

Potentiell ZNS-wirksame, tricyclische Verbindungen mit verbrücktem Mittelring, 1. Mitt.

Umsetzung von Benzo[c]furanen mit Dehydrobenzol

Hermann Linde und Gisela Cramer

Institut für Pharmazeutische Chemie der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Georg-Voigt-Straße 14, D-6000 Frankfurt am Main

Eingegangen am 26. August 1987

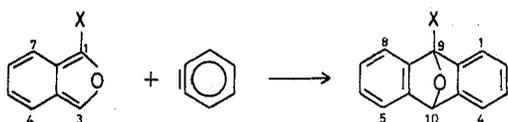
Als potentielle Psychopharmaka sollen 9,10-Epoxy-9,10-dihydroanthracenderivate mit basischer Seitenkette dargestellt werden. Die Synthese geht von 1,4-Epoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalinen mit geschützter Carbonylfunktion an C-1 aus, die aus Furanderivaten durch *Diels-Alder*-Reaktion mit Dehydrobenzol und anschließende Hydrierung bereitet werden. Durch Kurzzeitthermololyse entstehendes 1-Diethoxymethylbenzo[c]furan wird durch erneute Cycloaddition mit Dehydrobenzol zu 9-Diethoxymethyl-9,10-epoxy-9,10-dihydroanthracen umgesetzt. Die zur Einführung der basischen Seitenkette notwendige Regenerierung der Carbonylgruppe kann nur unter gleichzeitiger Öffnung der Etherfunktion erreicht werden.

Potential ZNS-effective, tricyclic compounds with a bridged middle ring, I: Reaction of benzo[c]furans with benzyne

The preparation of 9,10-epoxy-9,10-dihydroanthracene derivatives with basic side chains, potential psychotherapeutics, has been investigated. 1,4-Epoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalenes containing protected carbonyl groups at C-1 were synthesized from furan derivatives by *Diels-Alder* reaction with benzyne and then by hydrogenation. 1-Diethoxymethylbenzo[c]furan was formed by flash vacuum thermolysis and underwent renewed cycloaddition with benzyne to yield 9-diethoxymethyl-9,10-epoxy-9,10-dihydroanthracene. The regeneration of the carbonyl group, required for the introduction of the basic side chain, could however only be achieved with simultaneous opening of the ether function.

Tricyclische Verbindungen mit basischer Seitenkette, die zwei aromatische Außen- und einen sechs- oder siebengliedrigen Mittelring aufweisen, der ein oder zwei Heteroatome enthalten kann, stellen häufig Psychopharmaka dar (s. z. B.¹⁾). Bei Überbrückung des mittleren Ringes durch eine Ethylengruppe, wie im Maprotilin, bleibt die zentralnervöse Wirkung erhalten. Ziel dieser Untersuchung war es, Beziehungen zwischen Struktur und ZNS-Aktivität von solchen Verbindungen zu untersuchen, in denen Heteroatome als Brücke im mittleren Ring verwendet werden.

Als Syntheseweg für Verbindungen mit Epoxybrücke in einem sechsgliedrigen Mittelring bietet sich die Umsetzung von Benzo[c]furanen mit Dehydrobenzol (DHB) an (Schema 1).



X: Aminoalkyl-

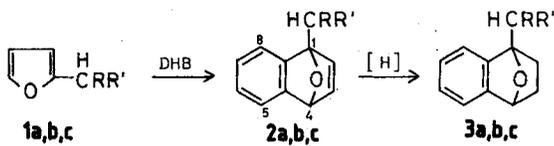
Der Grundkörper dieser Reihe, das 9,10-Epoxy-9,10-dihydroanthracen, ist 1985 von *Rickborn et al.*²⁾ aus 1-Ethoxy-1,3-dihydrobenzo[c]furan durch 1,4-Eliminierung von Ethanol und anschließende *Diels-Alder*-Reaktion des entstandenen Benzo[c]furans mit DHB bereitet worden. Lange zuvor - 1960 - hatte *Wittig*³⁾ das 9,10-Diphenyl-9,10-epoxy-9,10-dihydroanthracen durch Reaktion von 1,3-Diphenyl-1,3-dihydrobenzo[c]furan mit DHB erhalten. Benzo[c]furane sind meist instabile Körper; ihre Bearbeitung ist aufgrund dieser Eigenschaft in den dazwischenliegenden Jahren nur sehr zögernd fortgesetzt worden⁴⁾. Häufig können sie nur bei tiefen Temp. untersucht werden; man geht oft so vor, daß die Benzo[c]furane in situ hergestellt und gleich weiter umgesetzt werden. Eine basische Seitenkette kann an C-9 des Anthracengerüsts entweder in der Weise eingeführt werden, daß eine dort vorhandene funktionelle Gruppe zur Verknüpfung verwendet wird, oder sie kann sich vor der *Diels-Alder*-Reaktion bereits in entspr. Stellung des Benzo[c]furans befinden. Zur Prüfung ersterer Möglichkeit dienten die folgenden Arbeiten; eine Aldehydfunk-

