

Synthese von ZNS-Wirkstoffen: Pyran-, thiopyran- und piperidinanellierte Oxa-carbabenzenomorphe¹⁾

Fritz Eiden* und Peter Gmeiner

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

Eingegangen am 3. November 1987

Tetrahydro-3-pyranon (**13a**) und -thiopyranon (**13b**) setzen sich mit Salicylideneacetone (**1a**) und NaH in DMSO zu pyran- bzw. thiopyranellierten Oxaanalogen von Carbabenzenomorphanen um: **13a** reagiert regioselektiv in 4-Stellung zu den B/C-trans- und -cis-Derivaten **10** und **12**, **13b** reagiert in 2- und 4-Stellung, wobei die Regioisomere **14a** und **16a** bzw. **17a** und **19** entstehen. Reaktion des Enamins **20** mit dem Salicylideneacetanonderivat **1b** führt über das Octahydroisochinolinderivat **21** zum piperidinanellierten Oxa-carbabenzenomorph **22**.

Synthesis of CNS-active Pyrane, thiopyrane and piperidine annulated Oxa-carbabenzenomorphanes¹⁾

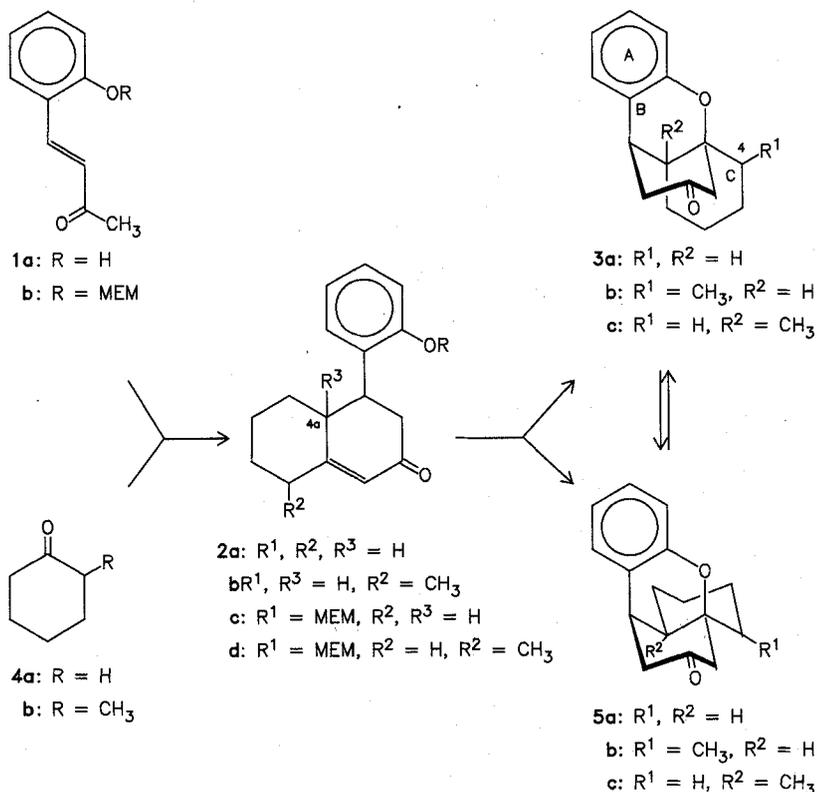
Tetrahydro-3-pyranone (**13a**) and -thiopyranone (**13b**) react with salicylidene acetone (**1a**) and NaH in DMSO to give the pyrane and thiopyrane annulated oxaanalogues of carbabenzenomorphanes: **13a** reacts regioselectively in 4-position to the B/C-trans- and -cis-derivatives **10** and **12**, **13b** reacts in 2- and 4-position, so the regioisomeres **14a** and **16a**, resp. **17a** and **19** are formed. The reaction of the enamine **20** with the salicylidene acetone derivative **1b** yields the piperidine annulated oxacarbabenzenomorphane **22**, via the octahydroisochinoline derivative **21** as an intermediate.

