 % d. Th.) farbloses Öl, Sdp._{0.02} 106°, n_D²⁰ = 1.5643. – DC (CHCl₃/CH₃OH 50 + 0.3): Rf = 0.32. – Reinigung durch SC (Fließm. s. DC): 500 mg Rohprodukt geben 470 mg reines **8a**. – ¹H-NMR: δ (ppm) = 8.45–8.20 (überl. d, heteroarom., H-2 und H-6), 7.25 (s, 5 H arom.), 6.98 (d, J = 5 Hz, heteroarom. H-5), 2.85–2.30 (m, 2 CH₂), 2.12 (s, CH₃), 2.06–1.50 (m, CH₂). – MS: m/e = 211 (M⁺). – C₁₅H₁₇N (211.3) Ber. C 85.3 H 8.11 N 6.6 Gef. C 85.1 H 8.09 N 6.8

1-Phenyl-3-pyridin-4-ylpropan (8b): Aus 9.5 g (45 mmol) **7b**; Ausb.: 7.9 g (88 % d. Th.) farbloses Öl, Sdp._{0.06} 102–104° (Lit.^{7,9}): 52 % d. Th. bzw. Sdp.₂₀ 152°. – DC (CHCl₃/CH₃OH 50 + 0.3): Rf = 0.60. – ¹H-NMR: δ (ppm) = 8.54 (schwach aufgesp. d, J = 6 Hz, heteroarom., H-2 und H-6), 7.26 (s, 5 H arom.), 7.04 (schwach aufgesp. d, J = 6 Hz, heteroarom. H-3 und H-5), 2.80–2.30 (m, 2 CH₂), 2.25–1.50 (m, CH₂). – MS: m/e = 197 (M⁺).

1-(4-Methoxyphenyl)-3-pyridin-4-ylpropan (8c): Aus 8.1 g (33.6 mmol) **7c**; Ausb.: 5.9 g (78 % d. Th.) farbloses Öl, Sdp._{0.06} 131° (Lit.^{8,10}): Sdp.₁₀ 210°. – DC (CHCl₃/CH₃OH 50 + 0.3): Rf = 0.40. – Reinigung durch SC (Fließm. s. DC): 500 mg Rohprodukt geben 450 mg reines **8c**. – ¹H-NMR: δ (ppm) = 8.55 (d, heteroarom., H-2 und H-6), 7.25–6.72 (m, heteroarom., H-3 und H-5 sowie 4 H arom.), 3.73 (s, OCH₃), 2.80–2.30 (m, 2 CH₂), 2.20–1.55 (m, CH₂). – MS: m/e = 227 (M⁺).

Methiodide **9**

Allgemeine Vorschrift: Man löst 10–30 mmol der Basen **8** in möglichst wenig Aceton, gibt die 1,5fache Gewichtsmenge H₃CJ hinzu und erwärmt 30 min auf Rückflußtemp. Nach Abkühlen wird der Niederschlag abfiltriert; aus dem Filtrat kann durch Zugabe von Ether noch weiteres Produkt gefällt werden. Die Rohausbeuten sind nahezu quantitativ. Die Produkte sind zur weiteren Verarbeitung rein genug; zur Analyse kristallisiert man aus Ethanol/Ether oder Aceton/Ether um.

1,3-Dimethyl-4-(3-phenyl)-propylpyridiniumiodid (9a): Aus 3.0 g (14.2 mmol) **8a**; Ausb.: 4.9 g (97 % d. Th.) gelbe Kristalle, Schmp. 111° (Ethanol/Ether). – C₁₆H₂₀N · J (353.3) Ber. C 54.4 H 5.71 N 4.0 Gef. 54.4 H 5.71 N 3.4.