tion war in Aussicht genommen, um durch eine geeignete Reaktionsfolge in ein Amin überführt zu werden.

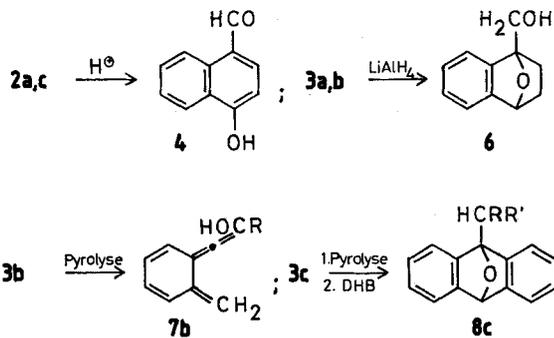
1-Diacetoxymethylfuran (**1a**) wird durch *Diels-Alder*-Reaktion mit DHB zu 1-Diacetoxymethyl-1,4-epoxy-1,4-dihydronaphthalin (**2a**) umgesetzt, das über Pd/C in Methanol zu 1-Diacetoxymethyl-1,4-epoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (**3a**) hydriert wird. Das verwendete DHB bereitet man in Anlehnung an *Vernon*⁵⁾ durch Diazotierung von Anthranilsäure mit *i*-Pentylnitrit unter aprotischen Bedingungen und anschließende kontrollierte Zersetzung der 2-Diazobenzoessäure. Analog werden 1-Acetoxymethyl-1,4-epoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (**3b**) und 1-Diethoxymethyl-1,4-epoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (**3c**) aus **2b** bzw. **2c** dargestellt, die ihrerseits aus **1b** und **1c** gewonnen werden.

Die Strukturen von **2a**, **2b**, **2c** und **3a**, **3b**, **3c** sind durch ¹H-NMR-, IR- und Massenspektren belegt. Die Vinyl-H der Verbindungen **2a**, **2b** und **2c** zeigen Signale im Aromatenbereich, die von denen der aromat-H nicht unterscheidbar sind. Das Proton am Brückenkopf absorbiert charakteristisch bei ca. 5.7 ppm und koppelt mit dem Vinylproton an C-3, *J* ≈ 1.5 Hz. Die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in **2b** bilden als Folge chemischer und magnetischer Nichtäquivalenz ein AB-System bei 4.9 ppm. Ebenso befinden sich infolge der Chiralität des Moleküls auch beide Ethoxygruppen von **2c** in unterschiedlicher Umgebung; man findet für die Methylenprotonen ein komplexes Signalmuster im Bereich δ = 4.01 bis 3.74 ppm, die H₃C-Gruppen absorbieren als zwei Triplets bei 1.34 und 1.28 ppm. Entsprechend erscheinen auch die Signale der Acetoxylwasserstoffe von **2a** bei unterschiedlicher Feldstärke.

