

ZNS-Wirkstoffe: Synthese von Epoxybenzoxocinen

Bernhard Wunsch**)

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

Eingegangen am 16. November 1989

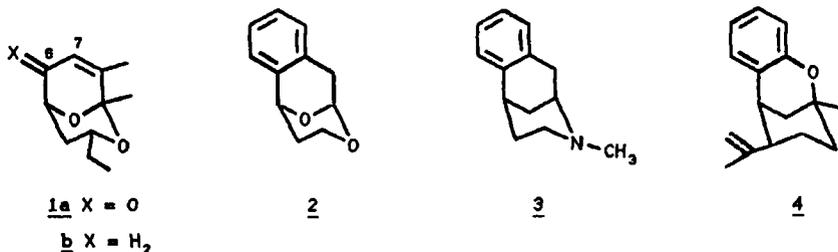
Die 2-(2-Bromphenyl)-acetaldehydacetale **8** reagieren mit n-BuLi und den Aldehyden **7** bzw. **11** zu den Hydroxyacetalen **9** bzw. **12**. **9** läßt sich mit Säure zum Epoxybenzoxocin **2** cyclisieren; analog führt **12** zum Epoxydibenzoxocin **14**.

CNS Active Substances: Synthesis of Epoxybenzoxocines

The 2-(2-Bromophenyl)-acetaldehyde acetals **8** are treated with n-BuLi and the aldehydes **7** and **11** to form the hydroxyacetals **9** and **12**, respectively. **9** is cyclized under acidic conditions to the epoxybenzoxocine **2**; analogously **12** yields the epoxydibenzoxocine **14**.

1985 haben Francke und Mitarbeiter die Heterocyclus **1a** und **1b** als Hauptpheromone der Motte *Hepialus hecta* L. isoliert und identifiziert¹⁾. Anelliert man formal an diese Bicyclus einen Benzolring in 6,7-Stellung, so werden die Lockstoffe der Motte in den Tricyclus **2** umgewandelt, der strukturell den stark analgetisch wirksamen Benzomorphanen **3** und Isocannabinoiden **4** nahesteht.

Nach dem von mir beschriebenen Verfahren³⁾ ließ sich **8a** mit n-BuLi und den Aldehyden **7** in die Hydroxyacetale **9** überführen. **9b** fiel dabei als Diastereomeren-Mischung an. Kurzes Erwärmen von **9b** unter Säurekatalyse lieferte in 77proz. Ausbeute direkt das 2,6-Epoxy-3-benzoxocin **2**.



Mein Plan war, den bisher unbekanntem Heterocyclus **2** durch Halogen/Metall-Austausch am 2-(2-Bromphenyl)-acetaldehydacetal **8a** und nachfolgende Umsetzung mit den OH-geschützten 3-Hydroxypropionaldehyden **7** darzustellen.

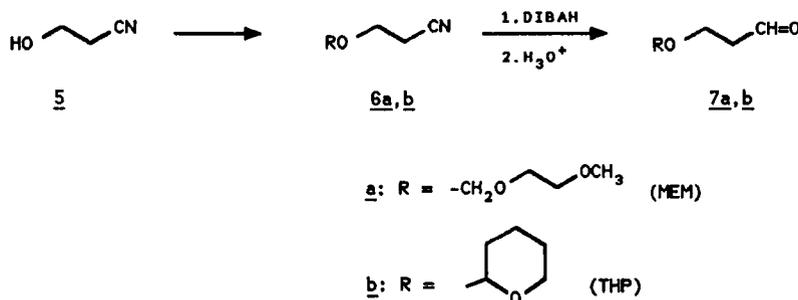
Der THP-geschützte Propionaldehyd **7b** ist beschrieben²⁾. Zur Vermeidung von Diastereomeren-Bildung sollte aber auch der MEM-geschützte Propionaldehyd **7a** eingesetzt werden, der durch Umsetzung von 3-Hydroxypropionitril (**5**) mit MEM-chlorid und anschließende Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid zugänglich war. Um eine Abspaltung der Schutzgruppen (MEM, THP) zu verhindern, muß die Hydrolyse zum Aldehyd **7** besonders schonend durchgeführt werden (Citronensäure, Eiskühlung).

