

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 883–890 (1980)

Thiophen als Strukturelement physiologisch aktiver Substanzen, 6. Mitt.

Die Synthese von cis- und trans-Octahydro-thieno[2,3-c]chinolinen

Dieter Binder*, Christian R. Noe und Walter Bilek

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Wien, Getreidemarkt 9, A-1060 Wien
Eingegangen am 27. Dezember 1979

Zwei Herstellungsverfahren des für die Synthese der Titelverbindungen **15** und **16** benötigten Zwischenproduktes **3** werden beschrieben. **12** wird zu den diastereomeren Aminen **13** und **14** reduziert, welche in einer Pictet-Spengler Reaktion zu **15a** bzw. **16a** umgesetzt werden. Beide Enantiomere von **15a** werden isoliert.

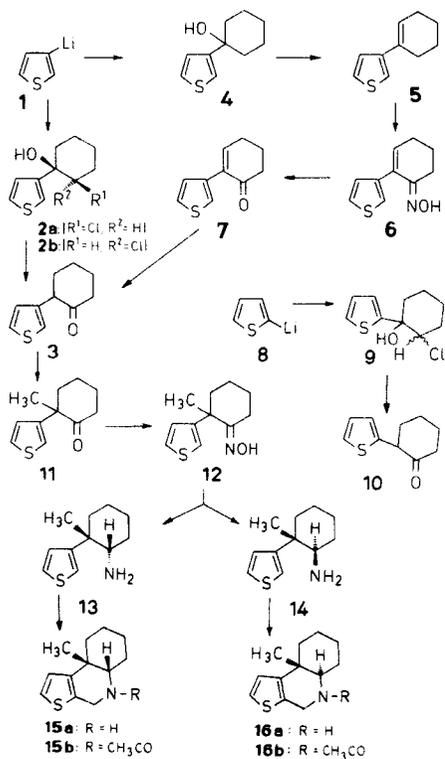
Thiophene as a Structural Element of Physiologically Active Compounds, VI: The Synthesis of *cis*- and *trans*-Octahydrothieno[2,3-*c*]quinolines.

Two methods are described for the preparation of **3**, which is the key starting material for the synthesis of the title compounds **15** and **16**. Compound **12** is reduced to the diastereomeric amines **13** and **14**, which are subjected to the Pictet-Spengler reaction to yield compounds **15a** and **16a**. Both enantiomers of **15a** were isolated.

Eine Anzahl von cis- und trans-Octahydrophenanthridinen sind nicht nur Grundbausteine bei der Synthese einer Reihe von Alkaloiden¹⁾, sondern zeigen auch eine interessante analgetische Wirkung²⁾. In Fortsetzung unseres Konzepts des Austausches Benzol gegen Thiophen soll hier über die Synthese einiger Thiophenanaloga berichtet werden.

2-Arylcyclohexanone – wichtige Zwischenprodukte für die Synthese von Octahydrophenanthridinen – werden üblicherweise durch Umsatz von Arylmagnesiumhalogeniden mit Chloreyclohexanon und Umlagerung der erhaltenen Chlorhydrine hergestellt³⁾. Wegen der im allgemeinen schlechteren Zugänglichkeit und Reaktivität von Grignard-Verbindungen des Thiophens wurde zur Synthese von **3** auf die besser geeigneten Thieryl-Lithium Verbindungen zurückgegriffen. **1** ließ sich bei -70° in guter Ausbeute zum Gemisch der diastereomeren Chlorhydrine **2a** und **2b** umsetzen, wobei aus dem ¹H-NMR-Spektrum über die austauschbaren Hydroxylprotonen ein Verhältnis von ca. 4:1 zugunsten des cis-Chlorhydrins **2a** entnommen werden konnte. Ein Umlagerungsversuch durch Rückflußkochen der im Reaktionsgemisch vorliegenden Li-Salze von **2a** und **2b** in Benzol brachte nach SC-Aufarbeitung neben rückgewonnenem **2a** nur ca. 16 % an **3**. Die Tatsache, daß **2b** nicht mehr im Reaktionsgemisch nachgewiesen wurde, deutete darauf

hin, daß sein Li-Salz zum Epoxid abreagiert und dieses sich zu **3** umgelagert hatte⁴⁾. Da sich grignardierte cis-Chlorhydrine im allgemeinen gut zu den entsprechenden Ketonen umlagern⁵⁾, setzten wir das Gemisch von **2a** und **2b** mit Phenylmagnesiumbromid um und erhielten beim anschließenden Erhitzen in Benzol **3** in ausgezeichneter Ausbeute. Die analoge Synthese des stellungsisomeren **10** bewies, daß es weder beim Umsatz von **1** noch bei der anschließenden Umlagerung von **2** zu einem Positionswechsel im Thiophenkern gekommen war.