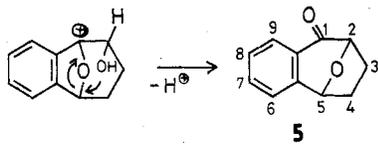
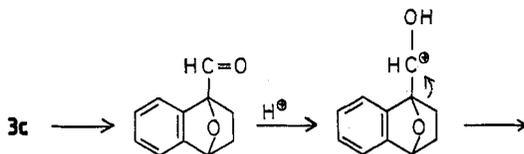
Versuche, die Carbonylfunktion in **2a** oder **2c** durch saure Hydrolyse zu regenerieren, scheitern, da die Etherbrücke unter den Reaktionsbedingungen gespalten wird; als Produkt erhält man 4-Hydroxy-1-naphthaldehyd (**4**). Entsprechende Hydrolyseversuche an **3a** führen zu komplexen Mischungen, die nicht aufgearbeitet wurden, während **3c** beim Versuch der Hydrolyse mit Säure vornehmlich in 1-Naphthaldehyd und Keton **5** übergeht, das vermutlich auf dem in Schema 2



	a	b	c
R	H ₃ CCOO	H ₃ CCOO	OC ₂ H ₅
R'	H ₃ CCOO	H	OC ₂ H ₅



angegebenen Wege gebildet wird. Die im experimentellen Teil aufgeführten Werte der ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren sind strukturbeweisend und durch Entkopplungs-, DEPT- und ¹H-¹³C-Korrelationsexperimente gesichert worden. Im Gegensatz zur Hydrolyse ist die Reduktion von **3a** bzw. **3b** mit Lithiumalanat zu 1-Hydroxymethyl-1,4-epoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (**6**) möglich.

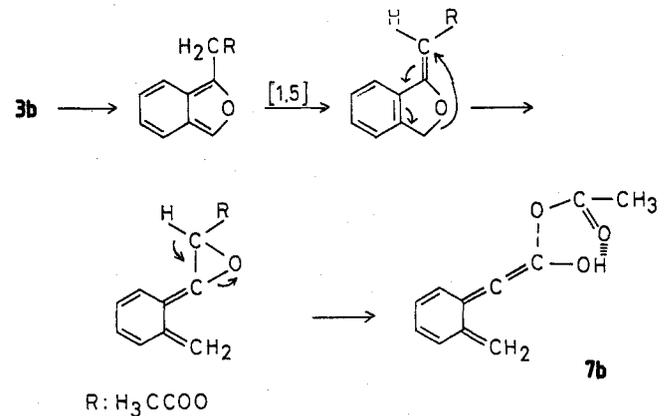


Wiersum und Mijs⁶⁾ haben eine Methode zur Bereitung von Benzo[c]furan in hoher Ausbeute mittels Kurzzeithermolyse (Quarzrohr/650 °C/0.1 Torr) von 1,4-Epoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin angegeben. Die durch Retro-Diels-Alder-Reaktion unter Abspaltung von Ethen entstehende, nur bei tiefer Temp. haltbare Verbindung wird in einer mit Flüssigstickstoff beschickten Kühlfalle abgeschreckt und kann chemischen Reaktionen zugänglich gemacht werden.

Die Kurzzeithermolyse von **3a** führt nicht zum erwarteten Benzo[c]furan-derivat, sondern zu Produktgemischen, die auch bei tiefer Temp. rasch polymerisieren.

Die Pyrolyse von **3b** ergibt zwar intermediär 1-Acetoxy-methylbenzo[c]furan, es kann jedoch nicht mit DHB in einer Diels-Alder-Reaktion abgefangen werden, da auch bei tiefer Temp. eine schnelle Isomerisierung zu **7b** eintritt.

7b zersetzt sich bereits unterhalb 0 °C unter Eliminierung von Essigsäure und wahrscheinlicher Polymerisierung. Bei -40 °C ist es jedoch in Tetrahydrofuran-Lösung während einiger h soweit beständig, daß es NMR-spektroskopisch untersucht werden kann. Im ¹H-NMR-Spektrum ist bei 11.05 ppm ein breites Singulett für 1 Enol-H vorhanden. Vier vicinal angeordnete (durch Entkopplungsversuche nachgewiesen), an Doppelbindungen stehende Wasserstoffatome absorbieren im Bereich 7.7–7.4 ppm; zwei weitere in einer Vinylgruppe enthaltene Protonen zeigen im Bereich 5.4 ppm ein AB-Muster. Die Acetoxygruppe ruft ein Singulett bei 1.9 ppm hervor. IR- und Massenspektren sind wegen der Unbeständigkeit der Verbindung nur bedingt aussagekräftig. Dem Massenspektrum kann man jedoch entnehmen (M⁺ = 190), daß es sich um ein Isomerisierungsprodukt von 1-Acetoxy-methylbenzo[c]furan handeln muß; die leichte Eliminierung der Essigsäure wird in einem intensiven M-60-Peak deutlich. Das bei +2 °C aufgenommene IR-Spektrum zeigt neben einer breiten OH-Absorption (ca. 3600–2800 cm⁻¹) eine intensive Bande bei 1770 cm⁻¹, die der Dehnungsschwingung der Carbonylgruppe eines Enolacetates zugeordnet werden kann. Aus diesen Befunden folgt Struktur **7b** für das Isomerisierungsprodukt. Das Vorhandensein der Allengruppierung wird durch ein Signal bei 185.93 ppm im ¹³C-NMR-Spektrum belegt. Eine Abschätzung des zu erwartenden Wertes nach dem Inkrementensystem von Janssen, Lousberg und DeBie⁷⁾ ergibt eine Verschiebung von ca. 181 ppm. Schema 3 gibt unsere Vorstellung der Bildungsweise der Verbindung **7b** wieder.



