

Intramolekulare Aromatenalkylierungen, 27. Mitt.¹⁾:**Synthese von 3, 4-Dihydro-1'-methylspiro [naphthalin-1(2H), 3'-piperidin]**Eberhard Reimann* und Johann Speckbacher²⁾

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

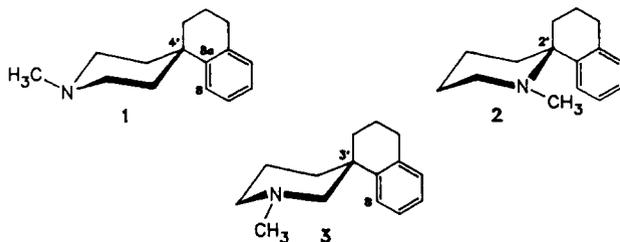
Eingegangen am 16. Januar 1989

Das über die Stufen 6 und 7 darstellbare Methoiodid 8 liefert bei der NaBH₄-Reduktion die chromatographisch trennbaren Tetrahydropyridine 9a, b im Verhältnis 1:10, die beide mit Polyphosphorsäure selektiv zur Titelverbindung 3 cyclisieren. Mit HBr wird 9b zum instabilen Enamin 9c isomerisiert, dessen Struktur durch NaBH₄-Reduktion zum Piperidin 10 bewiesen wird.

Intramolecular Alkylations of Aromatic Compounds, XXVII¹⁾: Synthesis of 3, 4-Dihydro-1'-methylspiro [naphthalene-1(2H),3'-piperidine]

The methoiodide 8, conveniently prepared by the sequence 6 - 8, is reduced by NaBH₄ to yield a 1:10 mixture of the separable tetrahydropyridines 9a, b. Heating both isomers in polyphosphoric acid furnishes the title compound 3 selectively. With HBr 9b undergoes isomerisation to give the unstable enamine 9c, the structure of which is confirmed by NaBH₄ reduction to the piperidine 10.

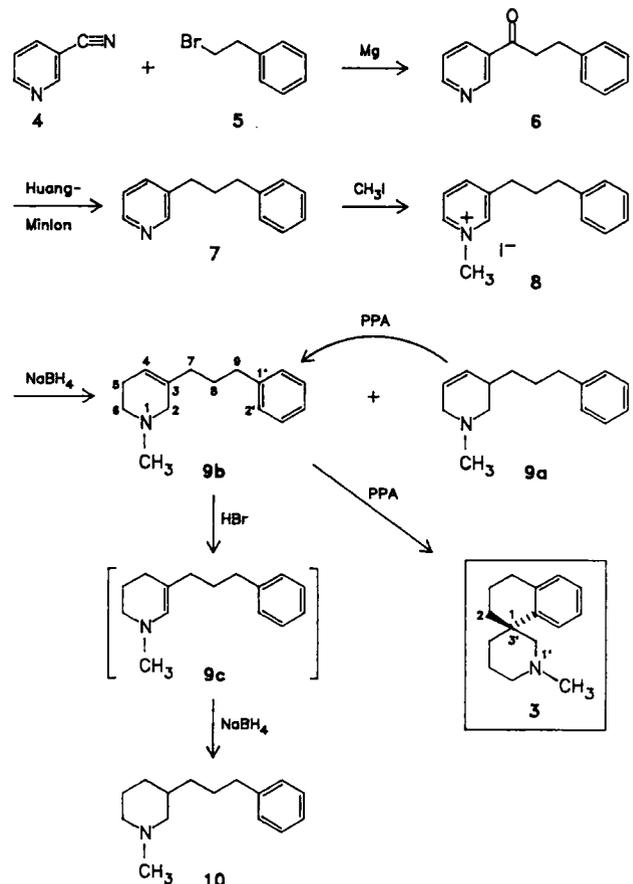
Von den drei denkbaren N-Stellungsisomeren der Spironaphthalinpiperidine, die wegen ihrer möglichen zentralen Wirkung von pharmakologischem Interesse sind, haben wir bisher die 4'- und 2'-Verbindungen 1 bzw. 2 synthetisiert^{3,1)}.



In der vorliegenden Arbeit berichten wir über das noch ausstehende 3'-Isomer 3; dessen Synthese entspricht, wie Formelbild 2 zeigt, grundsätzlich der von 1¹⁾, die NaBH₄-Reduktion des Methoiodids 8 verläuft jedoch mit deutlich geringerer Selektivität. Man erhält außer dem erwarteten Reduktionsprodukt 9b auch das Isomer 9a mit der Doppelbindung in Δ⁴-Position im Verhältnis 10:1.