Folgendes weitere – allerdings mit schlechteren Ausbeuten verlaufende – Verfahren zur Synthese von **3** wurde auf seine Brauchbarkeit geprüft: **1** wurde mit Cyclohexanon zu **4** umgesetzt und zu **5** eliminiert. Es wurde Nitrosylchlorid an die Doppelbindung addiert und durch Erhitzen in Pyridin zu **6** umgelagert. Dieses wurde zu **7** verseift und zu **3** katalytisch hydriert, wobei die Wirkung des Thiophens als Katalysator große Mengen an Katalysator erforderlich machte.

3 wurde zu **11** methyliert, ins Oxim **12** übergeführt und dieses reduziert. Lithiumalanat in THF führte in recht guten Ausbeuten zum Diastereomergemisch **13** und **14**, wobei **13** in ca. 70 % Ausbeute entstand und sich durch Umkristallisieren des Hydrochlorids leicht

rein herstellen ließ. Mit wesentlich schlechteren Ausbeuten verliefen die katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel W7 in methanol. Kalilauge (Thiophen als Katalysatorgift) und die Reduktion mit Natrium in Ethanol, wobei wie zu erwarten in diesen Fällen im DC ein größerer Anteil an **14** im Reaktionsgemisch festgestellt werden konnte. **13** bzw. **14** ließ sich leicht durch eine Pictet-Spengler Reaktion zum gewünschten Ringsystem cyclisieren. Die Bestätigung der Strukturzuordnung brachte der Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **15b** und **16b** mit denen der entsprechenden Octahydrophenanthridine⁶. Im Falle von **15b** kam es, wie bei den cis-Octahydrophenanthridinen zum Auftreten von Rotameren im Verhältnis von 3:1. Sämtliche relevanten Signale von **15b** und **16b** zeigten Übereinstimmung mit jenen der entsprechenden Benzolderivate. Da bei den Benzolanalogen die linksdrehenden Enantiomere bessere pharmakologische Wirkung gezeigt hatten, wurde das Amin **13** mit L(+) bzw. D(-)-Weinsäure in die Enantiomere gespalten und diese in die Pictet-Spengler Reaktion eingesetzt.

Pharmakologische Untersuchungen an den erhaltenen Produkten erbrachten keine nennenswerte analgetische Aktivität.

Experimenteller Teil

Schmp.: nach Kofler, unkorrt. *Mikroanalysen*: Herr Dr. J. Zak, Mikroanalytisches Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien. $^1\text{H-NMR-Spektren}$: Perkin-Elmer R 12A, TMS int. Stand. Solvens CDCl_3 .

2-Chlor-1-(3-thienyl)-1-cyclohexanol (**2a,2b**)

Zu einer aus 10 g 3-Bromthiophen hergestellten Suspension von 3-Thienyllithium (**1**)⁷ wurden unter Stickstoff bei -70° 8,16 g (0,063 mol) Chlorcyclohexanon in 50 ml absol. Ether zugetropft. Nach 2 h Rühren bei -70° wurde ausgeethert, die vereinigten organischen Phasen mit H_2O , 1N-HCl und wieder mit H_2O gewaschen, getrocknet und der Ether entfernt. Der Rückstand wurde einer Feinvakuumdestillation unterworfen, wobei 10,6 g (80,3 % d. Th.) vom Sdp. $112-120^\circ / 0,1$ Torr erhalten wurden. $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 7,0–7,45 (m, 3 H arom.), 4,15–4,43 (m, 1 H, $-\text{CHCl}-$), 2,5 (s, 0,8 H, austauschbar mit D_2O , OH von **2a**), 2,75 (s, 0,2 H, mit D_2O austauschbar, OH von **2b**), 1,3–2,2 (m, 8 H aliph.). $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ClOS}$ (216,73) Ber.: C 54,4 H 6,05; Gef.: C 55,7 H 6,21.