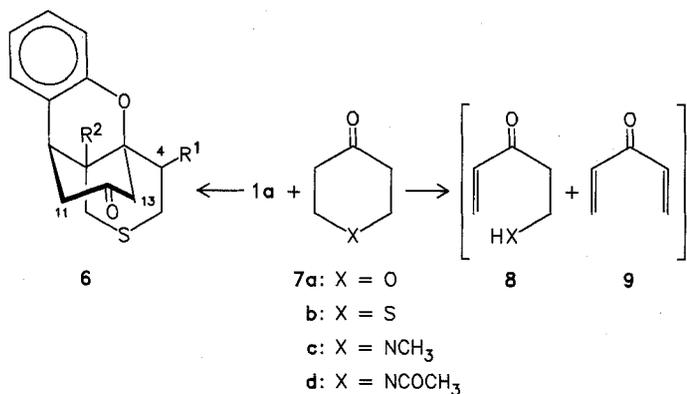
Im Rahmen von Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Struktur und ZNS-Wirkung bei tri- und tetracyclischen Pyran-derivaten haben wir gefunden, daß sich die Cyclohexanone **4a** bzw. **4b** mit Salicylideneacetone (**1a**) nach NaH-Zusatz in DMSO zu den Oxaanalogen von Carbabenzenomorphanen **3a** und **3b** umsetzen lassen, wobei die Ringe B und C überwiegend transverknüpft sind und bei **3b** die Methylgruppe in 4-Stellung sitzt²⁾; als Zwischenprodukt ist ein Octahydronaphthalinderivat **2a** bzw. **2b** wahrscheinlich. Das O-MEM*-geschützte Enon **1b** reagierte zu

den Octahydronaphthalin-Derivaten **2c** bzw. **2d** (mit der Methylgruppe in 4a-Stellung). Bei Einwirkung von Salzsäure auf **3a**, **3b** und **2c** entstanden überwiegend die B/C-trans-verknüpften Tetracyclen **5a** und **5b**, **2d** lieferte ein Gemisch der B/C-trans- und -cis-verknüpften Verbindungen **3c** und **5c**. Mit NaH/DMSO ließ sich **5a** wieder zu **3a** epimerisieren.

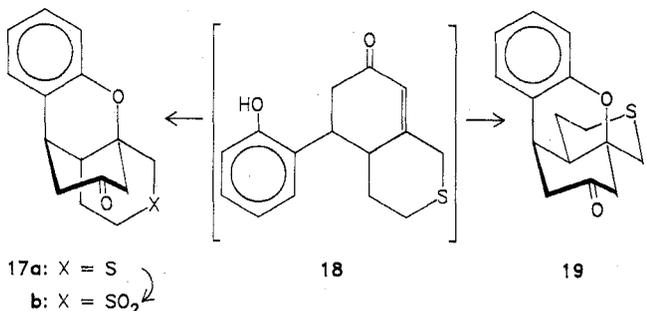
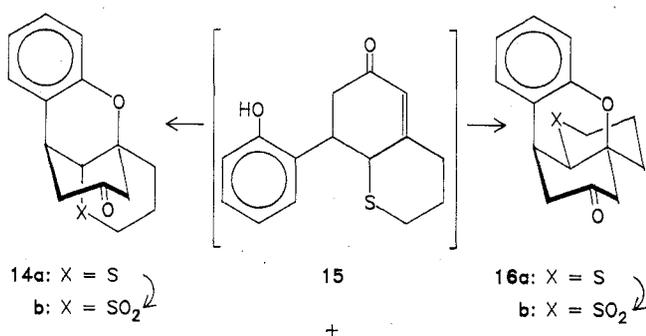
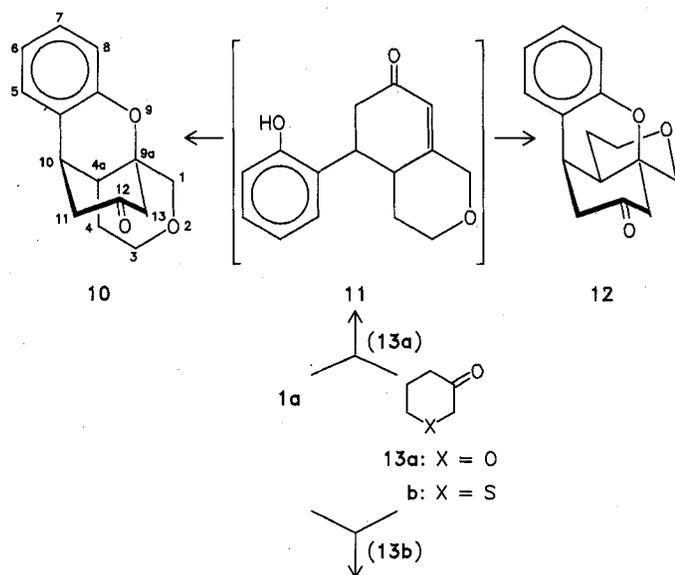
Wir berichten hier über Versuche, durch Reaktion der Pyran-, Thiopyran- und Piperidinderivate **7a**, **7b** und **7c** mit den Enonen **1a** und **1b** Oxa-, Thia- und Azaderivate von **3** und **5** zu gewinnen.