Die Isomeren konnten chromatographisch getrennt und ihre Strukturen spektroskopisch eindeutig zugeordnet werden. So gibt 9a beispielsweise im ¹H-NMR-Spektrum ein scharfes singulettartiges Signal bei δ = 5.68 ppm für zwei olefinische H, wogegen 9b eine breite Absorption bei δ = 5.47 ppm für nur ein solches H liefert. In Einklang damit stehen die Befunde der ¹³C-NMR-Spektren: So enthält das Spektrum von 9a im olefinisch-aromatischen Bereich erwartungsgemäß ein Dublett mehr als das von 9b. Darüberhinaus zeigt C-3 in 9b gegenüber den restlichen olefinischen C-Atomen aufgrund seines Substitutionsgrades mit δ = 135.6 ppm den größten Verschiebungswert (vollständige NMR-Daten s. Exp. Teil).

Mit Polyphosphorsäure entsteht aus 9b selektiv die Titelverbindung 3. Unter denselben Bedingungen bildet sie sich



auch aus 9a, das jedoch nach DC zunächst zu 9b isomerisiert, bevor der Ringschluß eintritt.

3 besitzt aufgrund vergleichbarer spektraler Daten dieselbe Konfiguration wie 1; beispielsweise stimmen die

δ -Werte von C-8, C-8a und C-3' bzw. C-4' in **3** und **1** weitgehend überein¹⁾ (s. Exp. Teil).

Versuche, **9b** mit Bromwasserstoff zu cyclisieren, gelangen nicht. Nach kurzer Zeit ist zwar ein neues Produkt nachweisbar, mit fortschreitender Reaktionsdauer zersetzt es sich aber wieder und entzieht sich so der direkten Identifizierung. Bei drastisch verkürzter Reaktionszeit ließ sich indessen ein labiles Rohprodukt gewinnen, das mit NaBH₄ zum Piperidin-Derivat **10** führte.

Demnach wird **9b** mit HBr offensichtlich zum Enamin **9c** isomerisiert; denn bekanntlich kann nur dieses - im Gegensatz zu Δ^3 - und Δ^4 -Piperideinen vom Typ **9a,b** - mit NaBH₄ zum gesättigten Heterocyclus reduziert werden. Damit war erstmals auch experimentell unsere frühere Annahme bewiesen, daß 1,2,5,6- bzw. 1,2,3,6-Tetrahydropyridine wie **9a,b** unter den üblichen stark sauren Cyclisierungsbedingungen zu hydrolytisch instabilen Enaminen isomerisieren können, mit denen Ringschlüsse im Sinne intramolekularer Alkylierungen nicht mehr möglich sind⁴⁾.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben s. Lit.^{1,3)}. -Fließmittel (Fl.): 1. CHCl₃; 2. CHCl₃/CH₃OH/6 N-NH₃ 50/1.5/0.15; 3. wie 2, jedoch 50/2/0.2; 4. wie 2, jedoch 50/1/0.1.

3-Oxo-1-phenyl-3-pyridin-3-ylpropan (**6**)

Herstellung nach Lit.³⁾ aus 10.2 g (98 mmol) Pyridin-3-carbonitril (**4**), 25.0 g (135 mmol) Phenylethylbromid (**5**) und 3.7 g (152 mmol) Magnesium. Ausb. 12.4 g (60%) hellgelbes Öl mit Sdp_{0.075} 146-148°C (Lit.⁵⁾ Sdp_{2.5-3.5} 154-163°C und n_D^{20} =1.5798. Kleine Mengen werden sc (Fl.1) gereinigt: 600 mg Rohprodukt geben ca. 550 mg (67%) reines **6**-DC: Rf=0.49 (Fl.1).-IR: 1690 (C=O); 1600-1550 (C=C) cm⁻¹.-MS: m/z = 211 (M⁺).-¹H-NMR: δ (ppm) = 9.18 (d, J = 2 Hz, heteroarom. H-2), 8.79 (dd, J = 5/2 Hz, heteroarom. H-6), 8.35-8.10 (m, heteroarom. H-4), 7.55-7.20 (m, heteroarom. H-5 und 5 arom. H), 3.35-2.85 mc, 4 aliph. H).

