

References

- 1 Goldfarb and S. Wilk in *Behavioral Pharmacology*, p. 14; Eds. S. D. Glick and J. Goldfarb. The C. V. Mosby Company, 1916.
- 2 L. E. Hollister in *Clinical Pharmacology of Psychotherapeutic Drugs*, p. 68, Churchill, Livingstone 1978.
- 3 C. Manlee, *J. Med. Chem.* **11**, 388 (1968).
- 4 S. J. Hopkins, *Drugs of Future*, **3**, 429 (1978).
- 5 G. Kupryozewski and T. Sokalowska, *Acta Biochim. Pol.* **4**, 84 (1957).
- 6 E. Schatt, *J. Org. Chem.* **12**, 490 (1947).
- 7 M. Krazl, *Biochem. Pharmacol.* **14**, 1684 (1965).
- 8 M. E. Chessin, E. R. Kramer and C. C. Scott, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **119**, 453 (1957).
- 9 G.M. Everette, J.C. Darvin and J.E.P. Tomen, *Fed. Proc. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* **18**, 388 (1959).
- 10 E.A. Swinyard, W.C. Brown, and L.S. Goodman, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **106**, 319 (1952).
- 11 C.C. Smith, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **100**, 408 (1950).

[Ph 473]

Arch. Pharm. (Weinheim) **315**, 609–613 (1982)

Isomere des Benzomorphans, 3. Mitt.¹⁾

NMR-Spektroskopische Konfigurationsbestimmung stereomerer Octahydrobenzo[f]isochinoline

Eberhard Reimann

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

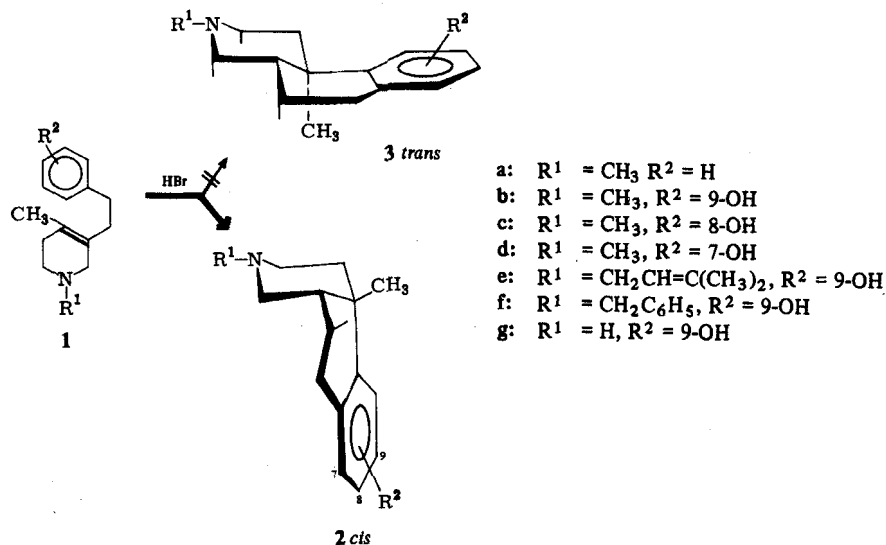
Eingegangen am 10. August 1981

Die Konfiguration der stereoselektiv erhaltenen Titelverbindungen **2** wird durch Vergleich mit den Modellverbindungen **5** bewiesen.

Isomers of Benzomorphone, III¹⁾: Determination of the Configuration of Octahydrobenzo[f]isoquinolines by NMR Spectroscopy

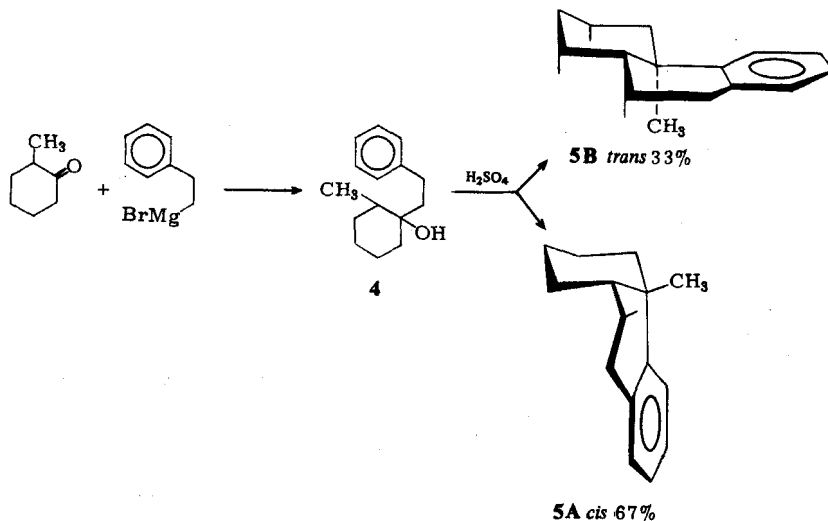
The configurations of the title compounds, prepared by stereoselective synthesis, were determined by NMR spectroscopy using the model compounds **5** for comparison.