Aus dem MEM-geschützten Hydroxyacetal **9a** ließ sich **2** durch Hydrolyse mit verd. HCl gewinnen (42% Ausbeute). Dabei konnte ich das 2-Benzopyran **10** als Nebenprodukt (1.5% Ausbeute) isolieren.

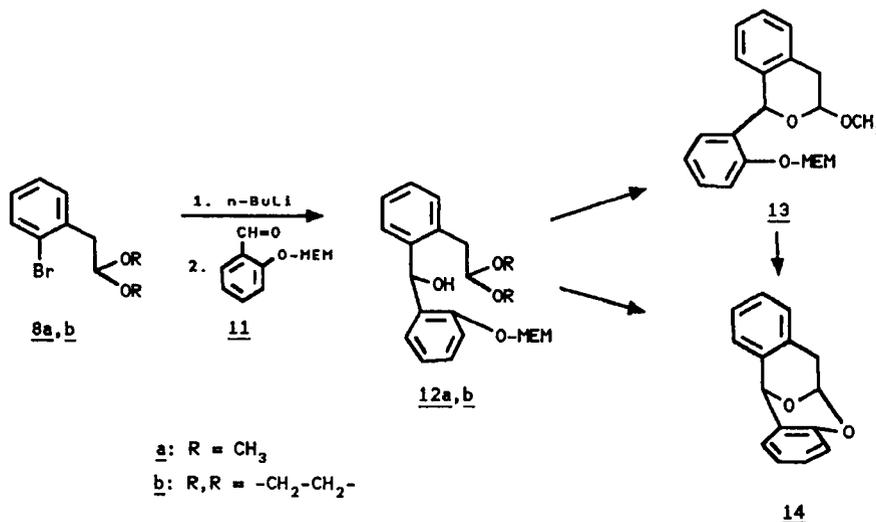
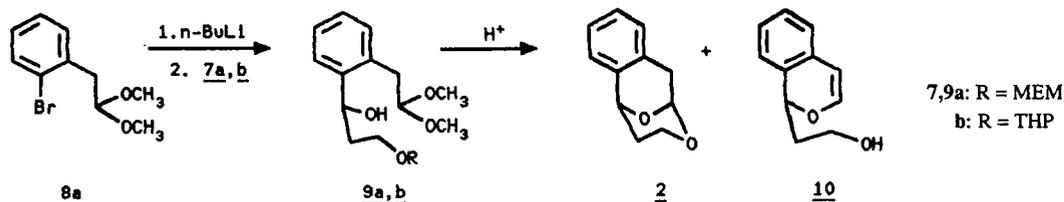
Auch Phenole eignen sich in analoger Weise zur Cyclisierung. Dazu ließ ich die aus **8** mit n-BuLi erzeugten Phenyllithium-Intermediate mit dem MEM-geschützten Salicylaldehyd **11** reagieren und erhielt die Hydroxyacetale **12a** und **12b** in 89% bzw. 78% Ausbeute.

Das Ethylenacetal **12b** führte bei der Hydrolyse mit verd. HCl direkt zum Epoxydibenzoxocin **14** (50% Ausbeute). Durch Behandeln mit p-Toluolsulfonsäure in Benzol ließ sich das Dimethylacetal **12a** ebenfalls in einem Schritt zu **14** cyclisieren. Die MEM-Schutzgruppe wurde dabei durch

s2



***) Herrn Professor Dr. F. Eiden mit den besten Wünschen zum 65. Geburtstag gewidmet.



freigesetztes Methanol abgespalten. Die beste Ausbeute an **14** (66%) erzielte ich jedoch durch stufenweise Cyclisierung des Dimethylacetals **12a**. Unter Säurekatalyse in THF bildete sich zunächst das 2-Benzopyran **13** als Diastereomerenmisch. Wegen der Äquilibrierung am acetalischen C-Atom reagierten jedoch bei der folgenden sauren Hydrolyse beide Diastereomere zum gleichen Cyclisierungsprodukt **14**.