3-(3-Phenylpropyl)-pyridin (**7**)

Herstellung nach Lit.³⁾ aus 9.5 g (45.0 mmol) **6**, 8.7 g 80proz. Hydrazinhydratlösung und 10.2 g KOH. Ausb. 7.8 g (88%) klares, farbloses Öl mit Sdp₁ 130°C und n_D^{20} = 1.5578 (Lit.⁵⁾ Sdp₃ 133.5-140°C, n_D^{20} = 1.5634. Kleine Mengen werden sc (Fl.1) gereinigt: 600 mg Rohprodukt geben ca. 550 mg (88%) reines **7**-DC: Rf=0.35 (Fl.1).-MS: m/z = 197 (M⁺).-¹H-NMR: δ (ppm) = 8.60-8.40 (m, heteroarom. H-2 und H-6), 7.65-7.00 (m, heteroarom. H-4 und H-5 sowie 5 arom. H), 2.90-2.40 (m, 2 CH₂), 2.30-1.60 (m, CH₂).

1-Methyl-3-(3-phenylpropyl)-pyridiniumiodid (**8**)

Herstellung nach Lit.³⁾ aus 7.0 g (35.5 mmol) **7** und 7.0 g Methyljodid. Ausb. 11.8 g (98%) hellgelbe, analysenreine Kristalle mit Schmp. 47°C.-¹H-NMR: δ (ppm) = 9.30-9.00 (m, heteroarom. H-2 und H-6), 8.40-7.85 (m, heteroarom. H-4 und H-5), 7.28 (s, 5 arom. H), 4.60 (s, N⁺-CH₃), 3.15-2.55 (m, 2 CH₂), 2.35-1.75 (m, CH₂).-C₁₅H₁₈N⁺I (339.2) Ber. C 53.1 H 5.35 N 4.1 Gef. C 53.0 H 5.43 N 4.2.

1-Methyl-3-(3-phenylpropyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (**9a**) und 1-Methyl-3-(3-phenylpropyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin (**9b**)

Herstellung nach Lit.³⁾ aus 4.9 g (14.4 mmol) **8** in je 150 ml Ethanol und 2 N-NaOH sowie 1.5 g (39.4 mmol) NaBH₄ in 20 ml N-NaOH. Rohausb.

3.0 g (97%) leicht gelbes, öliges Isomerengemisch **9a,b**, das mit dem Chromatotron getrennt wird (Beschichtung: 4 mm Kieselgel PF₂₅₄ gipshaltig Merck; Laufmittel (Lm): CH₂Cl₂/CH₃OH/6 N-NH₃, 1. 50/1/01, 2. 50/1.5/0.15, 3. 50/2/0.2). Auf die mit 50 ml Lm.1 vorbehandelte Platte trägt man die Lösung von 1.5 g Rohprodukt in 5 ml Lm.1 auf und eluiert nacheinander mit 450 ml Lm.1 und mit je 200 ml Lm.2 bzw. Lm.3; die Trennung wird dc verfolgt. In gleicher Weise verfährt man mit den restlichen 1.5 g Rohprodukt, wonach 2.4 g reines **9b** und 0.4 g Mischfraktion **9a,b** erhalten werden. Diese läßt sich durch Elution mit 900 ml Lm.1 in 250 mg reines **9a**, 50 mg Mischfraktion **9a,b** und 100 mg **9b** trennen.

9a: Ausb. 250 mg (8%) leicht gelbes Öl mit Rf=0.64 (Fl.2) und n_D^{22} = 1.5252.-MS: m/z = 215 (M⁺).-¹H-NMR: δ (ppm) = 7.25 (s, 5 arom. H), 5.68 (verbreitertes s, 2 olefin. H), 3.15-1.10 (m, insgesamt 14 aliph. H, darin bei 2.32 s, N-CH₃).-¹³C-NMR: δ (ppm) = 142.2 und 129.5 (2s, C-1' und C-5), 128.2 und 128.1 (je 2d, C-3'/C-5' und C-2'/C-6'), 125.5 und 124.5 (2d, C-4' und C-4), 58.1 und 54.6 (2t, C-2 und C-6), 45.8 (q, N-CH₃), 36.0, 35.8, 33.6 und 28.6 (4t, C-7, C-9, C-3 und C-8).-Hydrochlorid: Farblose Kristalle mit Schmp. 138°C (Ethanol/Ether).-C₁₅H₂₂N⁺Cl (251.8) Ber. C 71.6 H 8.81 N 5.6 Gef. C 71.6 H 8.80 N 5.6.