* Methoxy-ethoxy-methyl





Versuche zur Umsetzung von **1a** mit **7a**, **b** oder **c** unter Zusatz von NaH in DMSO waren wenig erfolgreich; der Baseneinfluss hatte eine Retro-Michaeladdition – offensichtlich unter Bildung der Enone **8** und **9** – zur Folge. Es gelang uns nur



mit **7b** in 3proz. Ausbeute ein heterocyclisch anelliertes Benzomorphan zu erhalten, und zwar **6**. In diesem Tetracyclus sind, dem ¹³C-Spektrum zufolge, die Ringe B und C trans-verknüpft: C-11 = 44.6 ppm (t), C-13 = 46.6 ppm (t)²⁾.

Beim Umsetzen des unsymmetrischen Pyranons **13a**³⁾ mit **1a** jedoch entstanden zwei Produkte im Verhältnis 80:20, deren Analysen und Spektren zur Struktur der Isomere **10** und **12** passen. Besonders beweiskräftig sind dabei die ¹³C-NMR-Daten (Tab. 1). Als Zwischenprodukt, durch Reaktion von **13a** in 4-Stellung gebildet, ist **11** anzunehmen. Regioisomere, durch Umsetzung von **1a** und **13a** in 2-Stellung des Pyranons gebildet, wurden nicht gefunden; die ¹³C-off-resonance-Signalaufspaltungen sprechen bei beiden Verbindungen für eine –CH₂O–CH₂–Gruppierung. Das Spektrum von **10** zeigt außerdem den bei den Verbindungen **3** diskutierten Hochfeldshift für die C-11- und C-13-Signale, der durch die B/C-trans-Verknüpfung bedingt ist²⁾.

Tab. 1: ¹³C-NMR-Daten (in CDCl₃, δ, ppm) von **10** und **12**.

C-Pos.	10	12
1	26.6 (t)	26.0 (t)
2	68.0 (t)	67.1 (t)
4	74.2 (t)	73.7 (t)
4a	76.0 (s)	74.3 (t)
10a	151.5 (s)	151.2 (s)
5	116.7 (d)	116.6 (d)
6	128.5 (d)	128.4 (d)
7	120.9 (d)	121.0 (d)
8	128.6 (d)	128.9 (d)
8a	125.9 (s)	121.6 (s)
9	36.5 (d)	36.8 (d)
9a	37.5 (d)	38.0 (d)
11	43.5 (t)	48.9 (t)
12	207.8 (s)	206.2 (s)
13	46.4 (t)	50.6 (t)

Durch Umsetzung des 3-Thiopyranons **13b**⁴⁾ mit **1a** dagegen entstand ein Produktgemisch, das sich so und mit dem Chromatotron zu den vier isomeren thiopyranellierten Oxacarbazomorphanen **14a**, **16a**, **17a** und **19** trennen ließ. 74 % des Produkts bestand aus den 4-Thiaderivaten **14a** und **16a** (Verhältnis 72.4:27.6), 26 % aus den 2-Thiaderivaten **17a** und **19** (91.4:8.6). Die B/C-trans-Isomere **14a** und **17a** lassen sich mit Hilfe der Hochfeldverschiebung der C-11- und C-13-Signale in den ¹³C-NMR-Spektren von den cis-Isomeren **16a** und **19** unterscheiden. Als Zwischenprodukte sind **15** und **18** anzunehmen.