Herrn Prof. F. Eiden danke ich ganz herzlich für die stets großzügige Unterstützung dieser Arbeit, Herrn G. Bauschke für die engagierte Mitarbeit im Labor und dem Fonds der chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung meiner Untersuchungen.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben: Schmp. (unkorrigiert): Schmelzpunktgerät nach Dr. Tottoli (Büchi). - CHN-Analysen: CHN-Elementaranalysen Rapid (Heraeus). - Massenspektren: Massenspektrometer CH 7 (Varian). - IR-Spektren: IR-Spektrophotometer 710 B (Perkin-Elmer). - NMR-Spektren: 360 EM (Varian) und GSX (Jeol). - DC: DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F 254 (Merck). - SC: Füllmaterial Kieselgel 60, Korngröße 0.063-0.200 mm (Merck). - Chromatouren: Modell 7924 T (Harrison Research); Kieselgel 60 PF 254 mit CaSO₄·1/2H₂O.

4,6,9-Trioxadecanniril (**6a**)

4.97 g (70 mmol) **5**, 14.2 g (110 mmol) Ethyldiisopropylamin und 35 ml CH₂Cl₂ wurden tropfenweise mit 12.45 g (100 mmol) Methoxyethoxymethylchlorid in 35 ml CH₂Cl₂ versetzt. Nach 24 h wurde zweimal mit N HCl gewaschen, dann getrocknet (Na₂SO₄) und schließlich fraktioniert destilliert. Farblose Flüssigkeit, Sdp_{0,001} 59-66°C, Ausb. 7.26 g (65%).

C₇H₁₃NO₃ (159.2). Ber. C 52.8 H 8.23 N 8.8 Gef. C 53.1 H 8.15 N 8.3 Mol.-Masse 159 (ms). - IR (Film): 2260; 1110; 1040 cm⁻¹. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.67 (t, J = 6 Hz, 2H, -CH₂CN), 3.43 (s, 3H, -OCH₃), 3.51-4.00 (m, 4H, -OCH₂CH₂O-), 3.82 (t, J = 6 Hz, 2H, -OCH₂CH₂CN), 4.79 (s, 2H, -OCH₂O-).

4,6,9-Trioxadecanal (**7a**)

Unter N₂ wurden 3.0 g (18.9 mmol) **6a** in 40 ml Et₂O gelöst, auf -78°C gekühlt und unter Rühren mit 38 ml iBu₂AlH (1 molar in n-Hexan) versetzt. Nach 30 min bei -78°C und 16 h bei RT wurde die Reaktionslösung in einen Tropftrichter überführt und unter Eiskühlung langsam in 50 ml 20 proz. Citronensäure getropft. Anschließend wurde mit Et₂O extrahiert (6x), die Et₂O-Schicht getrocknet (Na₂SO₄) und i.Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde sc gereinigt (Säulendurchmesser 1.5 cm, 10 g Kieselgel, CH₂Cl₂ : Ethylacetat = 8 : 2, Fraktionen zu 10 ml) und schließlich im Kugelrohr destilliert. Farbloses Öl, Sdp_{0,3} 140°C, Ausb. 1.45 g (47.4%). C₇H₁₄O₄ (162.2). Ber. C 51.8 H 8.70 Gef. C 52.0 H 8.50 Mol.-Masse 131 (M-31) (ms). - IR (Film): 1720; 1120; 1050 cm⁻¹. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.68 (td, J = 6/2 Hz, 2H, -CH₂CH=O), 3.40 (s, 3H, -OCH₃), 3.47-3.90 (m, 4H, -OCH₂CH₂O-), 3.94 (t, J = 6 Hz, 2H, -OCH₂CH₂CH=O), 4.74 (s, 2H, -OCH₂O-), 9.85 (t, J = 2 Hz, 1H, -CH=O).

