

Hydroxy- und Epoxyderivate von Arecolin**

Wilhelm Fleischhacker^{*,a}, Ernst Haslinger^b und Christian Müller-Ur^a

^a Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Wien, A-1090 Wien, Österreich

^b Institut für Organische Chemie, Universität Wien, A-1090 Wien, Österreich

(Eingegangen 27. November 1985. Angenommen 23. Dezember 1985)

Hydroxy- and Epoxy-Derivatives of Arecoline

The epoxides **10**, **12**, and **13** were synthesized from the basic olefines **9** and **11** by epoxidation of the corresponding trifluoroacetates. Base catalyzed rearrangement of **12** and **13** yielded the product **14**. The relative configurations of **12** and **13** were determined by ¹H-NMR spectroscopy.

(Keywords: Epoxidation; Arecoline; ¹H-NMR-study)

Einleitung

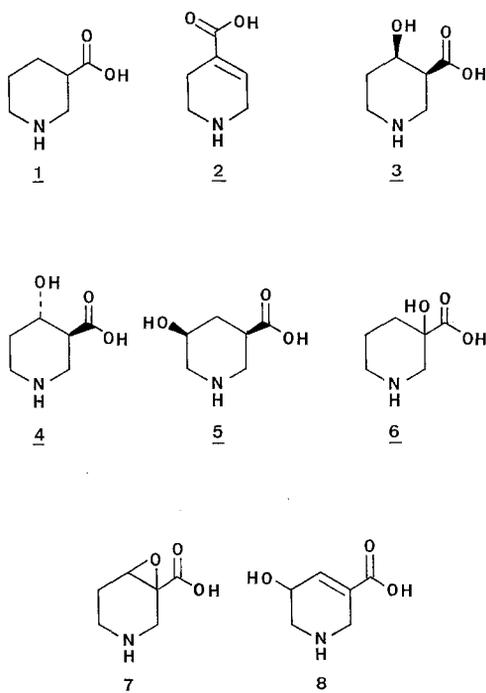
Verminderte Konzentrationen von *GABA* (γ -Aminobuttersäure) im Zentralnervensystem gehen mit der Pathogenese verschiedener Erkrankungen einher^{1,2}. Daher besitzen *GABA*-agonistisch wirkende Substanzen und Hemmer des *GABA*-reuptakes pharmakologisches Interesse. Aus dem Studium von Struktur-Wirkungsbeziehungen geht hervor, daß Derivate der Nipecotinsäure (**1**) die Wiederaufnahme der *GABA* in die Nervenendigung hemmen, während die isomeren Piperidin-4-carbonsäuren [z. B. Isoguvacin (**2**)] an den postsynaptischen Rezeptoren ihre Wirkung entfalten³, also Rezeptor-Agonisten oder -Antagonisten darstellen. Pharmakologische Untersuchungen hydroxy- und epoxysubstituierter Nipecotinsäurederivate haben gezeigt, daß die *cis*-4-Hydroxynipecotinsäure (**3**)⁴ im Gegensatz zu ihrem *trans*-Isomer **4** und den stellungsisomeren Verbindungen *cis*-5-Hydroxynipecotinsäure (**5**)⁵ und 3-Hydroxynipecotinsäure (**6**)^{5,6} ein potenter *GABA*-uptake-Inhibitor ist. Das

** Herrn Prof. Dr. Kurt L. Komarek mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

Epoxyd **7** wurde als *GABA*-uptake-Hemmer mit irreversibler Wirkung konzipiert. Die IC_{50} ($370 \mu M$) von **7** läßt jedoch nur auf eine schwache Hemmung der *GABA*-Wiederaufnahme schließen⁷.

Die erst vor kurzem veröffentlichte Darstellung von 5-Hydroxyguvacin (**8**)⁸ ist für uns der Anlaß, unsere Ergebnisse der Synthese hydroxy- und epoxysubstituierter Arecolinderivate bekanntzugeben.

Schema 1

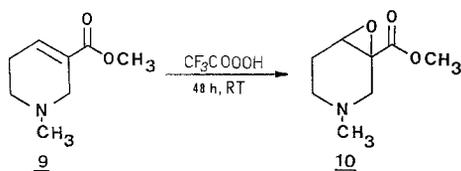


Ergebnisse und Diskussion

Synthetische Aspekte

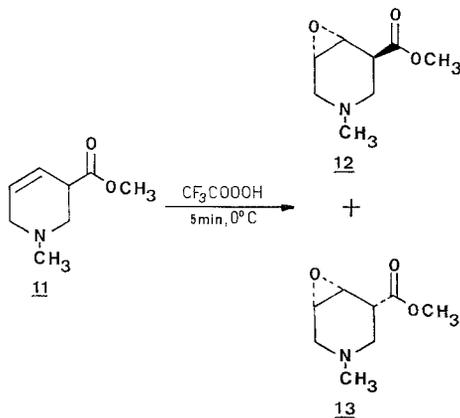
Da Arecolin (**9**) ein tertiäres Amin ist, mußte der Stickstoff bei der Epoxydierung vor N-Oxidbildung geschützt werden. Dies wurde auf sehr einfache Weise durch Protonierung mit Trifluoressigsäure erreicht⁹. Durch die Lipophilie des Trifluoracetates kann die Epoxydierung in Dichlormethan ausgeführt werden. Die Epoxydierung von **9** mit Trifluorperessigsäure¹⁰ benötigt zur vollständigen Umsetzung 48 Stunden (Schema 2).