Kurzzeithermolyse von **3c** und anschließende Umsetzung des entstehenden 1-Diethoxymethylbenzo[c]furans mit DHB in einer Diels-Alder-Reaktion führt dagegen zu 9-Diethoxymethyl-9,10-epoxy-9,10-dihydroanthracen (**8c**). Die vier Methylenprotonen der Verbindung sind – wie diejenigen von **2c** – nicht isochron; für die zwei Methylgruppen erscheint nur ein Triplett. Auch hier resultieren aus Hydrolyseversuchen im Sauren unter Aufspaltung der Sauerstoffbrücke nur unübersichtliche Produktgemische, die vor allem 9-Anthracenaldehyd und dessen 10-Hydroxyderivat enthalten. Ebenso verlaufen Versuche, die Aldehydfunktion durch Einwirkung von Jodtrimethylsilan zu erhalten, stets unter Spaltung der Etherbrücke.

Wir danken Herrn Dipl.-Ing. St. Bihler für die Aufnahme der NMR- und Massenspektren, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für Sachbeihilfen.

Experimenteller Teil

Elementarzusammensetzungen der Verbindungen durch Massenfnebestimmung. – Massenspektren: MAT 212, Fa. Finnigan MAT (90 eV). – NMR-Spektren: WH 90 bzw. AC 300, Fa. Bruker (^1H : 90 bzw. 300 MHz, ^{13}C : 75.469 MHz); Lösungsmittel wenn nicht anders angegeben, CDCl_3 . – IR-Spektren: Spektrophotometer 299, Fa. Perkin-Elmer (KBr). – Schmp. nach Tottoli; Büchi, Flawil, Schweiz (unkorr.). – SC: Kieselgel 60 und Aluminiumoxid 90 neutral; Merck.

Kurzzeithermolysen: Die Pyrolysen werden in einer Apparatur durchgeführt, die der von Wiersum angegebenen⁸⁾ ähnlich ist. Länge des waagrecht liegenden Quarzrohres 300 mm, Durchmesser 30 mm; Erhitzung in einem Rohrofen ROK 3/30 (Heraeus). Temperatureichung vor den Versuchen in der Mitte der beheizten Zone im Inneren des Quarzrohres durch Thermofühler. Die Kühlfalle ist so abgewandelt worden, daß in ihr Erhitzen des Reaktionsgutes unter Rückfluß und Rühren möglich ist. – Ether wird von LiAlH_4 und Natriumbenzophenonketyl unmittelbar vor der Verwendung destilliert. – Der Gehalt der Butyllithium – Lösungen wird vor jedem Versuch bestimmt⁹⁾.