9b: Gesamtausb. 2.5 g (81%) schwach gelbes Öl mit Rf=0.54 (Fl.2) und n_D^{26} = 1.5268.-MS: m/z = 215 (M⁺).-¹H-NMR: δ (ppm) = 7.25 (s, 5 arom. H), 5.47 (s, 1 olefin. H), 2.95-1.40 (m, insgesamt 15 aliph. H, darin bei 2.34 s, N-CH₃).-¹³C-NMR: δ (ppm) = 142.1 und 135.6 (2s, C-1' und C-3), 128.1 und 127.9 (je 2d, C-3'/C-5' und C-2'/C-6'), 125.4 und 118.6 (C-4' und C-4), 57.4 und 51.8 (2t, C-2 und C-6), 45.6 (q, N-CH₃), 35.3, 34.5, 29.1 und 28.9 (4t, C-9, C-8, C-5 und C-7).-Hydrochlorid: Farblose Kristalle mit Schmp. 141.5°C (Ethanol/Ether).-C₁₅H₂₂N⁺Cl (251.8) Ber. C 71.6 H 8.81 N 5.6 Gef. C 71.6 H 8.76 N 5.5.

1-Methyl-3-(3-phenylpropyl)-piperidin (**10**)

Die Lösung von 600 mg (2.7 mmol) **9b** in 6 ml 48proz. HBr wird 5 h auf 135-140°C erhitzt, nach dem Abkühlen mit 6 N-NH₃ alkalisiert und mit Ether (3x20 ml) extrahiert. Die mit Na₂SO₄ getrockneten Etherextrakte dampft man i. Vak. ein, löst den Rückstand in 20 ml Methanol p.a. und gibt zur Lösung portionsweise 800 mg (21 mmol) NaBH₄ (Dauer ca. 5 min). Nach 30 min Rühren wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand in 2-N-HCl gelöst. Die Lösung alkalisiert man mit 2 N-NaOH und extrahiert sie mit Ether (3x30 ml). Nach Trocknen der Etherextrakte mit Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand (550 mg) sc (Fl.3) gereinigt. Ausb. 350 mg (58%) farbloses Öl mit Rf=0.45 (Fl.3).-MS: m/z = 217 (M⁺).-¹H-NMR: δ (ppm) = 7.25 (s, 5 arom. H), 3.10-0.80 (m, insgesamt 18 aliph. H, darin bei 2.24 s, N-CH₃).-Methiodid: Farblose Kristalle mit Schmp. 133.5°C (Ethanol/Ether).-C₁₆H₂₆N⁺I (359.3) Ber. C 53.5 H 7.29 N 3.9; Gef. C 53.5 H 7.13 N 3.9.

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

A. Aus **9a**: Die Lösung von 3.7 g (17.2 mmol) **9a** in 75g Polyphosphorsäure wird 14 h auf 150-155°C erhitzt, nach dem Abkühlen vorsichtig mit 6 N-NH₃ alkalisiert und mehrmals mit Ether extrahiert. Die mit Na₂SO₄ getrockneten Etherextrakte dampft man i. Vak. ein und destilliert den Rückstand i. Ölpumpenvak. Ausb. 2.25 g (61%) hellgelbes Öl mit Spd_{0.6} 110-115°C, $n_D^{22.5}$ = 1.5426 und Rf=0.52 (Fl.4).-Kleine Rohproduktmengen (ca. 500 mg) werden sc (Fl.4) gereinigt (Ausb. 73%).-MS: m/z=215 (M⁺).-¹H-NMR: δ (ppm)=7.63-7.00 (m, 4 arom. H), 3.05-1.20 (m, insgesamt 17 aliph. H, darin bei 2.22 s, N-CH₃).-¹³C-NMR: δ (ppm)=143.2 und 137.6 (2s, C-8a und C-4a), 129.0 und 126.9 (2d), 125.5 (2d), 67.1 und 56.5 (2t, C-2' und C-6'), 46.9 (q, N-CH₃), 37.5 (s, C-3'), 36.4, 32.1, 30.8, 22.1 und 19.3 (5t).-Hydrochlorid: Farblose Kristalle mit Schmp. 305°C (Ethanol/Ether).-C₁₅H₂₂N⁺Cl (251.8) Ber. C 71.6 H 8.81 N 5.6 Gef. C 71.5 H 8.87 N 5.5.

B. Aus **9b**: 200 mg **9b** werden in 5 g Polyphosphorsäure wie unter A. erhitzt und aufgearbeitet. Ausb. nach SC (Fl.4): 100mg (50%) hellgelbes Öl, dessen analytische Daten mit den unter A. angegebenen übereinstimmen.

Literatur

1 26. Mitt.: E. Reimann und J. Speckbacher, Arch. Pharm. (Weinheim) 322, 889 (1989).

2 Aus der Dissertation J. Speckbacher, München 1987.

3 E. Reimann, J. Speckbacher und H. Lotter, Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 385 (1987).

4 E. Reimann und G. Bauer, Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 517 (1984).

5 Yu.J. Chumakov und M.V. Ledovskikh, Tetrahedron 21, 937 (1965).

[Ph610]