Tab. 2: Vergleich von ¹³C-NMR-Daten (C-11 und C-13) von **14a**, **17a**, **16a** und **19** [in CDCl₃, δ, ppm; zum Vergleich ¹³C-Spektren von 2-Thiadecalinen in Lit.⁵⁾].

Subst.	14a	17a	16a	19
C-11	44.6	43.6	50.4	50.7
C-13	46.6	46.6	54.2	53.8

Die Position des Schwefelatoms kann durch Tieffeldverschiebungen des H-4a Signals in den ¹H-NMR-Spektren von **14a** und **16a** im Vergleich zu den Spektren von **17a** und

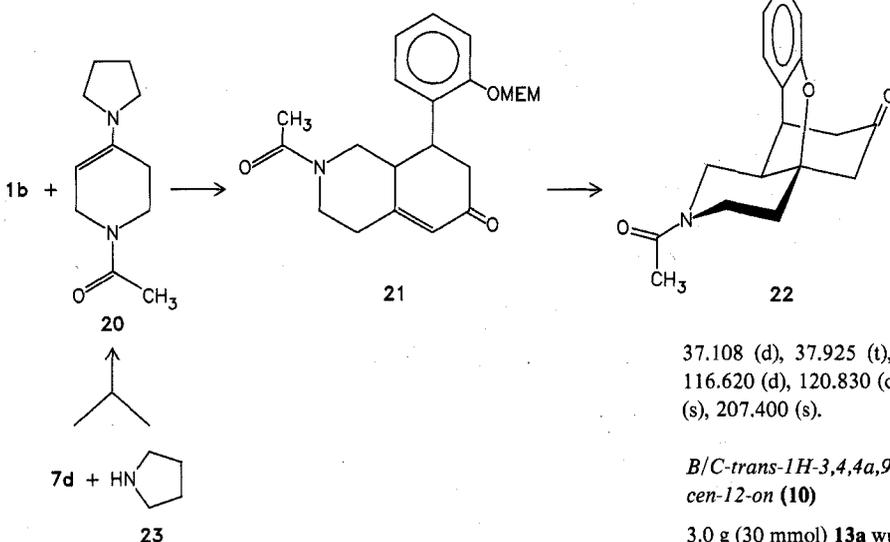
19 festgelegt werden. Die Verschiebung ist durch das Schwefelatom bedingt und für die [3,2-b]-Anellierung typisch. Der Effekt tritt verstärkt bei den Sulfonen **14b** und **16b** auf, die sich durch Oxidation von **14a** und **16a** mit H_2O_2 /Essigsäure darstellen ließen. In gleicher Weise konnte **17a** zu **17b** oxidiert werden.

Tab. 3: Vergleich der H-4a-Werte der cyclohexan- und thiopyrananellierten Oxa-carbabenzenomorphe **3a**, **3b**, **14a**, **17a**, **16a**, **19**, **14b** und **16b** (in $CDCl_3$, δ , ppm).

Subst.	3a	3b	14a	17a	16a	19	14b	16b
H-4a	3.0	3.05	3.25	3.0	3.18	3.0	4.1	3.88

Die durch die in Tab. 3 angegebenen 1H -NMR-Werte festgelegte Schwefelposition paßt gut zu den $-CH_2-SO_2-CH$ -Signalen im off-resonance ^{13}C -NMR-Spektrum von **16b** [51.8 (t), 57.8 (d)].