1-Methyl-4-(3-phenyl)propylpyridiniumiodid (9b): Aus 6.0 g (30.4 mmol) **8b**; Ausb.: 9.7 g (94 % d. Th.) hellgelbe Nadeln, Schmp. 104° (Aceton/Ether). – ¹H-NMR: δ (ppm) = 9.25 und 7.88 (2 d, J = 7 Hz, heteroarom., H-2 und H-6 sowie H-3 und H-5), 7.30 (s, 5 H arom.), 4.63 (s, N⁺-CH₃), 3.10–2.50 (m, 2 CH₂), 2.38–1.80 m, CH₂). – C₁₅H₁₈N · J (339.2) Ber. C 53.1 H 5.35 N 4.1 Gef. C 53.3 H 5.39 N 3.9.

1-Methyl-4-[3-(4-methoxyphenyl)propyl]-pyridiniumiodid (9c): Aus 5.5 g (24.2 mmol) **8c**; Ausb.: 8.0 g (90 % d. Th.) gelbbraune Kristalle, Schmp. 118° (Ethanol/Ether). – ¹H-NMR: δ (ppm) = 9.28 und 7.95 (2 d, J = 7 Hz, heteroarom., H-2 und H-6 sowie H-3 und H-5), 7.03 (AB-System, J = 8 Hz, 4 H arom.), 4.65 und 3.80 (2 s, N⁺-CH₃ bzw. OCH₃), 3.15–2.33 (m, 2 CH₂), 2.33–1.70 (m, CH₂). – C₁₆H₂₀NO · J (369.3) Ber. C 52.1 H 5.46 N 3.8 Gef. C 51.8 H 5.45 N 4.0.

Tetrahydropyridine 10

Allgemeine Vorschrift: 16–27 mmol des jeweiligen Methoiodids **9** in 160 ml 95proz. Ethanol versetzt man mit 160 ml 2 N-NaOH und tropft unter Eiskühlung und Rühren eine Lösung der 2,7fachen mmol-Menge NaBH₄ in 20–30 ml N-NaOH langsam zu. Man läßt noch 2 h bei Eiskühlung-, dann 24 h bei Raumtemp. weiterrühren. Überschüssiges NaBH₄ wird durch 2 N-HCl zersetzt, die Mischung mit 2 N-NaOH alkalisiert und mehrmals mit Ether extrahiert. Die Etherextrakte trocknet man mit Na₂SO₄ und verdampft das Lösungsmittel i. Vak., wobei die Badtemp. 35° nicht übersteigen soll: braune Öle, Rohausbeuten 95–98 % d. Th., die durch Destillation oder Chromatographie gereinigt werden. Ggf. können auch die Rohprodukte zur Weiterverarbeitung eingesetzt werden.

1,3-Dimethyl-4-(3-phenylpropyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin (10a): Aus 5.7 g (16.1 mmol) **9a**; Ausb.: 3.0 g (81 % d. Th.) farbloses Öl, Sdp_{0.12} 103°, n_D²⁰ = 1.5294. – DC (CHCl₃/CH₃OH/6 N-NH₄OH 50+3+0.3): R_f = 0.51. – Reinigung durch SC (Fließm. s. DC): 500 mg Rohprodukt geben 400 mg dc-einheitliches **9a**. – ¹H-NMR: δ (ppm) = 7.20 (s, 5 H arom.), 2.85–1.40 (m, insgesamt 18 H, darin bei 2.31 und 1.55 jeweils s, N-CH₃ bzw. C-CH₃). – MS: m/e = 229 (M⁺). – Hydrobromid: Schmp. 120°, farblose Kristalle (Ethanol/Ether). – C₁₆H₂₄BrN (310.3) Ber. C 61.9 H 7.80 N 4.5 Gef. C 61.7 H 7.75 N 4.8.