2-[2-(1-Hydroxy-4,6,9-trioxadecyl)-phenyl]-acetaldehyd-dimethylacetal (**9a**)

1.72 g (7.02 mmol) **8a** wurden in 30 ml THF auf -80°C gekühlt und tropfenweise mit 4.3 ml (7.01 mmol) n-BuLi (1.65 molar in n-Hexan) versetzt. Nach 30 min wurden 1.14 g (7.04 mmol) **7a** in 10 ml THF langsam zugetropft, dann 3 h bei -78°C sowie 15 min bei RT gerührt. Anschließend wurde mit 30 ml Eiswasser hydrolysiert, mit CH₂Cl₂ extrahiert, die org. Phase getrocknet (Na₂SO₄) und i.Vak. eingengt. Zur

Reinigung wurde über eine Kieselgelsäule filtriert (10 g Kieselgel, Petroläther : Ethylacetat = 1 : 1). Farbloses Öl, Ausb. 1.25 g (54.3%). $C_{17}H_{28}O_6$ (328.4). Ber. C 62.2 H 8.59 Gef. C 62.3 H 8.52 Mol.-Masse 281 (M-47) (ms). - IR (Film): 3450; 1120; 1050 cm^{-1} . - 1H -NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 1.76 ("q", J = 6.5 Hz, 2H, $-CH_2CHOH$), 2.84 (dd, J = 14.3/5.5 Hz, 1H, $-CH_2CH(OCH_3)_2$), 2.89 (dd, J = 14.3/5.5 Hz, 1H, $-CH_2CH(OCH_3)_2$), 3.22 (s, 9H, $3 \times OCH_3$), 3.42-3.65 (m, 6H, $-OCH_2$ und OCH_2CH_2O), 4.52 (t, J = 5.5 Hz, 1H, $-CH(OCH_3)_2$), 4.61 (s, 2H, $-OCH_2O$), 4.90 (m, 1H, $-CH-OH$), 5.07 (d, J = 4.4 Hz, 1H, H/D-Tausch, OH), 7.13-7.22 (m, 3H, arom.), 7.43 (d, J = 7.3 Hz, 1H, arom.).

2-[2-[1-Hydroxy-3-(2-oxanyloxy)propyl]-phenyl]-acetaldehyd-dimethylacetal (9b)

Unter N_2 und Rühren wurden 1.06 g (4.37 mmol) **8a** in 20 ml THF auf $-78^\circ C$ gekühlt und tropfenweise mit 3.0 ml n-BuLi (1.6 molar in n-Hexan) sowie nach 1 h mit 0.81 g (5.10 mmol) **7b** in 5 ml THF langsam versetzt. Nach weiteren 1.5 h bei $-78^\circ C$ wurde das Kältebad entfernt und noch 2 h bei RT gerührt. Dann wurde Wasser (20 ml) zugesetzt und mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt; die CH_2Cl_2 -Extrakte wurden getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wurde am Chromatotron gereinigt: 4 mm-Platte, Petroläther : Ethylacetat = 8 : 2, farbloses Öl, Ausb. 0.83 g (59.2%). $C_{18}H_{28}O_5$ (324.4). Ber. C 66.6 H 8.70 Gef. C 66.8 H 8.49 Mol.-Masse 275 (M-32-17) (ms). - IR (Film): 3420; 1120; 1040 cm^{-1} . - 1H -NMR (d_6 -Benzol): δ (ppm) = 1.28-1.36 (m, 3H), 1.54-1.72 (m, 3H), 1.95-2.14 (m, 2H, $-CH_2CH-OH$), 2.93 (dd, J = 13.9/5.1 Hz, 1H, $-CH_2CH(OCH_3)_2$), 3.07, 3.08 und 3.12 (je s, zusammen 6H, $2 \times OCH_3$), 3.07-3.12 (m, 1H, $-CH_2CH(OCH_3)_2$), 3.32-4.06 (m, 5H, davon 1H mit D_2O austauschbar, $2 \times -OCH_2$ und OH), 4.44-4.53 (m, 2H, $2 \times -OCHO$), 5.26 (td, J = 8.4/3.7 Hz, 1H, $-CH_2CH-OH$), 7.08-7.18 (m, 3H, arom.), 7.58 (t, J = 7.2 Hz, 1H, arom.).