Ein piperidinanelliertes Oxa-carbabenzenomorphon erhielten wir schließlich durch Erhitzen des O-MEM-Derivates **1b** mit dem Pyrrolidin-Enamin **20** [aus dem N-Acetylpiperidon **7d** und Pyrrolidin (**23**) darstellbar] in Toluol und einem Acetatpuffer. Wir erhielten das Mannich-Robinson-Cyclisierungsprodukt **21**, das mit Salzsäure in das tetracyclische Isochinolinderivat **22** überführbar war.



Wie bei den Tetracyclen **3a** und **3b** gelang bei den B/C-trans-verknüpften pyran- bzw. thiopyrananellierten Tetracyclen **10**, **14a** und **17a** eine Epimierung mit Salzsäure unter Bildung von **12**, **16a** und **19**. Die Diastereomenüberschüsse der dabei entstandenen B/C-cis-Isomere wurden mit dem HPLC-Verfahren bestimmt (Tab. 4).

Tab. 4: Diastereomenüberschüsse, die bei der Isomerisierung der B/C-trans-Derivate **3a**, **3b**, **10**, **14a** und **17a** mit Salzsäure entstehen.

B/C-trans-Der.	B/C-cis-Der.	de(Produkt)
3a	5a	89.8 %
3b	5b	68.8 %
10	12	82.8 %
14a	16a	62.4 %
17a	19	51.4 %

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die finanzielle Unterstützung unserer Untersuchungen, Frau K. Fritsch für die engagierte Mitarbeit beim Experimentieren.

Experimenteller Teil

Allg. Angaben²⁾. – HPLC-Analysen: Säule LiChrosorp Si60 (250-4) Merck, Vorsäule Derisorp A Waters M6000, Detektoren R 401 und 440 (254 nm). – Chromatotron Harrison Research 7924T. – DC: Kieselgel 60 F-254 (Merck).

B/C-trans-2H-1,4,4a,9a-Tetrahydro-9a,10-propano-9-oxa-3-thiaanthracen-12-on (**6**)

3.8 g (30 mmol) **7b** wurden mit 0.7 g (30 mmol) NaH in 50 ml DMSO bis zur Beendigung der Wasserstoffentwicklung gerührt (~ 3 h). Dann wurden 5.4 g (30 mmol) **1a** und 0.7 g (30 mmol) NaH in 50 ml DMSO zugegeben. Nach 15stdg. Rühren bei Raumtemp. unter N_2 wurde mit 500 ml H_2O versetzt, mit Diethylether extrahiert und der Extrakt mit 2N-NaOH, dann mit Wasser gewaschen, mit $MgSO_4$ getrocknet und i. Vak. eingedampft. – Der Rückstand wurde aus Diisopropylether/Ethylacetat (1:1) umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 112 °C, Ausb. 0.23 g (3 %). – $C_{15}H_{16}O_2S$ (260.4) Ber. C 69.2 H 6.20 S 12.3 Gef. C 69.0 H 6.37 S 12.3. Mol.-Masse 260 (ms). – IR (KBr): 2930, 1710, 1590 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.9 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 2.6 (m, 2H), 2.82 (m, 3H), 3.0–3.7 (m, 3H), 6.7–7.35 (m, 4H). – ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 25.961 (t), 29.383 (t),

37.108 (d), 37.925 (t), 43.650 (d), 44.556 (t), 46.558 (t), 78.848 (s), 116.620 (d), 120.830 (d), 124.829 (s), 128.100 (d), 128.706 (d), 151.484 (s), 207.400 (s).