1-Methyl-4-(3-phenylpropyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin (10b): Aus 9.0 g (26.5 mmol) **9b**; Rohausb.: 5.6 g (98 % d. Th.); die Destillation ist verlustreich: 2 g Rohprodukt geben 1 g hellgelbes, dc-einheitliches Öl, Sdp_{0.08} 91°. – DC (Fließm. s. bei **10a**): R_f = 0.58. – n_D²⁰ = 1.5298. – Schonendere Reinigung durch SC (Fließm. s. DC): 500 mg Rohprodukt geben 450 mg hellgelbes, dc-einheitliches **10b**. – Zur weiteren Umsetzung kann das Rohprodukt eingesetzt werden. – ¹H-NMR: δ (ppm) = 7.22 (s, 5 H arom.), 5.39 (br. schwach aufgesp. s, 1 H olefin.), 3.00–1.30 (m, insgesamt 15 H, darin bei 2.32 s, N-CH₃). – MS: m/e = 2.15 (M⁺). – Methoiodid: Schmp. 150–151° (Aceton/Ether), schwach gelbe Kristalle. – C₁₆H₂₄N · J (357.3) Ber. C 53.8 H 6.77 N 3.9 Gef. C 53.6 H 6.63 N 3.9.

1-Methyl-4-[3-(4-methoxyphenyl)propyl]-1,2,5,6-tetrahydropyridin (10c): Aus 7.5 g (20.3 mmol) **9c**; Rohausb.: 4.8 g (96 % d. Th.); Reinigung durch SC (Fließm. s. bei **10a**): 600 mg Rohprodukt geben 550 mg dc-einheitliches, hellgelbes Öl. – DC (Fließm. s. SC): R_f = 0.60. – ¹H-NMR δ (ppm) = 7.02 (AB-System, J = 7 Hz, 4 H arom.), 6.41 (br. schwach aufgesp. s, 1 H olefin.), 3.75 (s, OCH₃), 3.02–1.35 (m, insgesamt 15 H, darin bei 2.31 s, N-CH₃). – MS: m/e = 245 (M⁺). – Hydrochlorid: Schmp. 146° (Ethanol/Ether), schwach gelbe Kristalle. – C₁₆H₂₄NO · Cl (281.8) Ber. C 68.2 H 8.58 N 5.0 Gef. C 68.1 H 8.50 N 5.2.

Spiroverbindungen 12

Allgemeine Vorschrift: 4–5 g (ca. 20 mmol) des jeweiligen Tetrahydropyridins **10** werden in der 10fachen Menge 48proz. HBr gelöst und 10 h auf 140° erhitzt. Nach Abkühlen alkalisiert man vorsichtig mit 2 N-NaOH, im Fall des Phenols **12d** mit 6 N-NH₄OH, schüttelt mehrmals mit CHCl₃ aus und trocknet die

CHCl₃-Extrakte mit Na₂SO₄. Nach Abdampfen i. Vak. erhält man die sauerstofffreien Verbindungen **12a, b** als rotbraune Öle, das Phenol **12d** als amorphe, xerosolartige Festsubstanz. Die Rohausbeuten liegen zwischen 92 % und 100 % d. Th. Weitere Reinigung durch Destillation, Chromatographie bzw. Kristallisation.

3,4-Dihydro-1',3'-dimethylspiro[naphthalin-1(2H),4'-piperidin], Isomerengemisch 12a-α/12a-β: Aus 5.0 g (21.8 mmol) **10a**; Ausb.: 3.4 g (68 % d. Th.) hellgelbes Öl, Sdp_{0.08} 99°. – DC (CH₂Cl₂/CH₃OH/6 N-NH₄OH 50 + 3 + 0.3): Rf = 0.58 und 0.51 für **12a-β** bzw. **12a-α**. Detektion durch UV, mit Dragendorffs Reagenz keine Auflösung. – Reinigung durch SC (Fließm. s. DC): 500 mg Rohprodukt geben 350–400 mg dc-reines Gemisch **12a-α/12a-β**. – ¹H-NMR: δ (ppm) = 7.65–7.00 (m, 4 H arom.), 3.00–1.00 (m, insgesamt 16H, darin bei 2.35 s, N-CH₃), 0.88 und 0.60 (2 d, J = 7 Hz, C-CH₃). – MS: m/e = 229 (M⁺).