2,6-Epoxy-1,4,5,6-tetrahydro-2H-3-benzoxocin(2) und 2-(1H-2-Benzopyran-1-yl)-ethanol (10)

a) 0.43 g (1.3 mmol) **9b** und 50 mg p-Toluolsulfonsäure wurden in 30 ml Benzol 30 min rückfließend erhitzt. Die Benzolschicht wurde dreimal mit 5 ml 0.1 N NaOH gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wurde im Kugelrohr destilliert. Farbloses Öl von **2** (Sdp._{0.05} $150^\circ C$), das zu farblosen Kristallen erstarrte, Schmp. $55-57^\circ C$, Ausb. 0.18 g (77%). $C_{11}H_{12}O_2$ (176.2). Ber. C 75.0 H 6.86 Gef. C 75.2 H 6.69 Mol.-Masse 176 (ms). - IR (KBr): 1140 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.39 (dd, J = 12.5/2.0 Hz, 1H, H-5 equat.), 2.63 (tt, J = 12.5/4.9 Hz, 1H, H-5 axial), 2.96 (d, J = 18.0 Hz, 1H, H-1), 3.34 (dd, J = 18.0/5.7 Hz, 1H, H-1), 3.74 (dd, J = 12.5/4.9 Hz, 1H, H-4 equat.), 3.89 (td, J = 12.5/2.0 Hz, 1H, H-4 axial), 5.05 (d, J = 4.9 Hz, 1H, H-6), 5.47 (d, J = 5.7 Hz, 1H, H-2), 7.02 (d, J = 6.6 Hz, 1H, arom.), 7.15-7.26 (m, 3H, arom.). - ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 32.2 (C-5), 32.5 (C-1), 56.5 (C-4), 69.0 (C-6), 92.6 (C-2), 124.8, 126.0, 127.1, 127.4, 133.5, 136.5 (C-aromat.).

b) 1.24 g (3.8 mmol) **9a** wurden in 20 ml Dioxan und 20 ml 0.2 N HCl auf $100^\circ C$ erhitzt. Nach 3 h wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, die CH_2Cl_2 -Auszüge wurden getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wurde sc getrennt (Säulendurchmesser 1.5 cm, Füllhöhe = 10 cm, Petroläther : Ethylacetat = 9 : 1). Zunächst wurde **2** eluiert, das nach Kugelrohrdestillation (Sdp._{0.2} $170^\circ C$) zu farblosen Kristallen erstarrte, Schmp. $55-57^\circ C$, Ausb. 0.28 g (42.1%). Weitere Elution lieferte **10**. Farbloses Öl, Ausb. 0.01 g (1.5%). $C_{11}H_{12}O_2$ (176.2). Ber. C 75.0 H 6.86 Gef. C 75.0 H 6.87 Mol.-Masse 176 (ms). - IR (Film): 3350, 1620, 1050 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.92-1.99 (m, 2H, $-CH_2CH_2OH$), 2.29-2.38 (m, 1H, $-OH$), 3.80-3.92 (m, 2H, $-CH_2OH$), 5.34 (dd, J = 9.5/3.7 Hz, 1H, $ArCH-OR$), 5.78 (d, J = 5.5 Hz, 1H, $Ar-CH=CH-OR$), 6.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H, $Ar-CH=CH-OR$), 6.95-7.26 (m, 4H, arom.).