1-Diacetoxymethyl-1,4-epoxy-1,4-dihydronaphthalin (2a)

3.96 g (0.02 mol) **1a** und 1.3 ml (0.01 mol) *i*-Pentylnitrit werden in 20 ml 1,2-Dimethoxyethan gelöst, während 4 h wird unter Rühren eine Lösung von 2.40 g (0.0175 mol) Anthranilsäure in 30 ml 1,2-Dimethoxyethan zugegeben (N_2 als Schutzgas). Nach 2 h werden erneut 1.3 ml (0.01 mol) *i*-Pentylnitrit zugegeben. Man rührt 12 h und erhitzt dann in 30 min auf 80 °C. Nach weiteren 30 min wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der dunkelrote Rückstand in Ether aufgenommen, mehrmals mit 6 proz. NaOH, anschließend mit 2 proz. HCl geschüttelt; die Etherphase wäscht man neutral. Der ölige Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert; mit Cyclohexan – 20 % Essigester 3.72 g (34.1 % d. Th.) **2a**. Farblose Prismen aus Ether, Schmp. 94–95 °C. – $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_5$ (274.3) Gef. Mol.-Masse 274 (ms). – IR: 1758 (C=O), 1249 (C–O Acetat), 1045 (C–O Epoxid) cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 7.72 (s, Acetal-H), 7.30–6.86 (m, 4 H arom. und 2 Vinyl-H), 5.77 (d, 1 Benzyl-H, $^3J = 1.47$ Hz), 2.18 und 2.15 (s, s, 6 H, Acetyl). – MS: $m/z = 274$ (13, M^+), 172 (60), 144 (63), 115 (100), 89 (18).

1-Acetoxymethyl-1,4-epoxy-1,4-dihydronaphthalin (2b)

Bereitung analog **2a** ausgehend von 2.80 g (0.02 mol) **1b**. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert; mit Cyclohexan – 10 % Essigester 3.37 g (45.8 % d. Th.) schwach gelbliches, viskoses **2b**. n_D^{20} 1.5295. – $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3$ (216.2) Gef. Mol.-Masse 216 (ms). – IR: 1748 (C=O), 1235 (C–O Acetat), 1048 (C–O Epoxid) cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 7.25, 7.16, 6.99 (m, 4 H arom.), 7.993, 7.809 (dd, 1 Vinyl-H, $^3J = 5.49$, 1.80 Hz), 6.851 (d, 1 Vinyl-H, $^3J = 5.49$ Hz), 5.737 (d, 1 Benzyl-H, $^3J = 1.80$ Hz), 5.021, 4.847 (AB, CH_2 , $^2J = 12.69$ Hz), 2.148 (s, CH_3). – MS: $m/z = 216$ (42, M^+), 190 (13), 174 (26), 131 (43), 128 (62), 115 (38), 105 (28), 101 (100), 73 (43).

1-Diethoxymethyl-1,4-epoxy-1,4-dihydronaphthalin (2c)

Bereitung analog **2a** ausgehend von 3.40 g (0.02 mol) **1c**. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert; mit Petrolether – 5 % Ether 2.61 g (53 % d. Th.) **2c**. n_D^{20} 1.5160. – $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (246.3) Gef. Mol.-Masse 246 (ms). – $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 7.3 (m, 1 H), 7.2 (m, 1 H), 7.0 (m, 2 H), 6.9 (m, 2 H, arom. und Vinyl-H) 5.703 (d, 1 Benzyl-H, $^3J = 1.59$ Hz), 5.167 (s, 1 Acetal-H), 3.967 (q, CH_2 , $^3J = 7.03$ Hz), 3.940 (q, CH_2 , $^3J = 7.14$ Hz), 1.336 (t, CH_3 , $^3J = 7.03$ Hz), 1.281 (t, CH_3 , $^3J = 7.14$ Hz). – MS: $m/z = 246$ (27, M^+), 202 (100), 175 (40), 172 (50), 158 (67), 147 (24), 145 (57), 144 (20), 129 (21), 127 (25), 117 (28), 115 (72), 103 (94), 75 (87).

1-Diacetoxymethyl-1,4-epoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (3a)

2.74 g (0.01 mol) **2a** werden in Methanol über 137 mg Pd/C (5 proz.) hydriert. Übliche Aufarbeitung ergibt 2.70 g (98 % d. Th.) **3a**. Aus Methanol

farblose Kristalle; Schmp. 78–79 °C. – $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (276.3) Gef. Mol.-Masse 276 (ms). – IR: 1771 (C=O), 1245 (C–O Acetat), 1038 (C–O Epoxid) cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 7.57 (s, Acetal-H), 7.37–7.10 (m, 4 H arom.), 5.45 (d, 1 Benzyl-H, $^3J = 3.5$ Hz), 2.39–1.42 (m, nicht aufgelöst, 4 H aliph.), 2.15 (s, 2 CH_3). – MS: $m/z = 276$ (6, M^+), 248 (27), 206 (5), 147 (25), 146 (100), 129 (11).