Isomerentrennung: A. Abtrennung von **12a-α** über das Pikrat: Zu 1 g des vorstehenden Isomerengemisches in 25 ml 95proz. EthOH gibt man 1.8 g handelsübliche feuchte Pikrinsäure und erhitzt 15 min unter Rückfluß. Nach Abkühlen und 2stdg. Stehen im Kühlschrank wird das abgeschiedene Pikrat zunächst aus 30 ml Ethanol/7 ml Aceton, sodann noch zweimal aus je 20 ml/4 ml Lösungsmittelgemisch fraktioniert kristallisiert (Ausb. ca. 400 mg) und schließlich in 30 ml 2 N-NaOH unter Erwärmen gelöst. Man extrahiert freigesetztes **12a-α** mehrfach mit Ether, wäscht die Etherextrakte mit 0.05 N-NaOH und trocknet sie mit Na₂SO₄. Nach Abdampfen des Lösungsmittels bleiben 200 mg hellgelbe, ölige, isomerenfreie Base **12a-α** zurück. – ¹H-NMR: δ (ppm) = 7.50–7.27 und 7.27–6.90 (2 m, 1- bzw. 3 H arom.), 3.00–1.50 (m, insgesamt 16 H, darin bei 2.33 s, N-CH₃), 0.58 (d, J = 6 Hz, α-CH₃). – ¹³C-NMR: δ (ppm) = 143.6 und 138.1 (2 s, 2 C arom.), 128.6, 125.9, 125.8 und 124.9 (4 d, 4 C arom.), 58.6 und 51.6 (2 t, 2 CH₂), 46.1 (q, N-CH₃), 39.7 (t, CH₂), 39.6 (d, CH-CH₃), 38.5 (s, C-spiro), 30.8, 24.2 und 19.4 (3 t, 3 CH₂), 13.7 (q, C-CH₃). – Hydrobromid: Große farblose Quader Schmp. 251° (Wasser). – C₁₆H₂₄N · Br (310.3) Ber. C 61.9 H 7.80 N 4.5 Gef. C 61.9 H 7.74 N 4.6.

B. Trennung durch Chromatographie: 3 g Rohprodukt **12a** (s. o.) werden zunächst durch Wasserdampfdestillation (ca. 4 l Destillat, Ausb. 2.4 g hellgelbes Öl), dann durch SC (Fließm. s. unter **10a**) vorgereinigt: 1 g Öl geben 0.9 g reines Isomerengemisch (DC s. unter **12a-α/12a-β**). Die Auftrennung wird mit einem Chromatotron (Modell 7924 der Fa. Harrison Research) auf Kieselgel 60 PF₂₅₄ (Schichtdicke 4 mm, Fließm. I CH₂Cl₂/CH₃OH/25proz. NH₄OH 40 + 2 + 0.2, Fließm. II CH₂Cl₂/CH₃OH 7 + 3) vorgenommen: 500 mg des vorgereinigten Isomerengemisches werden zunächst mit ca. 350 ml Fl. I, dann mit ca. 100 ml Fl. II eluiert, wobei man 30–50 mg **12a-β**, 220 mg Mischfraktion und schließlich 200 mg **12a-α** als hellgelbe Öle erhält. – Analytische Daten: **12a-α**: vorstehend; **12a-β**: ¹H-NMR: δ (ppm) = 7.60–7.30 und 7.30–7.05 (2 m, 1 bzw. 3 H arom.), 2.95–1.05 (m, insgesamt 16 H, darin bei 2.32 s, N-CH₃), 0.88 (d, J = 7 Hz, β-CH₃). – ¹³C-NMR: δ (ppm) = 142.6, 137.2, 129.4, 127.7, 125.3 und 124.3 (6 C arom.), 59.5 und 51.5 (2 CH₂), 46.5 (N-CH₃), 37.1, 36.1, 35.1, 34.1, 29.1, 17.6 und 16.2 (je 1 C, CH, CH₃ und 4 CH₂). – MS: m/e = 229 (M⁺), 215 (-CH₃). – Hydrobromid: Schmp. 247° (aus CH₂Cl₂/n-Pentan), kleine farblose Büschel. – C₁₆H₂₄N · Br (310.3) Ber. C 61.9 H 7.80 N 4.5 Gef. C 62.0 H 7.61 N 4.6.