Schema 2



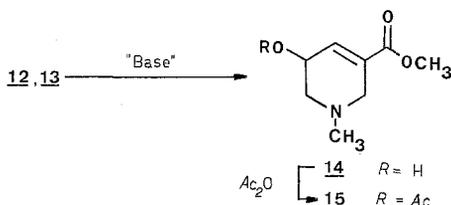
Umsetzung der zu **9** isomeren Verbindung **11**^{8,11} mit Trifluorperessigsäure führt schon nach 5 Minuten zu den diastereomeren Epoxyden **12** und **13** (Diastereomerenverhältnis lt. ¹H-NMR = 1/1), die auf Grund ihrer unterschiedlichen Salzbildung mit Perchlorsäure bzw. Salzsäure getrennt werden konnten. Die Zuordnung der relativen Konfiguration der Chiralitätszentren C-5, C-4 und C-3 erfolgte dabei an Hand der ¹H-NMR-Spektren (250 MHz) (Schema 3).

Schema 3



Es ist bekannt, daß man β,γ -Epoxyde von Estern, Nitrilen und Ketonen mit Basen in die entsprechenden γ -Hydroxy- α,β -ungesättigten Isomere überführen kann¹²⁻¹⁴. Interessant ist dabei der Umstand, daß die basenkatalysierte Umlagerung von **12** und **13** auch mit Methyllithium — eine nukleophile Base — bei tiefen Temperaturen und in kurzen Reaktionszeiten erfolgt. Die Stellung der Hydroxylgruppe am C-5 in Verbindung **14** wurde durch die Acetylierungsverschiebung von H-5 nach Acetylierung von **14** zu **15** belegt (Schema 4).

Schema 4



Sämtliche Derivate erwiesen sich in *In-vitro*-Testsystemen¹¹ als unwirksam.

¹H-NMR-Spektren

Die ¹H-NMR-Spektren der Verbindungen **12** und **13** erlauben eine Zuordnung der relativen Konfiguration an den Zentren C-3, C-4 und C-5. Da die Konfigurationen der Kohlenstoffatome 4 und 5, durch den Oxiraning bedingt, nicht unabhängig voneinander sind, muß zur Unterscheidung der beiden Diastereomeren nur die relative Konfiguration an C-3 und C-4 betrachtet werden.

Bei den Spektren beider Verbindungen sind die Resonanzsignale der H-Atome in den Positionen 2 und 6 leicht zu erkennen. Die äquatorialen Protonen an diesen Zentren sind durch eine kleine weitreichende Kopplung über das Stickstoffatom hinweg miteinander verknüpft. Dies erlaubt die Unterscheidung von den Signalen der axialen Wasserstoffatome an C-2 und C-6. Sehr leicht ist auch in jedem Spektrum ein Signalpaar zu erkennen, das den Protonen an C-4 und C-5 zugeordnet werden muß. Dies folgt aus der für Oxirane typischen chemischen Verschiebung und auch aus der vicinalen Kopplung im Bereich von 4 bis 5 Hz¹⁵. Dasjenige Signal mit einer Kopplung zu einem der oben erwähnten äquatorialen H-Atome ist dem H-5 zuzuordnen. Gleichzeitig ergibt sich damit die eindeutige Unterscheidung der Signale der Protonen an C-2 und C-6, sowie die Zuordnung für die Signale von H-3 und H-4.

Nimmt man an, daß die Substituenten am Heterocyclus bevorzugt eine äquatoriale Lage anstreben, so ergibt sich aus Modellbetrachtungen, daß nur bei **13** eine antiperiplanare Lage von H_{ax}-2 und H-3 möglich ist. Dies äußert sich im Auftreten einer relativ großen Kopplung von 10.5 Hz zwischen diesen Kernen. Bei **12** ist die Konfiguration des C-3 umgekehrt und die Carboxylgruppe wird durch das Dreiringsystem in die axiale Position gedrängt. Dies hat offensichtlich eine Verzerrung des Sechsrings zur Folge, was sich in einer deutlichen Änderung der Kopplungskonstanten in diesem Teil des Ringsystems äußert. H-3 besitzt in **12** zu den Protonen in Position 2 nur Kopplungen mittlerer Größe (Tabelle 1).