2-[2-[α -Hydroxy-2-(1,3,6-trioxaheptyl)-benzyl]-phenyl]-acetaldehyd-dimethylacetal (12a)

Wie bei **9b** wurden 1.07 g (4.37 mmol) **8a** mit 3.0 ml n-BuLi und 0.99 g (4.71 mmol) **11** umgesetzt. Chromatotron-Reinigung (4 mm-Platte, Petroläther : Ethylacetat = 6 : 4) lieferte ein farbloses Öl. Ausb. 1.46 g (88.9%). $C_{21}H_{28}O_6$ (376.5). Ber. C 67.0 H 7.50 Gef. C 67.1 H 7.40 Mol.-Masse 359 (M-17)(ms). - IR (Film): 3420; 1120; 1000 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.93 (dd, J = 14/4.5 Hz, 1H, $-CH_2CH(OCH_3)_2$), 3.09-3.70 (m, 14H, $3 \times OCH_3$ und $-OCH_2CH_2O$ - und $-CH_2CH(OCH_3)_2$), 3.76 (d, J = 2 Hz, 1H, H/D-Tausch, OH), 4.49 (dd, J = 6.5/4.5 Hz, 1H, $-CH(OCH_3)_2$), 5.09 (d, J = 6.4 Hz, 1H, $-OCH_2O$), 5.20 (d, J = 6.4 Hz, 1H, $-OCH_2O$), 6.39 (d, J = 2 Hz, 1H, nach D_2O -Zugabe s, Ar_2CHOH), 6.96-7.36 (m, 7H, arom.), 7.46-7.70 (m, 1H, arom.).

2-[2-[α -Hydroxy-2-(1,3,6-trioxaheptyl)-benzyl]-phenyl]-acetaldehyd-ethylenacetal (12b)

Wie bei **9b** wurden 1.04 g (4.37 mmol) **8b** mit 3.0 ml n-BuLi und 0.99 g (4.71 mmol) **11** umgesetzt. Reinigung am Chromatotron (4 mm-Platte, Petroläther : Ethylacetat = 7 : 3) lieferte ein farbloses Öl. Ausb. 1.25 g (78%). $C_{21}H_{26}O_6$ (374.4). Ber. C 67.4 H 7.00 Gef. C 67.3 H 7.05 Mol.-Masse 357 (M-17) (ms). - IR (Film): 3440; 1130; 1000 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 3.06 (dd, J = 14.2/3.2 Hz, 1H, $ArCH_2CH$), 3.20-3.47 (m, 5H, $ArCH_2CH$ und $-OCH_2CH_2O$ - von MEM), 3.26 (s, 3H, $-OCH_3$), 3.76-3.92 (m, 5H, davon 1H mit D_2O austauschbar, OH und $-OCH_2CH_2O$ - vom Dioxolan), 5.02 (d, J = 6.8 Hz, 1H, $-OCH_2O$), 5.05 (t, J = 3.2 Hz, 1H, $-OCHO$), 5.14 (d, J = 6.8 Hz, 1H, $-OCH_2O$), 6.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H, nach D_2O -Zugabe s, Ar_2CHOH), 7.01-7.25 (m, 7H, arom.), 7.61 (dd, J = 6.4/1.0 Hz, 1H, arom.).

3,4-Dihydro-3-methoxy-1-[2-(1,3,6-trioxaheptyl)-phenyl]-1H-2-benzopyran (13)