1-Acetoxymethyl-1,4-epoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (3b)

Aus **2b** analog **3a** (97 % d. Th.). Nach sc Reinigung (Aluminiumoxid, Petrolether – 5 % Ether) farbloses Öl. n_D^{20} 1.5240. – $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (218.2) Gef. Mol.-Masse 218 (ms). – IR: 1746 (C=O), 1234 (C–O Acetat), 1050 (C–O Epoxid) cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 7.25–7.15 (m, 4 H arom.), 5.42 (d, 1 Benzyl-H, $^3J = 4.70$ Hz), 4.95, 4.71 (AB, CH_2 , $^2J = 12.62$ Hz), 2.36–1.25 (m, nicht aufgelöst, 4 H aliph.), 2.11 (s, CH_3). – MS: $m/z = 218$ (8, M^+), 190 (86), 148 (16), 131 (100), 115 (12), 103 (13).

1-Diethoxymethyl-1,4-epoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (3c)

Aus **2c** analog **3a** (96 % d. Th.). Nach sc Reinigung (Aluminiumoxid, Petrolether – 7 % Ether) farbloses Öl. n_D^{20} 1.5075. – $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (248.3) Gef. Mol.-Masse 248 (ms). – $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 7.42 (m, 1 H arom.), 7.22–7.12 (m, 3 H arom.), 5.373 (d, 1 Benzyl-H, $^3J = 4.20$ Hz), 5.068 (s, 1 Acetal-H), 3.96–3.70 (m, nicht aufgelöst, OCH_2), 2.24–2.066 (m, 2 H aequat., aliph.), 1.44–1.40 (m, 2 H axial aliph.), 1.314 (t, 1 CH_3 , $^3J = 7.05$ Hz), 1.276 (t, 1 CH_3 , $^3J = 7.05$ Hz). – MS: $m/z = 248$ (19, M^+), 220 (81), 191 (23), 176 (13), 175 (100), 163 (12), 147 (39), 146 (23), 132 (12), 129 (16), 115 (16), 103 (47), 91 (25), 89 (10), 75 (43).

Hydrolyse von 3c

745 mg (3 mmol) **3c** werden mit 0.25 ml 70 proz. Perchlorsäure in 5 ml Eisessig gelöst. Nach 4 d verdünnt man mit 50 ml Wasser und extrahiert mit Methylenchlorid. Der Rückstand wird an 40 g Kieselgel chromatographiert. Mit Petrolether – 5 % Ether erhält man 132 mg 1-Naphthaldehyd, der durch Spektren und Vergleich mit authentischem Material identifiziert wird. Mit Petrolether – 10 % Ether werden 249 mg fast farbloses, bei Raumtemp. unbeständiges viskoses **5** eluiert. n_D^{20} 1.5769. – $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2$ (174.2) Gef. Mol.-Masse 174 (ms). – IR: 1703 (C=O), 1044 (C–O) cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 8.005 (dd, H–9, $^3J = 7.84$ Hz, $^4J = 1.17$ Hz), 7.543 (sext, H–7, $^3J = 7.56$, 7.50 Hz, $^4J = 1.17$ Hz), 7.390 (sext, H–8, $^3J = 7.84$, 7.56 Hz, $^4J = 1.15$ Hz), 7.257 (d, breit, H–6, $^3J = 7.50$ Hz), 5.311 (d, H–2, $^3J = 6.39$ Hz), 4.776 (d, breit, H–5, $^3J = 6.96$ Hz), 2.52–2.27 (m, H–3, H–4, aequat.), 1.96–1.72 (m, H–3, H–4, axial). – $^{13}\text{C-NMR}$: δ (ppm) = 195.80 (C–1), 147.06 (C–9a), 134.00 (C–7), 128.31 (C–5a), 127.86 (C–8), 127.03 (C–9), 123.78 (C–6), 81.30 (C–5), 77.42 (C–2), 30.59 (C–3), 24.80 (C–4). [DEPT- und ^1H - ^{13}C -Korr.-Exp.]. – MS: $m/z = 174$ (64, M^+), 146 (22), 145 (25), 132 (18), 131 (100), 118 (43), 115 (23), 104 (9), 103 (43), 102 (6), 90 (12), 77 (24).