2-(3-Thienyl)-1-cyclohexanon (**3**)

Verfahren a): Direkte Umlagerung des Lithiumsalzes von **2**

Zu einer aus 10 g 3-Bromthiophen hergestellten Suspension von **1** in 120 ml absol. Ether unter N_2 wurden bei -70° 8,15 g (0,063 mol) Chlorcyclohexanon in 50 ml absol. Ether zugetropft. Nach Rühren über Nacht bei -70° wurde der Ether abdestilliert. Der Rückstand wurde mit 10 ml absol. Benzol versetzt und 8 h zum Sieden erhitzt. Darauf wurde auf Eis gegossen, die wäßrige Phase ausgeethert, die vereinigten organischen Phasen mit 1N-HCl, 1N-NaOH und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Dies ergab 10 g eines hellgelben Öls, welches der SC unterworfen wurde (500 g Kieselgel, Korngröße 0,063–0,2 mm, Eluens: Benzol/Ether = 100:3). So konnten 1,8 g (16,3 % d. Th.) **3** isoliert werden; außerdem wurden 6 g Chlorhydrin **2a**

rückgewonnen. Schmp. 40–40,5° (Petrolether). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) 6,96–7,42 (m, 3 H arom.), 3,53–3,90 (m, 1 H, Thienyl-CH–CO–), 1,6–2,56 (m, 8 H aliph.). $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{OS}$ (180,27) Ber.: C 66,6 H 6,71; Gef.: C 66,8 H 6,68.

Verfahren b): Umlagerung von 2 mit PhMgBr

212 g (0,98 mol) Diastereomeregemisch **2** wurden in 2 l absol. Benzol gelöst und unter N_2 und Rühren auf 5–6° abgekühlt. In diese Lösung wurde eine PhMgBr-Lösung (aus 24 g Mg und 161 g Brombenzol in 410 ml Ether) unter Eiskühlung so zulaufen gelassen, daß die Temp. nicht über 15° anstieg. Zunächst wurde der Ether weitgehend über eine Brücke entfernt, die nach Erreichen der Siedetemp. des Benzols durch einen Rückflußkühler ersetzt wurde. Nach 15 min. Rückflußkochen wurde das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen. Die wäßrige Phase wurde ausgeethert, die vereinigten organischen Phasen mit 1N-HCl und H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, Aktivkohle eingerührt und filtriert. Das nach dem Entfernen des Lösungsmittels erhaltene **3** (175 g = 99 % d. Th.) kristallisierte beim Stehen im Kühlschrank über Nacht aus.

Verfahren c): Katalytische Hydrierung von 7

0,45 g (2,53 mmol) **7**, gelöst in 25 ml Dioxan, wurden mit 0,3 g Pd/C versetzt und bei RT hydriert. Nach 15 min. wurde der Katalysator abfiltriert und die Lösung eingedampft. Dies ergab 0,45 g (99 %) **3**. Es ist nötig, **3** bei tiefer Temperatur aufzubewahren, da beim Stehen bei Raumtemp. nach einigen Tagen Zersetzung eintritt.

1-(3-Thienyl)-1-cyclohexen (5)

Zu einer gerührten Suspension von **1** (aus 10 g 3-Bromthiophen) in 120 ml absol. Ether wurde unter Rühren und N_2 bei –70° eine Lösung von 6,13 g (0,063 mol) Cyclohexanon in 50 ml absol. Ether zugetropft. Nach 2 h Rühren bei –70° wurde auf Eis/konz. HCl gegossen. Die wäßrige Phase wurde ausgeethert, die vereinigten organischen Phasen mit 1N-NaOH und H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Dies ergab 11,5 g öliges 1-(3-Thienyl)-1-cyclohexanol (**4**), das sofort in 50 ml Toluol gelöst, mit 2 g Oxalsäure versetzt und so lange am Wasserabscheider gekocht wurde, bis sich kein H_2O mehr abschied. Es wurde abgekühlt und zwischen Toluol und H_2O verteilt, die organische Phase mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Toluol entfernt. Dies ergab 9 g eines orangefarbenen Öles, welches zur Reinigung säulenchromatographiert wurde (250 g Kieselgel, Korngröße 0,063–0,2 mm, Eluens: Benzol). So konnten 7,05 g (68 %) reines **5** gewonnen werden. $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 6,95–7,35 (m, 3 H arom.), 6,1–6,3 (m, 1 H, –C=CH–), 1,5–2,55 (m, 8 H aliph.).

