

Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 431–434 (1986)

Synthese anellierter Oxabenzomorphane¹⁾

Fritz Eiden^{*)} und Peter Gmeiner

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

Eingegangen am 19. April 1985

Bei der basenkatalysierten Reaktion von Salicylidenceton (**3a**) mit den Cyclohexanonon **5a** bzw. **5b** entstehen die Propanoxanthenone **8a** bzw. **8b**.

Synthesis of Annulated Oxabenzomorphanes

Base catalysed reaction of salicylidene acetone (**3a**) with the cyclohexanonones **5a** and **5b** leads to the propanoxanthenones **8a** and **8b**, respectively.

Nach Forster und Heilbron soll bei der Umsetzung von Salicylidenceton (**3a**) mit Acetessigsäureethylester (**1**) in NaOEt/EtOH ein 4-Acetylchromen entstehen²⁾. Kuhn und Weiser zufolge handelt es sich bei dem Reaktionsprodukt um das Benzo-oxabicyclo-nonenon **2**³⁾.

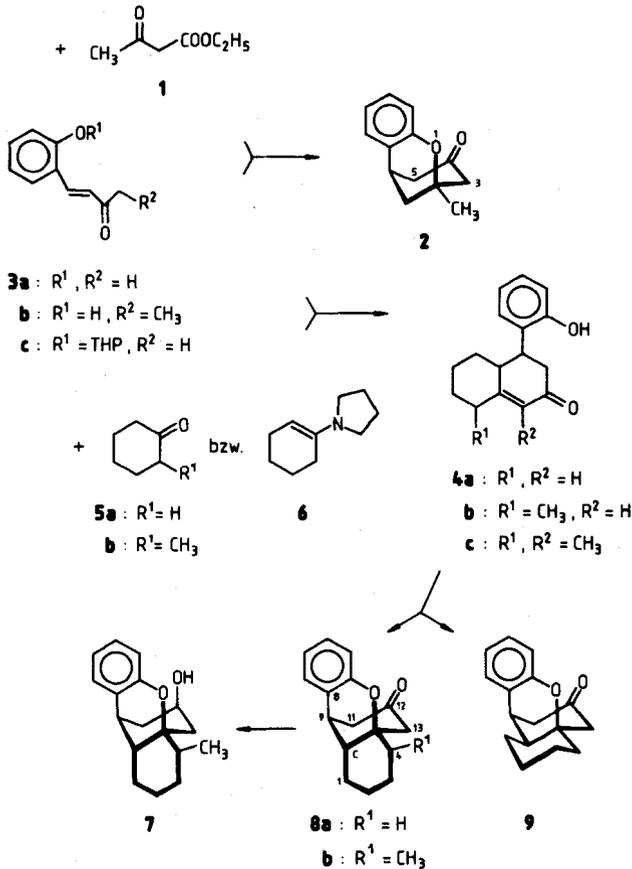
Wir haben gefunden, daß beim Umsetzen von **3a** mit den Cyclohexanonon **5a** bzw. **5b** mit NaH in DMSO die tetracyclischen Chroman-Derivate **8a** bzw. **8b** entstehen. Es handelt sich um eine Mannich-Robinson-Anellierung mit **4a** bzw. **4b** als Zwischenprodukten und anschließender Phenol-Enon-Addition.

Für die angegebene *trans*-Verknüpfung der Ringe B und C sprechen die ¹³C-NMR-Spektren: Die 13- und 11-C-Signallagen im Spektrum von **8a** (s. exp. Teil) stimmen beim Vergleich mit dem Spektrum von **2** (3- bzw. 5-C-Signale bei $\delta = 53.7$ bzw. 48.8 ppm) mit Literaturangaben für substituierte Cyclohexan-Derivate überein⁴⁾; das gilt auch für **8b**.

8a ließ sich auch vom Enamin **6** ausgehend durch Reaktion mit dem 2-tetrahydropyranyl(=THP)-geschützten Enon **3c** gewinnen; dem ¹³C-NMR-Spektrum zufolge entstand dabei auch das B/C-*cis*-Derivat **9**. Nach der Reaktion des Phenyl-pentenon-Derivates **3b** mit **5b** ließ sich nur das Octahydronaphthalin-Derivat **4c** isolieren.

LiAlH₄-Reduktion von **8b** führte zum Alkohol **7**, dessen ¹H-NMR-Spektrum [δ 12-H = 4.15 ppm]⁵⁾ die axiale Stellung der OH-Gruppe anzeigt.

¹⁾ Herrn Prof. Dr. J. Knabe, Saarbrücken, mit den besten Wünschen zum 65. Geburtstag gewidmet.