Tabelle 1. Chemische Verschiebungen der Protonen von **12** und **13** in Benzol- d_6

	12		13	
	δ [ppm]	J [Hz]	δ [ppm]	J [Hz]
NCH ₃	1.87	$^2J_{2a,2e} = 12.0$	1.88	$^3J_{2a,2e} = 11.6$
2 ax	2.27	$^3J_{2e,3} = 4.6$	2.34	$^3J_{2a,3} = 10.5$
2 eq	2.55	$^3J_{2a,3} = 4.4$	2.47	$^3J_{2e,3} = 5.7$
3	2.78	$^3J_{3,4} = 1.5$	2.83	$^4J_{2e,6e} = 1.7$
4	3.49	$^3J_{4,5} = 4.1$	3.35	$^3J_{3,4} = 2.3$
5	2.86	$^3J_{5,6e} = 3.6$	2.80	$^3J_{4,5} = 4.6$
6 ax	2.27	$^2J_{6a,6e} = 13.3$	2.16	$^3J_{5,6e} = 4.9$
6 eq	2.51		2.56	$^2J_{6a,6e} = 13.3$
OCH ₃	3.29		3.30	

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit einem *Kofler*-Heiztischmikroskop bestimmt und sind unkorrigiert. Für die spektroskopischen Daten wurden ein Perkin-Elmer 298-Infrarotspektrometer, ein Varian-EM-390 und ein Bruker WM-250-Protonenresonanzgerät verwendet. Als interner Standard diente *TMS*. Die Massenspektren wurden von Hr. Dr. A. Nikiforov, Inst. f. Organ. Chemie. d. Univ. Wien, angefertigt und die Elementaranalysen von Hr. Dr. Zak, Inst. f. Physik. Chemie d. Univ. Wien.

3,4-Epoxy-1-methylpiperidin-3-carbonsäuremethylester (**10**)

Zu einer Lösung von 775 mg (5 mmol) Arecolin (**9**) in 15 ml CH₂Cl₂ werden hintereinander 0.39 ml Trifluoressigsäure (5.1 mmol) und eine Lösung aus 14 mmol Trifluorperessigsäure in 3 ml CH₂Cl₂¹⁰ zugesetzt. Die Temperatur wird durch Eisbadkühlung auf 0°C gehalten. Man rührt die Lösung 24 h bei Raumtemperatur, setzt nochmals 7 mmol Trifluorperessigsäure in 3 ml CH₂Cl₂ zu und rührt abermals 24 h. Hierauf wird im Vakuum abrotiert, der Rückstand in 20 ml CH₂Cl₂ gelöst und die organische Phase mit kaltem 2 N NH₃ gewaschen. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wird die organische Phase abrotiert. Man erhält 512 mg **10** als farbloses Öl (Ausbeute = 60%).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.77$ (OCH₃, 3 H, s), 3.53 (4-H, 1 H, s), 3.09 (2-H_a, 2-H_e, 2 H, AB-System; $J_{AB} = 14$ Hz), 2.30 (NCH₃, 3 H, s).

MS: $m/e = 171$ (M^+ , 13).

Zur Analyse wurde **10** · HClO₄ aus Methanol kristallisiert.

Fp.: 106–111°C.

IR (KBr): 1735 (s), 1080 (s) cm⁻¹.

C₈H₁₄NO₇Cl. Ber. C 35.37 H 5.19 N 5.16.

Gef. C 35.15 H 5.17 N 5.34.

(3 SR 4 RS 5 SR)- und (3 RS, 4 RS, 5 SR)-4,5-Epoxy-1-methylpiperidin-3-carbonsäuremethylester (**12** und **13**)

Zu einer Lösung von 775 mg (5 mmol) **11** in 10 ml CH₂Cl₂ werden Trifluoressigsäure und Trifluorperessigsäure zugegeben und nach 5 min wird aufgearbeitet

(siehe oben). Man erhält 599 mg **12** und **13** als farbloses Öl (Ausbeute = 70%. Diastereomerenmischung = 1/1). Das Diastereomer **12** (racem. trans-Verb.) konnte durch selektive Kristallisation des Hydroperchlorates aus Methanol/Wasser isoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, C_6D_6): siehe Tab. 1.

MS: m/e = 171 (M^+ , 11).

12 · HClO_4 Fp.: 148—152 °C.

12 · HClO_4 IR (KBr): 1730 (s), 1100 (s) cm^{-1} .

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_7\text{Cl}$. Ber. C 35.37 H 5.19 N 5.16.

Gef. C 35.31 H 5.09 N 4.92.

Die racem. cis-Verbindung **13** wurde durch Kristallisation des Hydrochlorids aus 2-Propanol/Wasser isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, C_6D_6): siehe Tab. 1.