2-(3-Thienyl)-2-cyclohexen-1-on oxim (6)

3 g (18,3 mmol) **5** wurden in 5 ml AcOH gelöst, mit 2,75 g (23,5 mmol) n-Amylnitrit versetzt und unter Rühren auf –5° abgekühlt. Dazu wurden sehr langsam 2,4 ml 30proz. HCl zugetropft. Nach einigen Tropfen wurde die Temp. auf –10° gesenkt und die restliche HCl bei dieser Temp. zugegeben. Dabei kam es zum Ausfallen eines sehr feinkristallinen Niederschlags. Es wurde noch 3 h bei –10° nachgerührt, dann abgesaugt, mit EtOH gewaschen und 1 h i. Vak. getrocknet. Dies ergab 2,2 g (52,4 %) 1-Chlor-2-nitroso-1-(3-thienyl)-cyclohexan, das wegen seiner Zersetzlichkeit sofort in 28 ml Pyridin eingetragen und 2,5 h auf 70° erwärmt wurde. Nach 15 h bei RT wurde das Pyridin i. Vak. entfernt und der Rückstand zwischen 2N-HCl und CH_2Cl_2 verteilt. Die organische Phase wurde mit H_2O gewaschen, getrocknet und eingedampft. Ausb. 1,62 g (45,8 %) kristallines **6**, Schmp. 173–174°

(MeOH). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 8,4–9,0 (m, 1 H, =NOH, mit D_2O austauschbar), 7,0–7,35 (m, 3 H arom.), 6,18–6,4 (m, 1 H, $-\text{C}=\text{CH}$), 1,55–2,8 (m, 6 H aliph.). $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NOS}$ (193,27) Ber.: C 62,2 H 5,74 N 7,3; Gef.: C 62,1 H 5,69 N 7,2.

2-(3-Thienyl)-2-cyclohexen-1-on (7)

0,7 g (3,6 mmol) **6** wurden in 18 ml 10proz. H_2SO_4 eingetragen und unter Rühren 1,5 h rückflußgekocht. Nach dem Abkühlen wurde mehrmals mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit NaHCO_3 -Lösung und H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Dies ergab 0,65 g öliges Produkt, das zur weiteren Reinigung säulenchromatographiert wurde (100 g Kieselgel, Korngröße 0,063–0,2 mm, Eluens: Benzol). Ausb. 0,55 g (82,5 %) **7**. $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 7,58–7,75 (m, 1 H, $-\text{C}=\text{CH}-$), 7,05–7,30 (m, 3 H arom.), 1,8–2,65 (m, 6 H aliph.). 2,4-Dinitrophenylhydrazon: Schmp.: 162–164° (EtOH). $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ (358,38) Ber.: C 53,6 H 3,94 N 15,6; Gef.: C 53,3 H 4,06 N 15,8.

2-Chlor-1-(2-thienyl)-1-cyclohexanol (9)

Zu einer Suspension von 2-Thienyllithium (**8**)⁸⁾ (aus 20 g Thiophen) wurden unter Stickstoff und Rühren bei 5–10° 22,6 g (0,17 mol) Chlorcyclohexanon in 140 ml absol. Ether zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde 2 h bei 5° gerührt und dann auf Eis gegossen. Die wäßrige Phase wurde ausgeethert, die vereinigten organischen Phasen mit 1N-HCl und H_2O gewaschen, getrocknet, mit Aktivkohle versetzt und filtriert. Das nach dem Entfernen des Ethers erhaltene Öl wurde i. Feinvak. destilliert. Ausb. 24,4 g (76,3 % d.Th.) farbloses Öl vom Sdp. 123–126°/0,15 Torr, das im Kühlschrank erstarrte. $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 6,9–7,3 (m, 3 H arom.), 4,17–4,46 (m, 1 H, $-\text{CHCl}$), 2,8 (s, breit, $-\text{OH}$, mit D_2O austauschbar), 1,4–2,3 (m, 8 H aliph.). $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ClOS}$ (216,73) Ber.: C 55,4 H 6,05; Gef.: C 56,4 H 6,17.