3,4-Dihydro-1'-methylspiro[naphthalin-1(2H),4'-piperidin] (12b): Aus 4.0 g (18.6 mmol) **10b**; Ausb.: 3.2 g (79 % d. Th.) hellgelbes Öl, Sdp_{0.08} 96°. – DC (Fließm. s. unter **10a**): Rf = 0.48. – Reinigung durch SC (Fließm. wie DC): 500 mg Rohprodukt geben 400 mg dc-reines Öl, das nach längerem Stehen im Kühlschrank erstarrt. – ¹H-NMR: δ (ppm) = 7.65–7.30 und 7.30–6.85 (2 m, 1 bzw. 3 H arom.), 2.95–1.00 (m, insges. 17 H, darin bei 2.30 s, N-CH₃). – ¹³C-NMR: δ (ppm) = 144.2 und 136.2 (2 s, 2 C arom.), 128.2, 125.9, 125.2 und 124.5 (4 d, 4 C arom.), 51.0 (t, 2 CH₂), 45.8 (q, N-CH₃), 38.7 (t, 2 CH₂), 34.0 (s, C-spiro), 30.2 (t, 2 CH₂), 18.3 (t, CH₂). – MS: m/e = 215 (M⁺). – Hydrochlorid: Schmp. 301° (Ethanol), farbl. Kristalle. – C₁₅H₂₂N · Cl (251.8) Ber. C 71.6 H 8.81 N 5.6 Gef. C 71.5 H 8.72 N 5.7. – Methiodid: Schmp. ≈ 300°, farbl. Kristalle. – C₁₆H₂₄N · J (357.3) Ber. C 53.8 H 6.77 N 3.9 Gef. C 53.7 H 6.80 N 4.0.

3,4-Dihydro-6-hydroxy-1'-methylspiro[naphthalin-1(2H),4'-piperidin] (**12d**): Aus 5.0 g (20.4 mmol) **10c**; das Rohprodukt – 4.7 g – wird aus Ethanol umkristallisiert. Ausb.: 3.3 g (71 % d. Th.), farbl. Nadeln, Schmp. 204°. – DC (CHCl₃/CH₃OH/6 N-NH₄OH 50 + 9 + 0.9): Rf = 0.50. – Sollte die Kristallisation nicht gelingen, reinigt man das Rohprodukt durch SC (Fließm. s. DC) vor; Ausb.: 72 % d. Th. – IR: 1250 (OH) cm⁻¹. – ¹H-NMR: δ (ppm) = 7.05–6.45 (m, 3 H arom.), 3.10–0.75 (m, insges. 18 H, durch D₂O 1 H austauschb., OH). – MS: m/e = 231 (M⁺). – C₁₃H₂₁NO (231.3) Ber. C 77.9 H 9.15 N 6.1 Gef. C 77.7 H 9.28 N 6.0.