Im Rahmen unserer Untersuchungen über intramolekulare Aromatenalkylierungen haben wir vor einiger Zeit zeigen können, daß die Cyclisierung des Tetrahydropyridins **1a** stereoselektiv zum *cis*-3,10b-Dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo(f)isochinolin (**2a**) führt²⁾. Dementsprechend war für einige inzwischen analog synthetisierte Hydroxy-Derivate **2b–2f**³⁾ die selbe Konfiguration zwar wahrscheinlich, aber bisher noch nicht bewiesen; die vorliegende Arbeit enthält die noch ausstehende stereochemische Zuordnung für die hydroxylierten Titelverbindungen **2**.



Ähnlich wie für die Stammverbindung **2a**²⁾ sollten auch bei den Hydroxyverbindungen **2b–2e** die Signalhalbwidths der angularen Methylgruppe im ^1H -NMR-Spektrum vermessen werden, mit deren Hilfe auf die Art der Ringverknüpfung geschlossen werden kann. Diesbezügliche Messungen, die aus Löslichkeitsgründen in Trifluoressigsäure anstatt, wie sonst üblich, in Chloroform⁴⁾ vorgenommen werden mußten, ergaben überraschend widersprüchliche Resultate. Als Grund dafür kann das stark protonierende Lösungsmittel in Frage kommen, das gegenüber Chloroform die Größe der Signalhalbwidths und somit die gesamte „Moleküldynamik“ verändert.

Eine andere Möglichkeit für die stereochemische Zuordnung von **2** bot sich durch Vergleich mit den analog strukturierten 4a-Methyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydronaphthenen **5** an, die wie **2** eine angular Methylgruppe besitzen.



Generell wird in derartigen Verbindungen der anguläre Substituent je nach vorliegender Konfiguration unterschiedlich stark von axialem γ -ständigem Wasserstoff abgeschirmt: In den *trans*-Verbindungen wie **3** oder **5B** mit axialer Methylgruppe kommen dafür jeweils drei Wasserstoffatome in Betracht, in den *cis*-Derivaten wie **2** oder **5A** mit äquatorialer CH_3 -Gruppe ist es jedoch nur ein solches Wasserstoffatom; im ^1H -NMR-, noch viel deutlicher im ^{13}C -NMR-Spektrum sollte deshalb die Methylgruppe des *trans*-Isomers bei höherem Feld als die des *cis*-Isomers absorbieren.

Die Modellsubstanzen **5** haben wir nach folgendem Schema dargestellt (s. Formelbild 2). Man erhält aus 2-Methylcyclohexanon und β -Phenylethylbromid durch Grignard-Reaktion 1- β -Phenylethyl-2-methylcyclohexanol (**4**), das durch intramolekulare Cyclisierung in Gegenwart von Schwefelsäure das Isomerengemisch **5** liefert⁵⁾. Durch präparative Gaschromatographie läßt es sich in die Isomere **5A**, **5B** bekannter Konfiguration⁵⁾ auftrennen. In den ^{13}C -NMR-Spektren sind die Methyl-C-Signale dieser beiden Isomere durch off-resonance-Messung (*cis*-Isomer) bzw. durch selektive Entkopplung (*trans*-Isomer) eindeutig identifizierbar. Hinsichtlich ihrer chemischen Verschiebung wird die o. a. Annahme bestätigt: Die stärker abgeschirmte CH_3 -Gruppe des *trans*-Isomers **5B** absorbiert bei $\delta = 21,7$ ppm gegenüber $\delta = 31,7$ ppm der weniger beeinflussten CH_3 -Gruppe des *cis*-Isomers **5A**.

Ganz ähnliche Unterschiede der ^{13}C -Verschiebungen findet man beispielsweise für die anguläre C-19-Methylgruppe von gesättigten Steroiden wie Androstan und Cholestan oder für die C-11-Methylgruppe von Decahydrochinolinen. Zum Vergleich sind diese Werte in Tab. 1 mit aufgenommen.