2-(2-Thienyl)-1-cyclohexanon (10)

Aus 10 g (0,0462 mol) **9** nach Verfahren b) für **3**, Ausb. 8,1 g (97,6 % d.Th.) gelbes Öl, welches im Kühlschrank erstarrte. $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 6,95–7,35 (m, 3 H arom.), 3,7–4,15 (m, 1 H, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}$ -Thienyl), 1,2–2,6 (m, 8 H aliph.). 2,4-Dinitrophenylhydrazon: Schmp.: 125° (EtOH). $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$ (360,40) Ber.: C 52,0 H 4,64 N 15,2; Gef.: C 52,3 H 4,47 N 15,1.

2-Methyl-2-(3-thienyl)-1-cyclohexanon (11)

Zu einer siedenden Suspension von 23,3 g (0,97 mol) NaH in 800 ml absol. Benzol wurden unter N_2 160 g (0,89 mol) **3** zugetropft. Nach 5 h Rückflußkochen wurde auf RT abgekühlt, 260 g (1,83 mol) CH_3I auf einmal zugegeben und im verschlossenen Kolben 15 h bei 45° gerührt. Anschließend wurde auf Eis gegossen, die H_2O -Phase mit Benzol extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 2N-HCl, 2N-NaOH und H_2O gewaschen, getrocknet, mit Aktivkohle behandelt und eingedampft. Ausb. 172 g (100 %) Rohprodukt als gelbes Öl, welches ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt wurde. $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 6,85–7,4 (m, 3 H arom.), 1,15–2,6 (m, 8 H aliph.), 1,3 (s, 3 H, CH_3). 2,4-Dinitrophenylhydrazon: Schmp.: 138–140° (EtOH). $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ (374,42) Ber.: C 54,5 H 4,86 N 15,0; Gef.: C 54,4 H 4,76 N 14,5.

2-Methyl-2-(3-thienyl)-1-cyclohexanon-oxim (12)

Zu einer Lösung von 110 g (1,58 mol) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ und 128 g (1,56 mol) NaAc in 200 ml H_2O und

200 ml EtOH wurden bei 45° 172 g (0,89 mol) **11** in 300 ml EtOH rasch unter Rühren zugetropft. Nach 40 min. wurde abkühlen gelassen, wobei das ausgeschiedene Öl erstarrte. Die überstehende Lösung wurde dekantiert und der Rückstand mit EtOH digeriert. Ausb. 132 g (71 % d. Th.). Schmp.: 122–123° (EtOH); ¹H-NMR: δ (ppm) = 6,9–7,4 (m, 3H arom.), 2,9–3,3 (m, 1H, –CH–C=N–), 1,15–2,5 (m, 7H, aliph.), 1,33 (s, 3H, –CH₃). C₁₁H₁₅NOS (209,31) Ber.: C 63,1 H 7,22 N 6,7; Gef.: C 63,3 H 7,16 N 6,6.

cis-2-Methyl-2-(3-thienyl)-1-cyclohexylamin (**13**)