1.81 g (4.8 mmol) **12a**, 60 mg p-Toluolsulfonsäure und 50 ml THF wurden 6 h bei RT gerührt, mit 0.4 proz. NaOH (60 ml) versetzt, zweimal mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt, die Auszüge getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingengt. Chromatotron-Trennung (4 mm-Platte, Petroläther : Ethylacetat = 8 : 2) lieferte 0.35 g **12a** sowie **13**. Farbloses Öl, Ausb. 0.95 g (71.1% unter Berücksichtigung der Rückgewinnung von **12a**). $C_{20}H_{24}O_5$ (344.4). Ber. C 69.8 H 7.02 Gef. C 69.7 H 7.06 Mol.-Masse 344 (ms). - IR (Film): 1000 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.63-3.34 (m, 2H, $ArCH_2CH$), 3.36 (s, 3H, $-OCH_3$), 3.41-3.94 (m, 4H, $-OCH_2CH_2O$), 3.47 und 3.51 (je s, zusammen 3H, $-OCH_3$), 4.97 (dd, J = 6/5 Hz) und 5.17 (dd, J = 4/2 Hz) (zusammen 1H, $-OCHOCH_3$), 5.32 und 5.37 (je s, zusammen 2H, $-OCH_2O$), 6.36 (s-breit, 1H, Ar_2CHOR), 6.69-7.53 (m, 8H, arom.).

6,12-Epoxy-7,12-dihydro-6H-dibenz[b,e]oxocin (14)

a) 0.66 g (1.92 mmol) **13**, 20 ml Dioxan und 20 ml 0.2 N HCl wurden 3 h rückfließend erhitzt. Nach Zugabe von 30 ml Wasser wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, die CH_2Cl_2 -Schicht getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. fraktioniert destilliert. Farbloses Öl, Sdp._{0.01-0.001} $240-255^\circ C$ (Kugelrohr), Ausb. 0.40 g (93%). $C_{15}H_{12}O_2$ (224.3). Ber. C 80.3 H 5.39 Gef. C 80.4 H 5.37 Mol.-Masse 224 (ms). - IR (Film): 1225; 990 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.96 (d, J = 18.3 Hz, 1H, $ArCH_2$), 3.46 (dd, J = 18.3/6.0 Hz, 1H, $ArCH_2$), 5.73 (s, 1H, Ar_2CHOR), 6.05 (d, J = 6.0 Hz, 1H, $-OCHO$), 6.79-6.85 (m, 2H, arom.), 7.05-7.26 (m, 6H, arom.).

b) 0.55 g (1.46 mmol) **12a**, 50 mg p-Toluolsulfonsäure und 20 ml Benzol wurden 30 min rückfließend erhitzt. Es wurde zweimal mit je 5 ml 2 proz. NaOH und einmal mit Wasser geschüttelt, die Benzol-Schicht getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde rotationschromatographisch gereinigt (2 mm-Platte, Cyclohexan : Ethylacetat = 95 : 5) und schließlich im Kugelrohr destilliert. Farbloses Öl, Sdp._{0.001} $230^\circ C$, Ausb. 0.19 g (58.1%).

c) 0.73 g (1.95 mmol) **12b**, 20 ml Dioxan und 20 ml 0.2 N HCl wurden 3 h rückfließend erhitzt. Nach Zugabe von 20 ml Wasser wurde zweimal mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt, die CH₂Cl₂-Schicht getrocknet (Na₂SO₄), i. Vak. eingeeengt und schließlich im Kugelrohr destilliert. Das Destillat (Sdp_{0.001} 230°C) wurde am Chromatotron gereinigt (2 mm-Platte, Cyclohexan : Ethylacetat = 95 : 5) und erneut destilliert. Farbloses Öl, Sdp_{0.05} 230-250°C (Kugelrohr), Ausb. 0.22 g (50%).

Literatur

- 1 W. Francke, V. Sinnwell, S. Schulz, R. Kittmann und D. Schneider, *Tetrahedron Lett.* 26, 1707 (1985).
- 2 A.P. Kozikowski und C. Li, *J. Org. Chem.* 52, 3541 (1987). M.P. Cooke und R.K. Widener, *J. Org. Chem.* 52, 1381 (1987). A.P. Kozikowski und P.D. Stein, *J. Org. Chem.* 49, 2301 (1984).
- 3 B. Wünsch, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 323, 493 (1990). [Ph739]