Tab. 1: ^{13}C -NMR-Verschiebungen der angulären Methylgruppe (inn. Stand TMS)

Verbdg.	Lösungsm.	δ (ppm)	
		<i>cis</i>	<i>trans</i>
5	CDCl_3	31,7	21,7
4a-Methyldecahydrochinolin	CDCl_3	26,6	15,6
1,4a-Dimethyldecahydrochinolin	CDCl_3	27,3	17,4
Androstan (C-19)	CDCl_3	24,1 (5 β)	12,0 (5 α)
Cholestan (C-19)	CDCl_3	24,1 (5 β)	12,1 (5 α) ⁺
2 a	CDCl_3	30,9	—
b	$\text{F}_3\text{CCO}_2\text{D}$	33,4	—
c	$\text{F}_3\text{CCO}_2\text{D}$	33,4	—
d	$\text{F}_3\text{CCO}_2\text{D}$	31,1	—
e	$\text{F}_3\text{CCO}_2\text{D}$	33,7	—

⁺) Lösungsm. CDCl_3 /Dioxan

Auf der Grundlage dieser an den Modellverbindungen **5** durchgeführten spektroskopischen Voruntersuchungen ließen sich nunmehr auch die Titelverbindungen **2**, bei deren Synthese jeweils nur ein Isomer angefallen war, zuordnen. Der mit 30,9 ppm erhaltene δ -Wert charakterisiert demnach die Stammverbindung eindeutig als das *cis*-Isomer **2a** und bestätigt somit den bereits früher durch Messung der Halbwertsbreite gewonnenen Befund²⁾.

Gleiches gilt für die Hydroxy-Derivate **2b–2d** und für das aus **2f** synthetisierte **2e**¹⁾: Aufgrund der erhaltenen ¹³C-Verschiebungswerte sind sie ebenfalls *cis*-konfiguriert; d. h. ihre Synthese aus den entsprechenden Tetrahydropyridinderivaten **1** verläuft stereoselektiv. Die mit 2–3 ppm auftretenden Tieffeldverschiebungen sind dem gegenüber Chloroform polaren Lösungsmittel Trifluoressigsäure zuzuschreiben. Die Konfiguration der Titelverbindungen entspricht somit der der 6,7-Benzomorphone, in denen bekanntlich die Ebenen von Aromat und Heterocyclus ebenfalls senkrecht zueinander stehen.

Mit dem oben erhaltenen Ergebnis stehen auch die ¹H-NMR-Messungen in Einklang, wobei jedoch, wie im Falle der in Tab. 2 mit aufgenommenen Decahydrochinoline, zu erkennen ist, daß Unterschiede in der chemischen Umgebung durch das Proton viel weniger deutlich als durch ¹³C zum Ausdruck kommen. Entsprechend differieren auch die ¹H- δ -Werte der angularen Methylgruppen in den Modellverbindungen **5A** und **5B** um nur 0,18 ppm, womit jedoch eine Unterscheidung der beiden Stereomere **5A** und **5B** durchaus noch möglich ist. Übereinstimmend mit dem *cis*-Isomer **5A** liegt das Signal der 10b-Methyl-Protonen in der azalogen Verbindung **2a** bei $\delta = 1,27$ ppm, das in Dimethylsulfoxid und Methanol geringe Hochfeldverschiebungen, in Trifluoressigsäure jedoch eine deutlich Tieffeldverschiebung erfährt. Analog verhalten sich die hydroxylierten Verbindungen **2a–2g**. In Tab. 2 sind alle ¹H-NMR-Werte zusammengestellt.

Tab. 2: ¹H-NMR-Verschiebungen der angularen Methylgruppe (inn. Stand. TMS)

Verbdg.	δ (ppm) gemessen in			
	CDCl ₃	d ₆ -DMSO	CD ₃ OD	F ₃ CCO ₂ D
5 A	1,25	—	—	—
B	1,07	—	—	—
2 a	1,27	1,22	1,25	1,40
b	—	—	—	1,40
c	—	1,16	1,23	1,40
d	—	—	—	1,42
e	—	—	—	1,36
f	1,19	1,15 ⁺)	—	1,35 ⁺)
g	1,18 ⁺⁺)	—	—	—
4a-Methyldecahydrochinolin	0,94 (<i>cis</i>) 0,93 (<i>trans</i>)	—	—	—
1,4a-Dimethyldecahydrochinolin	1,00 (<i>cis</i>) 0,98 (<i>trans</i>)	—	—	—

⁺) Hydrochlorid ⁺⁺) gemessen in D₂O/inn. Stand. Acetonitril

Ob eine stereochemische Zuordnung der Titelverbindungen **2** ausschließlich über die ¹H-Verschiebungen der angularen Substituenten durchführbar ist, läßt sich erst dann endgültig entscheiden, wenn auch das *trans*-Isomer **3** vorliegt; mit dessen Synthese sind wir z. Zeit beschäftigt.