4-Hydroxy-1-naphthaldehyd (4)

54.9 mg (0.2 mmol) **2a** werden in 1 ml Ethanol gelöst und mit 1 ml Wasser und 3 Tr. konz. Schwefelsäure versetzt. Nach 20 stdg. Stehen bei 65 °C wird mit Wasser verdünnt und mit Chloroform extrahiert. Der Rückstand wird zweimal aus Methanol – Wasser kristallisiert, 17.5 mg (51 % d. Th.) schwach gelbliche Nadeln. Schmp. 180–181 °C¹⁰⁾. – $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_2$ (172.2) Gef. Mol.-Masse 172 (ms). – IR: 2500–2000, breit (H–O), 1663 (C=O) cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 10.12 (s, CHO), 9.21 (dd, 1 H arom., $^3J = 7.63$ Hz, $^4J = 1.47$ Hz), 8.29 (dd, 1 H arom., $^3J = 7.92$ Hz, $^4J = 1.76$ Hz), 7.98–7.49 (m, 2 H arom.), 8.03, 7.07 (AB, H–2 und H–3, $^3J = 7.92$ Hz). – MS: $m/z = 172$ (93, M^+), 171 (100), 143 (33), 115 (54). Die Bereitung von **4** aus **2c** erfolgt in gleicher Weise.

1-Hydroxymethyl-1,4-epoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (6)

82.8 mg (0.3 mmol) **3a** werden in etwas Ether gelöst zu 20 mg LiAlH_4 in 5 ml siedendem Ether getropft und 60 min unter Rückfluß erhitzt. Übliche

Aufarbeitung gibt nach *sc* Reinigung an Kieselgel (Cyclohexan-40 % Essigester) 49.6 mg (94 % d. Th.) farbloses, viskoses **6**. n_D^{25} 1.5525. – $C_{11}H_{12}O_2$ (176.2) Gef. Mol.-Masse 176 (ms). – 1H -NMR: δ (ppm) = 7.63–7.17 (m, 4 H arom.), 5.39 (d, 1 Benzyl-H, $^3J = 4.70$ Hz), 4.70 (s, 1 OH), 4.42, 4.22 (AB, CH_2-O , $^2J = 12.61$ Hz), 2.2–1.1 (m, 4 H aliph.). – MS: $m/z = 176$ (11, M^+), 148 (100), 147 (19), 131 (28), 105 (13). Die Bereitung von **6** aus **3b** erfolgt in gleicher Weise.

Kurzzeitthermolyse von **3b**

218 mg (1 mmol) **3b** werden in einem an die Pyrolyseapparatur angeschlossenen 50 ml Kölbchen mit einem Heißluftgebläse so erhitzt, daß die Thermolyse (650°/0.04 mbar) während 15 min erfolgt. Das Pyrolysat **7b** scheidet sich als schwach gelblich gefärbte Kristallmasse in der Kühlfalle ab. Anschließend wird die Kühlfalle mit N_2 geflutet, das Pyrolysat nach Abgießen des Flüssigstickstoffs sogleich in THF- d_6 aufgenommen, sofort in ein NMR-Röhrchen überführt und in den auf $-40^\circ C$ abgekühlten Probenkopf des NMR-Spektrometers gebracht. $C_{11}H_{10}O_3$ (190.1) Gef. Mol.-Masse 190 (ms). – 1H -NMR: δ (ppm) = 11.05 (s, breit, 1 Enol-H), 7.62 (d), 7.57 (t), 7.30 (d), 7.44 (t) [Die „meta“-Kopplungen verursachen nur eine Signalverbreiterung; die 3J -Konstanten liegen zwischen 7 und 8 Hz.], 5.484, 5.252 (AB, = CH_2 , $^2J = 1.41$ Hz), 1.939 (s, 3 H, Acetyl). – ^{13}C -NMR: δ (ppm) = 185.93 (sp Allen), 171.88 (C=O), 160.25, 157.76, 157.17 (3 quartäre C=), 135.75, 131.12, 121.83, 120.92 (4 HC=), 101.57 ($H_2C=$), 20.25 (H_3C-); DEPT-Experimente.