3,4-Dihydro-6-methoxy-1'-methylspiro[naphthalin-1(2H),4'-piperidin] (**12c**): Zu 400 mg (1.73 mmol) umkristallisiertem **12d** in wenigen ml Methanol gibt man Diazomethanolösung bis zur beständigen Gelbfärbung und rührt die Lösung noch 1 h bei Raumtemp. (DC-Kontrolle). Überschüssiges Diazomethan wird durch Zugabe einiger Tropfen Eisessig zerstört und die Lösungsmittel i. Vak. verdampft. Den Rückstand löst man in 20 ml 2 N-HCl, wäscht die Lösung zweimal mit Ether, alkalisiert sie dann mit 2 N-NaOH und extrahiert mehrmals mit dem selben Lösungsmittel. Nach Trocknen mit Na₂SO₄ verdampft man das Lösungsmittel i. Vak.: hellgelbes, dc-einheitliches Öl. Ausb.: 420 mg (100 % d. Th.). – DC (Fließm. s. **12d**): Rf = 0.72. – ¹H-NMR: δ (ppm) = 7.18–6.65 (m, 3 H arom.), 3.78 (s, OCH₃), 3.00–1.15 (m, insges. 17 H, darin bei 2.35 s, N-CH₃). – ¹³C-NMR: δ (ppm) = 157.7 und 145.8 (2 s, 2 C arom.), 129.6 (d, 1 C arom.), 129.1 (s, 1 C arom.), 112.0 und 111.3 (2 d, 2 C arom.), 55.0 (q, OCH₃), 51.5 (2 t, 2 CH₂), 46.1 (q, N-CH₃), 38.1 (2 t, 2 CH₂), 34.9 (s, C-spiro), 30.6, 29.9 und 18.9 (3 t, 3 CH₂). – MS: m/e = 245 (M⁺). – Hydrobromid: Schmp. 254°, farbl. Kristalle. – C₁₆H₂₄NO · Br (326.3) Ber. C 58.9 H 7.41 N 4.3 Gef. C 58.9 H 7.31 N 4.4.

Röntgenstrukturanalyse von **12a-a**

Das Hydrobromid kristallisiert aus Wasser in farblosen, durchsichtigen, rautenförmigen Plättchen der Größenordnung 0.4 × 0.5 × 0.1 mm. Kristalldaten: a = 13.525, b = 11.173, c = 20.709 Å, β = 100.42°; monokline Raumgruppe P2₁/c mit z = 8, d. h. zwei Moleküle in der asymmetrischen Einheit. Dichte: d = 1.35 g/cm³ (Schwebemethode). Auf einem Nicolet R3m-Diffraktometer wurden mit CuK_α-Strahlung (Ni-Filter, Ω-scan) 3888 unabhängige Reflexe vermessen, von denen 3550 mit I > 3 σ(I) beobachtet worden waren. Wegen des hohen Massenabsorptionskoeffizienten für CuK_α-Strahlung μ = 35.1 cm⁻¹ und der plättchenartigen Kristallform wurde eine Absorptionsmessung durchgeführt und die Reflexintensitäten nach der empirischen Methode (Programm XEMP aus SHELXTL) auf Absorption korrigiert. Die Struktur wurde mit der Schweratommethode gelöst. Die beiden Bromlagen der zwei Moleküle in der asymmetrischen Einheit wurden aus einer Patterson-Synthese bestimmt. Die Positionen der Nichtwasserstoffe zeigten sich in anschließenden Zyklen von Differenzfouriersynthesen. In den folgenden isotropen und anisotropen Verfeinerungszyklen (mit Einheitsgewichten) konvergierte die Struktur bei einem R-Wert von 7.6 %. Die Lagen der Wasserstoffatome wurden nicht bestimmt. – Alle Rechnungen wurden auf einer Rechenanlage NOVA 3 (Data General) unter Verwendung des Programmsystems SHELXTL 84^{11, 12} durchgeführt.

Literatur

17. Mitt.: E. Reimann und U. Thyroff, Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 999 (1986).
- 2 Aus der Dissertation J. Speckbacher. München 1987.
- 3 E. Reimann und U. Thyroff, Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 1024 (1983).
- 4 E. Reimann, Justus Liebigs Ann. Chem. 1978, 1963.
- 5 U. Schöllkopf in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie Bd. 13/1, S. 22, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1970.