Über entsprechende Umsetzungen mit heterocyclischen Ketonen berichten wir an anderer Stelle.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Untersuchungen.

Experimenteller Teil

1,2,3,4,4a,9a-Hexahydro-4a,9-propanoxanthen-12-on (**8a**)

2.9 g (30 mmol) **5a** wurden mit 0.7 g (30 mmol) Natriumhydrid in 50 ml DMSO bis zur Beendigung der Wasserstoffentwicklung gerührt (ca. 3 h). Dann wurden 4.8 g (30 mmol) **3a** und 0.7 g (30 mmol) Natriumhydrid in 50 ml DMSO zugegeben. Nach 14stdg. Rühren bei Raumtemp. unter N_2 wurde mit 500 ml Wasser versetzt, mit Diethylether ausgeschüttelt und der Extrakt mit 2N-NaOH und dann mit Wasser gewaschen. Der Etherextrakt wurde über MgSO_4 getrocknet und eingedampft, der ölige

Rückstand mit Diisopropylether zum Kristallisieren gebracht. Aus Ethanol farblose Nadeln, Schmp. 131°, Ausb. 1.6 g (22.4 %). $C_{16}H_{18}O_2$ (242.3) Ber. C 79.3 H 7.49; Gef. C 79.4 H 7.41 Mol.-Masse 242 (ms). – IR (KBr): 2970, 1715 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.3–2.1 (m, 8H), 2.2 (m, 1H), 2.5 (s, 2H), 2.7 (m, 2H), 3.0 (q, 1H), 6.6–7.3 (m, 4H). – ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 23.416, 25.597, 27.081, 37.562, 37.562, 39.531, 43.953 (13-C), 47.225 (11-C), 79.765, 116.559, 120.346, 126.282, 128.282, 128.282, 152.120, 208.430.

1,2,3,4,4a,9a-Hexahydro-4-methyl-4a,9-propanoxanthen-12-on (8b)

3.3 g (30 mmol) **5b** wurden, wie unter **8a** beschrieben, mit **3a** umgesetzt und aufgearbeitet. Farblose Nadeln (Ethanol), Schmp. 139°, Ausb. 2.6 g (31.2 %). $C_{17}H_{20}O_2$ (256.3) Ber. C 79.6 H 7.87; Gef. C 79.8 H 7.75 Mol.-Masse 256 (ms). – IR (KBr): 2940, 1715 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.0 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.2–2.3 (m, 8H), 2.5 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 6.6–7.3 (m, 4H). – ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 13.875, 25.243, 27.445, 31.928, 37.289, 40.046, 41.439, 42.590, (13-C), 44.438 (11-C), 81.544, 116.529, 120.134, 126.101, 128.100, 128.160, 152.120, 208.763.

4-(2-Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxyphenyl)-3-buten-2-on (3c)

19.5 g (0.12 mmol) **3a**, 7 ml mit HCl gesättigtes Ethylacetat, 130 ml Ethylacetat und 40 ml 3.4 Dihydro-2H-pyran wurden 24 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wurde mehrmals mit 20proz. Natronlauge unter Zusatz von wenig Natriumdithionit und darauf mit Wasser gewaschen. Die organische Schicht wurde mit Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingedampft und der Rückstand destilliert. Sdp. 0.01 160°, Ausb. 18.3 g (62 %), farbloses Öl zersetzt sich an der Luft. $C_{15}H_{18}O_3$ (246.3) Ber. C 73.1 H 7.37; Gef. C 73.2 H 7.35 Mol.-Masse 246 (ms). – IR (NaCl): 2970, 1680 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.5–2.1 (m, 6H), 2.4 (s, 3H), 3.8 (m, 2H), 5.55 (m, 1H), 6.85 (d, 1H, J = 17 Hz), 7.0–7.7 (m, 4H), 8.0 (d, 1H, J = 17 Hz).

1,2,3,4,4a,9a-Hexahydro-4a,9-propanoxanthen-12-one (8a und 9)