Herrn Prof. Rücker, Pharmaz. Inst. Bonn, sind wir zu Dank verpflichtet für die freundliche Bereitstellung des präparativen Gaschromatographen, dem Fonds der Chemie für Sachmittel; Frl. Unger danke ich für engagierte Mitarbeit.

Experimenteller Teil

¹H- und ¹³C-NMR-Spektren: Varian CFT 20 und Bruker WP 80, Lösungsmittel und inn. Stand. s. Tab. 1 und 2. – Analyt. GC: Hewlett-Packard 5830 A, Säule SE 52/Chromosorb; präparat. GC: Aerograph autoprep 705, Wilkens Instrument, Säule 20' × 3/8", 30 % SE 30/Chromosorb W.

1-β-Phenylethyl-2-methylcyclohexanol (4)

Nach Lit.⁵⁾ bereitet man aus 3,3 g (0,136 mol) Magnesium und 24,8 g (0,134 mol) β-Phenylethylbromid in 75 ml absol. Ether das Grignard-Reagens und gibt unter Kühlung die Lösung von 15,4 g (0,134 mol) 2-Methylcyclohexanon in 25 ml Ether im Verlauf von 30 min hinzu, wobei die Temp. 10° nicht übersteigen darf. Nach 30 min Erwärmen auf Rückflußtemp. wird das Reaktionsgemisch mit Eis/Wasser hydrolysiert, mit 20proz. Schwefelsäure angesäuert und mehrmals mit Ether extrahiert. Die Extrakte wäscht man nacheinander mit Wasser und 10proz. Natriumcarbonatlösung, trocknet mit Kaliumcarbonat und destilliert den Rückstand i. Vak. Ausb.: 17,0 g (59 % d. Th.) mit Sdp._{0,6} 126–127° (Lit.⁵⁾ Sdp.₅₋₆ 150–151°). – ¹H-NMR (CDCl₃/TMS): δ (ppm) = 7,25 (s, arom. H), 1,75–2,80 (m, AB-System ähnl., Aryl-CH₂-CH₂), 1,32–1,75 (m, alicycl. CH₂), 1,20 (s, OH, mit D₂O austauschb.), 0,90 (d, CH₃) im Verhältnis 5 : 4 : 9 : 1 : 3.

4a-Methyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthren (cis/trans-Gemisch 5)

Zu 12 ml 85proz. Schwefelsäure tropft man unter Kühlen und Rühren langsam 6,0 g (27,5 mmol) 4 und erwärmt das Reaktionsgemisch 2 h auf 72°. Man läßt abkühlen, extrahiert mehrmals mit Petrolether und wäscht die vereinigten organischen Extrakte nacheinander mit 85proz. Schwefelsäure und mit jeweils 10proz. Natriumcarbonat- und Natriumsulfatlösung. Nach Trocknen mit Kaliumcarbonat destilliert man den Rückstand i. Vak. Ausb.: 3,9 g (71 % d. Th.) vom Sdp._{0,5} 98–102° (Lit.⁶⁾ Sdp._{9,5} 139–141°). – Analyt. GC: Elutionsfolge 67,7 % cis-, 28,3 % trans- und 4 % nicht identifiziertes Produkt/Säulentemp. 180°; präparat. GC: Säulentemp. 192°, Injektionsmenge jeweils 50 µl.

Literatur

1. 2. Mitt.: W. Dammertz und E. Reimann, Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 27 (1982).
2. E. Reimann, Justus Liebigs Ann. Chem. 1978, 1963.
3. E. Reimann, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 772 (1979).
4. K. L. Williamson, Th. Howell und Th. A. Spencer, J. Am. Chem. Soc. 88, 325 (1966).
5. D. Perlman, D. Davidson und M. T. Bogert, J. Org. Chem. 1, 288 (1936).
6. R. A. Barnes und M. T. Beachem, J. Am. Chem. Soc. 77, 5388 (1955).

[Ph 474]