Zu einer Suspension von 12,8 g (0,34 mol) LiAlH₄ in 180 ml absol. THF wurden unter N₂ 20 g (0,096 mol) **12** in 100 ml absol. THF unter Rühren bei RT langsam zugetropft. Es wurde zum Sieden erhitzt und 15 h rückflußgekocht. Nach dem Abkühlen auf 0° wurden 12,8 ml H₂O, 12,8 g 20proz. NaOH und 34,8 ml H₂O vorsichtig unter Rühren zugetropft, nach 1 h Rühren filtriert, der Rückstand mit Ether und CH₂Cl₂ gewaschen und die vereinigten organischen Phasen eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen 1N-HCl und Ether verteilt, die wäßrige Phase neutralisiert und mit Ether extrahiert. Das nach dem Eindampfen verbleibende Öl wurde in 30 ml EtOH gelöst, mit 10 ml konz. HCl versetzt, eingedampft und der Rückstand mit Benzol abgedampft. **13**-Hydrochlorid wurde durch Digerieren mit EtOH/Ether (10:1) kristallin erhalten. Ausb. 11 g (49,8 % d. Th.). Weitere 4 g (21,3 % d. Th.) **13** wurden aus der Mutterlauge durch SC des in Freiheit gesetzten Amins gewonnen (200 g Kieselgel 0,063–0,2, Eluens: Benzol/EtOH = 3:1). ¹H-NMR: δ (ppm) = 6,8–7,2 (m, 3 H arom.), 2,85–3,1 (m, 1 H, CHNH₂), 1,2–2,4 (m, 8 H, H aliph.), 1,28 (s, 2 H, –CH₃), 0,98 (s, 2 H, austauschbar mit D₂O, NH₂). **13**·HCl: Schmp.: 209° (EtOH/Ether). C₁₁H₁₈ClNS (231,79) Ber.: C 57,0 H 7,83 N 6,0 Gef.: C 57,0 H 7,71 N 6,0.

Razematspaltung von **13**

Eine Lösung von 30 g (0,154 mol) **13** in 350 ml EtOH wurde unter Rühren mit einer Lösung von 23,4 g (0,156 mol) L(+)-Weinsäure in 150 ml EtOH versetzt und nach 45 min. der ausgefallene Niederschlag abfiltriert, mit EtOH gewaschen und getrocknet. Nach nochmaligem Umkristallisieren wurden 11,2 g Tartrat mit [α]_D²⁰ = +30,96° (c = 9,44, MeOH) erhalten. Aus der Mutterlauge konnten durch Umkristallisieren aus EtOH weitere 5,6 g Produkt erhalten werden. Gesamtausb. an reinem, rechtsdrehenden Tartrat von **13**: 16,8 g (62,5 %); Schmp.: 145°. Zur Gewinnung des linksdrehenden Tartrates wurde das Filtrat aus der Trennung des rechtsdrehenden Tartrates eingedampft, der Rückstand zwischen NaHCO₃-Lösung und Ether verteilt, die Etherphase getrocknet und eingedampft, wobei 14,8 g (0,076 mol) freies Amin erhalten wurden. Diese wurden in 200 ml EtOH gelöst, mit 11,5 g (0,076 mol) D(–)-Weinsäure in 50 ml Ethanol versetzt und nach 45 min bei RT filtriert. Ausb. 16 g (61,6 % d. Th.) linksdrehendes Tartrat [α]_D²⁰ = –28,83° (c = 8,65, MeOH), Schmp. 135–136°. Durch nochmaliges Umkristallisieren wurde der Drehwinkel auf [α]_D²⁰ = –30,4° (c = 9,44, MeOH) gesteigert.

trans-2-Methyl-2-(3-thienyl)-1-cyclohexylamin (**14**)

Durch nochmalige SC (100 g Alox basisch, Aktivitätsstufe 1, Eluens: Benzol/EtOH = 20:1) von 3 g mit **14** angereichertem Diastereomerengemisch aus der SC von **13**. Isoliertes Reinprodukt: 0,2 g; ¹H-NMR: δ (ppm) = 6,9–7,2 (m, 3 H arom.), 2,8–3,1 (m, 1 H, –CHNH₂), 2–2,3 (m, 8 H aliph.), 1,25 (s, 3 H, –CH₃), 1,01 (s, 2 H, austauschbar mit D₂O, NH₂); **14**·HCl: Schmp.: 217–219°.