- 6 H. J. W. van den Haak, H. C. van der Plas und B. van Veldhuizen, *J. Heterocycl. Chem.* **18**, 1349 (1981).
- 7 K. B. Prasad, H. N. Al-Jallo und K. S. Al-Dulaimi, *J. Chem. Soc. C* **1969**, 2134.
- 8 U.S. Patent, Pfizer Inc. (Erf. G. F. Holland); *C.A.* **86**, 5154 p (1977).
- 9 F. W. Bergstrom, T. R. Norton und R. A. Seibert, *J. Org. Chem.* **10**, 452 (1945).
- 10 Franz. Pat. 2.387.956, Unicler S.A.; *C.A.* **92**, 58620t (1980).
- 11 G. M. Sheldrick, SHELXTL 84 (Release 4.1). An integrated system for solving, refining, and displaying crystal structures from diffraction data, Univ. of Göttingen (1984).
- 12 Die genauen Daten sind bei Cambridge Crystallographic Data Center hinterlegt.

[Ph 207]

Arch. Pharm. (Weinheim) **320**, 393–396 (1987)

Sesquiterpene, Triterpene und Sterine aus Blüten von *Heterotheca inuloides* („Mexikanische Arnikablüten“)

Günter Willuhn* und Richard Schneider

Institut für Pharmazeutische Biologie der Universität Düsseldorf, Universitätsstr. 1, D-4000 Düsseldorf 1
Eingegangen am 28. April 1986

Aus den Blüten von *Heterotheca inuloides* Cass. wurden die Sesquiterpenalkohole 4-Hydroxy-2-isopropyl-4,7-dimethyl-1(4H)-naphthalinon (**1**) und 2,3-Epoxy-7-hydroxy- β -calacoren (**2**) isoliert und spektroskopisch identifiziert. Des weiteren wurden α -Amyrin, β -Amyrin, Lanosterin, Cycloartenol, α -Spinasterol, 24-Methylencholest-7-enol, Δ^7 -Stigmasterol, Δ^7 -Avenasterol, Cholesterol, Campesterol, Stigmasterol, Sitosterol und Stigmastanol durch GC/MS-Analyse nachgewiesen.

Sesquiterpenes, Triterpenes and Sterols from the Flowers of *Heterotheca inuloides*

From the flowers of *Heterotheca inuloides* Cass. the sesquiterpene alcohols 4-hydroxy-2-isopropyl-4,7-dimethyl-1(4H)-naphthalenon (**1**) and 2,3-epoxy-7-hydroxy- β -calacoren (**2**) were isolated and identified by spectroscopic methods. The triterpene alcohols and free sterols were isolated and identified by GC/MS as mixtures of α -amyrin (main component), β -amyrin, lanosterol, cycloartenol, and α -spinasterol (main component), 24-methylenecholest-7-enol, stigmast-7-enol, avenast-7-enol, cholesterol, campesterol, stigmasterol, sitosterol and stigmastanol.

Die Blütenkörbchen der in Mexiko heimischen Asteraceae *Heterotheca inuloides* Cass. werden dort unter dem Namen „Arnica“ volksmedizinisch im gleichen Indikationsgebiet verwendet, wie bei uns die der *Arnica montana* L.¹⁾ Sie wurden bereits mehrfach als Verfälschung der officinellen „Arnicae flos“ beschrieben²⁻⁴⁾. Im Kraut der Stammpflanze wurden neben Quercetin und Cadalin fünf neue Sesquiterpene identifiziert⁵⁾. Die Blütendroge führt 0.25–0.44 % ätherisches Öl, über dessen chemische Zusammensetzung wir kürzlich berichteten⁶⁾. In der vorliegenden Untersuchung wird über weitere, aus dem Petroletherextrakt der Droge isolierte lipophile Inhaltsstoffe berichtet.

0365-6233/87/0505-393 \$ 02.50/0

© VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1987