9-Diethoxymethyl-9,10-epoxy-9,10-dihydroanthracen (**8c**)

745 mg (3 mmol) **3c** werden wie vorstehend beschrieben pyrolysiert. 1-Diethoxymethylbenzolc]furan scheidet sich als farblose Kristallmasse in der Kühlfalle ab. Anschließend wird die Kühlfalle mit N_2 geflutet. Nach dem Abgießen des Flüssigstickstoffes fügt man sogleich eine Lösung von 0.36 ml (3 mmol) Bromchlorbenzol in 25 ml trockenem Ether hinzu. Sodann werden unter Verwendung einer Spritze (Kanüle, Septum) 2.09 ml 1.43 M (3 mmol) etherische Butyllithium-Lösung zugesetzt. Es wird 60 min unter Rückfluß (N_2 als Schutzgas) erhitzt. Übliche Aufarbeitung ergibt einen gelblichen, viskosen Rückstand, der *sc* an Aluminiumoxid (Petrolether – 5 % Ether) gereinigt wird: 275 mg (31 % d. Th.) **8c**; farblose Prismen, Schmp. 78–79 °C. – $C_{19}H_{20}O_3$ (296.4) Gef. Mol.-Masse 296 (ms). – IR: 2991, 1462, 1440, 1373, 1111, 1075, 1066, 1037, 954, 862,

768, 749, 668, 649 cm^{-1} . – 1H -NMR: δ (ppm) = 7.51–7.48 (m, H-1, H-8), 7.29–7.24 (m, H-4, H-5), 7.03–6.95 (m, 4 H, arom.), 6.029 (s, H-10), 5.364 (s, 1 Acetal-H), 3.971, 3.940, 3.864, 3.832 (4q, 2 OCH_2 , $^3J = 7.11$ Hz), 1.327 (t, 2 CH_3 , $^3J = 7.11$ Hz). – ^{13}C -NMR: δ (ppm) = 149.24, 147.54, 125.83, 125.70, 121.38, 119.91, 101.62, 91.91, 81.78, 64.45, 15.44. – MS: $m/z = 296$ (51, M^+), 252 (35), 221 (11), 208 (14), 194 (13), 179 (19), 165 (36), 103 (79), 75 (100).

Literatur

- 1 A. Marxer u. O. Schier: *Fundamental Structures in Drug Research*, in E. Jucker, *Drug Res.* 20, 389 (1976). – A. Burger: *A Guide to the Chemical Basis of Drug Design*, p. 118, 121, 126, 130; John Wiley & Sons, New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, 1983. – H. R. Bürki: *Chemie der Neuroleptika*, in G. Langer und H. Heimann, *Psychopharmaka*, p. 207; Springer Verlag, Wien u. New York, 1983. – G. deStevens: *Medicinal Research, Retrospectives and Perspectives* in E. Jucker, *Drug Res.* 29, 110 (1985).
- 2 L. S. Crump, J. Netka und U. B. Rickborn, *J. Org. Chem.* 50, 2746 (1985).
- 3 G. Wittig, E. Knaus und U. K. Niedhammer, *Liebigs Ann. Chem.* 630, 10 (1960).
- 4 W. Friedrichsen: *Benzo[c]furans*, in: *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 26; Academic Press, New York, London, Toronto, Sidney, San Francisco, 1980.
- 5 M. D. Cooke, T. A. Dransfield und J. M. Vernon, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1377 (1984).
- 6 U. E. Wiersum und W. J. Mijs, *Chem. Commun.* 1972, 347.
- 7 R. H. A. M. Janssen, R. J. J. Ch. Lousberg und M. J. A. DeBie, *Rec. Trav. Chim. Pays Bas* 100, 85 (1981).
- 8 U. E. Wiersum, *Rec. Trav. Chim. Pays Bas* 101, 317 (1982); Fig. 3, S. 323.
- 9 H. Gilman und A. H. Haubein, *J. Am. Chem. Soc.* 66, 1515 (1944). – H. Gilman und F. K. Cartledge, *J. Organometal. Chem.* 2, 447 (1964).
- 10 Lit. 181 °C; L. Gattermann und W. Berchemann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 31, 1765 (1898).

[Ph 412]