(5aR, 9aR*)-9a-Methyl-4,5,5a,6,7,8,9,9a-octahydrothieno[2,3-c]chinolin (15a)*

6,05 g (0,031 mol) **13** in 34 ml MeOH wurden mit 9,15 ml (0,107 mol) 35proz. Formaldehydlösung versetzt und nach kräftigem Umschütteln 15 h stehengelassen. Es wurde i. Vak. bei 40° eingedampft, der Rückstand in 20 ml EtOH aufgenommen und mit ethanol. HCl bis zur schwach sauren Reaktion versetzt. Es wurde erneut eingedampft, mit Benzol noch vorhandenes H₂O abgeschleppt und der trockene Rückstand mit Aceton p. A. digeriert. Ausb. nach Umkrist. aus absol. EtOH/Aceton p. A. (3:1): 5,7 g (75,5 % d. Th.) **15 · HCl**; Schmp.: 242–243°; ¹H-NMR: δ (ppm) = 10,0 (s, sehr breit, 2H, -NH₂ austauschb. mit D₂O), 6,82–7,29 (AB, 2H arom. J = 5,4), 4,47 (s, breit, 2H, -N-CH₂-Th), 3,0–3,5 (m, 1H, -N-CH-), 1,0–2,5 (m, 8H aliph.), 1,4 (s, 3H, -CH₃). C₁₂H₁₈ClNS (243,80) Ber.: C 59,1 H 7,44 N 5,8; Gef.: C 58,9 H 7,55 N 5,6.

(-)-**15**: aus (+)-**13** nach der Vorschrift für das Razemat; [α]_D²⁰ = -8,96° (c = 5,76, MeOH);

(-)-**15 · HCl**: Schmp.: 272–276°

(+)-**15**: aus (-)-**13** nach Vorschrift für das Razemat; [α]_D²⁰ = +8,86° (c = 4,51, MeOH);

(+)-**15 · HCl**: Schmp.: 272–276°

(5aR, 9aR*)-5-Acetyl-9a-methyl-4,5,5a,6,7,8,9,9a-octahydrothieno[2,3-c]chinolin (15b)*

2 g (9,66 mmol) **15a** wurden in 8 ml Ac₂O 30 min auf 40° erwärmt. Es wurde zwischen Ether und NaHCO₃-Lösung verteilt, mit 1N-HCl und H₂O gewaschen, getrocknet und eingedampft. Ausb. 2,4 g (99 % d. Th.) hellgelbes Öl, Sdp.: 160° (Luftbad)/0,08 Torr; ¹H-NMR: (Rotamer I/Rotamer II 3:1) δ (ppm) = 6,81–7,24 (AB, J = 5,4 Hz, 2H, arom.), 3,98–5,51 (AB, J = 18 Hz, 1,5H, Th-CH₂-N- d. Rotamers I), 4,4–4,8 (, 0,75H, Th-CH₂-N-CH- d. Rotamers II), 3,4–3,8 (m, 0,75H, -N-CH- d. Rotamers I), 2,2 (s, CH₃-CO-) und 1,9–2,5 (m, -CH₂-) (zus. 4H), 1,12 (s, CH₃, d. Rotamers II), 1,16 (s, CH₃, d. Rotamers I) und 0,8–1,9 (m, -CH₂-) (zus. 10H); C₁₄H₁₉NOS (249,38) Ber.: C 67,4 H 7,68 N 5,6; Gef.: C 66,8 H 7,41 N 5,5.

(5aR, 9aS*)-9a-Methyl-4,5,5a,6,7,8,9,9a-octahydrothieno[2,3-c]chinolin (16a)*

Aus 0,15 g **14** nach der Vorschrift für **15a**: Ausb.: 0,14 g (74 % d. Th.) **16a · HCl**; Schmp.: 240–243°; ¹H-NMR: δ (ppm) = 6,75–7,22 (AB, 2H arom., J = 5,4 Hz), 4,49 (s, breit, 2H, -N-CH₂-Th.), 2,8–3,3 (m, 1H, -N-CH-), 0,9–2,4 (m, 8H aliph.), 1,39 (s, 3H, -CH₃). C₁₂H₁₈ClNS · 0,1 H₂O (245,60) Ber.: C 58,7 H 7,47 N 5,7; Gef.: C 58,6 H 7,47 N 5,7.

(5aR, 9aS*)-5-Acetyl-9a-methyl-4,5,5a,6,7,8,9,9a-octahydrothieno[2,3-c]chinolin (16b)*

Durch Acetylierung von 0,4 g eines Diastereomerenmischs von **15a** und **16a** nach Vorschrift für **15b** (Ausb. 0,37 g (79 % d. Th.) und SC-Trennung) (40g Kieselgel 0,063–0,2 mm, Eluens: Benzol/Ether = 3:1). Ausb. 0,2 g farbloses Öl **16b**; ¹H-NMR: δ (ppm) = 6,88–7,25 (AB, 2H arom., J = 5,4 Hz), 4,30–5,21 (AB, 2H, Th-CH₂-N, J = 16 Hz), 2,7–3,5 (m, 1H, -N-CH-), 2,18 (s, 3H, CH₃-CO-), 1,26 (s, 3H, -CH₃), 0,7–2,7 (m, 8H, -CH₂-).