MS: m/e = 171 (M^+ , 8).

13 · HCl Fp.: 105—110 °C.

13 · HCl IR (KBr): 1730 (s) cm^{-1} .

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{Cl}$. Ber. C 46.27 H 6.80 N 6.75.

Gef. C 46.36 H 6.77 N 6.65.

5-Hydroxy-1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonsäuremethylester (**14**)

Zu einer Lösung von **12** und **13** (855 mg der Diastereomerenmischung; 5 mmol) in 10 ml trockenem *THF* werden bei -78°C 2.13 ml einer 2.4 M Lösung von Methylolithium oder 12 ml einer 0.43 M Lösung von *LDA* zugesetzt. Man läßt 10 min rühren, gibt eine gesättigte NH_4Cl -Lösung zu und arbeitet wie oben angegeben auf. Man erhält 530 mg **14** als farbloses Öl (Ausbeute = 62%).

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ = 6.98 (4-H, 1 H, m), 4.23 (5-H, 1 H, m), 3.74 (OCH_3 , 3 H, s), 3.10 (2- H_a , 2- H_b , 2 H, AB-System, J_{AB} = 15 Hz), 2.93 (OH, 1 H, bs), 2.83 (6- H_a , 6- H_b , 2 H, ABX-System, J_{AB} = 12 Hz, J_{AX} = 3,5 Hz), 2.35 (NCH_3 , 3 H, s).

MS: m/e = 171 (M^+ , 6).

14 · HCl Fp.: 175—182 °C (Zers.).

14 · HCl IR (KBr): 3290 (s), 1710 (s) cm^{-1} .

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{Cl}$. Ber. C 46.27 H 6.80 N 6.75.

Gef. C 46.37 H 6.85 N 6.71.

5-Acetoxy-1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonsäuremethylester (**15**)

855 mg **14** (5 mmol) werden in 5 ml Acetanhydrid gelöst. Nachdem die Lösung 2 h bei Raumtemperatur gerührt wurde, rotiert man das Lösungsmittel im Vakuum ab. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 916 mg **15** als farbloses Öl (Ausbeute 86%). Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel = Ethylacetat).

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ = 6.85 (4-H, 1 H, m), 5.42 (5-H, 1 H, m), 3.77 (OCH_3 , 3 H, s), 3.17 (2- H_a , 2- H_b , 2 H, AB-System, J_{AB} = 18 Hz), 2.63 (2 H, m), 2.41 (NCH_3 , 3 H, s), 2.08 (CH_3CO , 3 H, s).

MS: m/e = 153 (M^+ -60, 25).

IR (KBr/Film): 1720 (s) cm^{-1} .

Literatur

- ¹ Roberts E., Chase T. N., Tower D. B., eds., GABA in Nervous System Function. New York: Raven Press. 1976.
- ² Krogsgaard-Larsen P., Scheel-Krüger J., Kofod H., eds., GABA Neurotransmitters. Pharmacochemical, Biochemical and Pharmacological Aspects. Copenhagen: Munksgaard. 1979.
- ³ Smith D. F., ed., CRC Handbook of Stereomers. Drugs in Psychopharmacology. Boca Raton: CRC Press. 1983.
- ⁴ Jacobsen P., Labouta I. M., Schaumburg K., Falch E., Krogsgaard-Larsen P., J. Med. Chem. **25**, 1157 (1982).
- ⁵ Jacobsen P., Schaumburg K., Larsen J.-J., Krogsgaard-Larsen P., Acta Chem. Scand. Ser. B **35**, 289 (1981).
- ⁶ Allen R. D., Johnston G. A. R., Med. Res. Rev. **3**, 91 (1983).
- ⁷ Krogsgaard-Larsen P., Jacobsen P., Brehm L., Larsen J.-J., Schaumburg K., Eur. J. Med. Chem. **15**, 529 (1980).
- ⁸ Allen R. D., Fong J., Austr. J. Chem. **36**, 601 (1983).
- ⁹ Quick J., Khandelwal Y., Meltzer P. C., Weinberg J. S., J. Org. Chem. **48**, 5199 (1983).
- ¹⁰ Emmons W. D., Pagano A. S., Freeman J. P., J. Amer. Chem. Soc. **76**, 3472 (1954).
- ¹¹ Singer E. A., Müller-Uri C., Fleischacker W., J. Med. Chem., im Druck.
- ¹² Carless H. A., Fekarurhobo G. K., Tetrahedron Lett. **24**, 107 (1983).
- ¹³ Fujisawa T., Takeuchi M., Sato T., Chem. Letters **1982**, 1795.
- ¹⁴ Larcheveque M., Perriot P., Petit Y., Synthesis **1983**, 297.
- ¹⁵ Robinson J. W., ed., CRC Handbook of Spectroscopy, Vol. II, p. 387. Cleveland, Ohio: CRC Press. 1974.