4.9 g (20 mmol) frisch dest. **3c** wurden mit 3 g **6** in 30 ml Toluol 24 h rückfließend erhitzt (N_2 -Begasung). Dann wurden 15 ml Pufferlösung (Essigsäure/Na-acetat/Wasser 1:1:2) zugegeben und 4 h erhitzt. Die Toluolschicht wurde abgetrennt, getrocknet und mit verd. HCl, verd. NaOH und mit Wasser gewaschen und dann sc (Kieselgel; Petrolether/Ethylacetat 9:1) gereinigt. Farbloses Öl. $C_{16}H_{18}O_2$ (242.3). – IR (NaCl): 2970, 1715 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.3–2.1 (m, 8H), 2.2 (m, 1H), 2.5 (s, 2H verbr.), 2.7 (m, 2H), 3.0 (q, 1H), 6.6–7.3 (m, 4H). – MS: m/e 242 (M^+). – ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) **8a** = 23.113, 25.325, 26.748, 37.259, 37.259, 39.167, 43.741 (13-C), 46.982 (11-C), 79.605, 115.226, 120.043, 126.040, 127.979, 128.100, 151.827, 208.491. **9** = 20.357, 24.779, 26.264, 37.592, 38.743, 39.016, 50.496 (13-C), 53.919 (11-C), 76.394, 11.014, 120.346, 127.403, 127.858, 128.918, 151.545, 207.764.

4-(2-Hydroxyphenyl)-1,8-dimethyl-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydronaphthalin-2-on (4c)

0.7 g (4 mmol) **3b** und 0.4 g (4 mmol) **5b** wurden, wie unter **8a** beschrieben, umgesetzt. Beim Aufarbeiten wurde statt mit NaOH mit 10proz. Na_2CO_3 -Lösung gewaschen. Der Rückstand wurde, wie bei der Umsetzung mit **6** angegeben, chromatographisch gereinigt und aus Toluol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 141°, Ausb. 0.6 g (54 %). $C_{18}H_{22}O_2$ (270.4) Ber. C 80.0 H 8.20; Gef. C 79.9 H 8.14 Mol.-Masse 270 (ms). – IR (KBr): 3220, 2920, 1640, 1605 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.2 (d, J = 8 Hz, 3H), 1.2–1.8 (m, 6H), 1.9 (s, 3H), 2.3–3.5 (m, 5H), 5.0–6.5 (m, 1H, D/H-Tausch), 6.7–7.3 (m, 4H).

1,2,3,4,4a,9a-Hexahydro-4-methyl-4a,9-propanoxanthen-12-ol (7)

Zu einer Lösung von 1.0 g (27 mmol) $LiAlH_4$ in 100 ml absol. Diethylether ließ man unter Rühren

und Kühlen 1.0 g (4 mmol) **8b** in 40 ml trockenem Diethylether zutropfen. Nach 1 h Rühren bei Raumtemp. wurden 20 ml Wasser zugegeben und die mit MgSO_4 getrockneten Etherextrakte i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde aus Methanol/Wasser (70 %) umkristallisiert. Farblose Prismen, Schmp. 98° , Ausb. 0.8 g (78 %). $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (258.3) Ber. C 79.3 H 8.58; Gef. C 79.3 H 8.77 Mol.-Masse 258 (ms). – IR (KBr): 3430, 2960 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.15 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.2–1.9 (m, 9H, H/D8H), 2.1 (d, 4H), 2.8 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 6.7–7.35 (m, 4H).

Literatur

- 1 114. Mitt. über Untersuchungen an Pyran-Derivaten; 113. Mitt. F. Eiden und G. Rademacher, Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 181 (1985).
- 2 T. A. Forster und I. M. Heilbron, J. Chem. Soc. 125, 340 (1924).
- 3 R. Kuhn und D. Weiser, Chem. Ber. 88, 1601 (1955).
- 4 E. Pretsch, Th. Clerc, J. Seibl und W. Simon, Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden, 2. Aufl. C 55, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1981.
- 5 L. M. Jackman und S. Sternhell, Applicatione of NMR-Spectroscopy in Organic Chemistry, Sec. Ed., S. 238, Pergamon Press, Oxford-London 1969.

[Ph 71]

Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 434–443 (1986)

H_2 -Antihistaminika, 28. Mitt.¹⁾

Synthese und H_2 -antagonistische Wirkung 3-(3-piperidinomethylphenoxy)propyl-substituierter Kohlensäurederivate und Analoge⁺

Armin Buschauer, Irene Krämer⁺⁺ und Walter Schunack^{*}

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Straße 2+4, D-1000 Berlin 33 und ⁺⁺Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität, Saarstraße 21, D-6500 Mainz
Eingegangen am 22. April 1985

Es wurden 3-(3-piperidinomethylphenoxy)propyl-substituierte Kohlensäurederivate wie Harnstoffe, Thioharnstoffe, Guanidine und Cyanoguanidine sowie analoge Nitroethendiamine dargestellt und am isolierten Meerschweinchenvorhof und zum Teil an der histaminstimulierten Säuresekretion der narkotisierten Ratte auf H_2 -antagonistische Wirkung untersucht.

⁺ Herrn Prof. Dr. Joachim Knabe mit besten Wünschen zum 65. Geburtstag gewidmet.