Literatur

- 1 vgl.: R.H.F. Manske, *The Alkaloids, Chemistry and Physiology*, Academic Press, New York–San Francisco–London, Vol. VI, 289 (1960); Vol. XI, 307 (1968); Vol. XV, 83, 88, 121, 241 (1975).
- 2 J. Hellerbach, *Swiss Appl.* 530401, 29. Dez, 1972; *C. A.* 78, 84284s (1973); id., *Swiss. Appl.* 542 848, 30. Nov. 1973; *C. A.* 80, 70720k (1974).

- 3 M.S. Newman and M.D. Farbman, *J. Am. Chem. Soc.* **66**, 1550 (1944).
- 4 B. Rickborn und R.M. Gerkin, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 1693 (1971).
- 5 T.A. Geissmann und R.I. Akawie, *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 1993 (1951).
- 6 A. Fischli, H. Hoffmann und P.M. Müller, *Helv. Chim. Acta* **59**, 1661 (1976).
- 7 S. Gronowitz, *Ark. Kemi* **7**, 361 (1954).
- 8 H. Gilman in Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie*, Bd. XIII/1, S. 137, 4. Aufl., G. Thieme Verlag, Stuttgart 1970.

[Ph 218]

Kurzmitteilungen

Berichtigung zur Arbeit Benzoazacycloalkenone aus ω -Chloracylaniliden¹⁾

Karl E. Schulte* und Dieter Bergenthal

Institut für Pharmazeutische Chemie der Westf. Wilhelms-Universität, Hittorfstr. 58–62, 44 Münster
Eingegangen am 11. Juni 1980

1979 beschrieben wir die Synthese von Benzoazacycloalkenonen aus ω -Chloracylaniliden¹⁾. Die Strukturen der Bicyclen begründeten wir mit den zugehörigen ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren. Die Gruppierungen $O=\overset{\cdot}{C}-CH_2-\overset{\cdot}{C}-Cl$ in **9a** bzw. $O=\overset{\cdot}{C}-CH_2-CH_2-\overset{\cdot}{C}-Cl$ in **9b** und $O=\overset{\cdot}{C}-CH_2-CH_2-CH_2=C-Cl$ in **9c** zeigten in den Protonen- und off resonance entkoppelten ¹³C-Spektren die erwartete Aufspaltung. Hierbei wurde übersehen, daß die Aufspaltung für Chinolon-2-Derivate, die am C-3 die Teilstruktur $=\overset{\cdot}{C}-CH_2-Cl$, $=\overset{\cdot}{C}-CH_2-CH_2-Cl$ und $=\overset{\cdot}{C}-CH_2-CH_2-CH_2-Cl$ aufweisen, in den entsprechenden Spektren sehr ähnlich sein dürfte. Bei einer erneuten Überprüfung unserer Ergebnisse wurde gefunden, daß aus Propionyl-diphenylamid und Butyryl-diphenylamid mit *Vilsmeier*-Reagens 1-Phenyl-3-methylchinolon-(2) und 1-Phenyl-3-ethylchinolon-(2) in guten Ausbeuten entstehen. Die erstgenannte Verbindung ist identisch mit der Substanz **10**, die bei der versuchten Hydrierung von **9a** erhalten wurde. 1-Phenyl-3-ethylchinolon-(2) zeigt im Protonenspektrum die charakteristischen Signale einer Ethylgruppe. Die beschriebenen Verbindungen **9a**, **9b**, und **9c** müssen danach 1-Phenyl-3-chlormethylchinolon-(2), 1-Phenyl-3-chlorethylchinolon-(2) und 1-Phenyl-3-chlor-propylchinolon-(2) sein.

Literatur

- 1 Arch. Pharm. (Weinheim) **312**, 265 (1979).

[KPh 185]