B/C-trans-1H-3,4,4a,9a-Tetrahydro-9a,10-propano-2,9-dioxaanthracen-12-on (**10**)

3.0 g (30 mmol) **13a** wurden mit 5.4 g (30 mmol) **1a** wie bei **6** beschrieben umgesetzt und der Rückstand mit einem Chromatotron aufgetrennt. DC: $R_f = 0.35$, $R_{fII} = 15$ (Petrolether/Ethylacetat 8:2, UV-Licht 254 nm). Fraktion I wurde eingedampft und der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 144 °C, Ausb. 0.62 g (8 %). $C_{15}H_{16}O_3$ (244.3) Ber. C 73.7 H 6.60 Gef. C 73.6 H 6.66 Mol.-Masse 244 (ms). – IR (KBr): 2980, 1710, 1590 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.6–2.3 (m, 4H), 2.35–2.7 (m, 2H), 2.85–3.4 (m, 3H), 3.4–3.8 (m, 2H), 3.9–4.3 (m, 1H), 6.6–7.3 (m, 4H). – ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 26.566 (t), 36.502 (d), 37.501 (d), 43.467 (t), 46.467 (t), 68.095 (t), 74.153 (t), 76.000 (s), 116.741 (d), 120.891 (d), 125.858 (s), 128.494 (d), 128.585 (d), 151.454 (s), 207.764 (s).

B/C-cis-1H-3,4,4a,9a-Tetrahydro-9a,10-propano-2,9-dioxaanthracen-12-on (**12**)

a) Die bei **10** erhaltene Fraktion II wurde eingedampft und der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 192 °C, Ausb. 0.15 g (2 %); $C_{15}H_{16}O_3$ (244.3) Ber. C 73.7 H 6.60 Gef. C 73.7 H 6.69

Mol.-Masse 244 (ms). – IR (KBr): 2970, 1700, 1580 cm^{-1} . – ^{13}C -NMR (CDCl_3): 25.961 (t), 36.865 (d), 38.047 (d), 48.921 (t), 50.647 (t), 67.125 (t), 73.558 (t), 74.274 (s), 116.620 (d), 120.951 (d), 121.648 (s), 128.373 (d), 128.887 (d), 151.242 (s), 206.249 (s).

b) 0.98 (4 mmol) **10** wurden wie bei **16a**, b) angegeben, umgesetzt und der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Ausb. 0.67 g (68 %). Das Produkt wurde dc (Petrolether/Ethylacetat 8:2) und NMR-spektroskopisch identifiziert.

B/C-trans-3H-1,2,4a,9a-Tetrahydro-9a,10-propano-9-oxa-4-thiaanthracen-12-on (14a)

3.0 g (30 mmol) **13b** wurden mit 5.4 g (30 mmol) **1a**, wie bei **6** angegeben, umgesetzt und der Rückstand (2.8 g) chromatographisch getrennt. DC: R_f I = 0.7, R_f II = 0.48, R_f III = 0.22, R_f IV = 0.15 (Petrolether/Ethylacetat 8:2).

a) Säulenchromatographische Trennung:

(Kieselgel 60, Säulenlänge 20 cm, Petrolether/Ethylacetat 8:2, aufgetragene Menge: 0.9 g); Vorlauf ca. 300 ml, Fraktion I: 108 ml, 36 ml leer, Fraktion II: 108 ml, 168 ml leer, Fraktion III: 204 ml.

b) Trennung mit dem Chromatotron:

[Kieselgel 60 PF 254 (Merck) Schichtdicke 4 mm, LM: Petrolether/Ethylacetat 9:1, aufgetragene Menge 1.4 g]; Vorlauf ca. 100 ml, Fraktion I: 136 ml, 68 ml leer, Fraktion II: 187 ml, 17 ml leer, Fraktion III: 136 ml, Fraktion IV: 238 ml. – Fraktion I wurde eingedampft und der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 131 °C, Ausb. 1.5 g (19.5 %). – $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$ (260.4) Ber. C 69.2 H 6.20 S 12.3 Gef. C 69.0 H 6.19 S 12.4 Mol.-Masse 260 (ms). – IR (KBr): 2940, 1710, 1590 cm^{-1} . – ^1H -NMR (CDCl_3): 1.65–2.0 (m, 3H), 2.0–2.3 (m, 1.5H), 2.4–2.6 (m, 1.5H), 2.6–2.9 (m, 2.5H), 3.0–3.7 (m, 2.5H), 3.25 (m, 1H), 6.6–7.3 (m, 4H). – ^{13}C -NMR (CDCl_3): 25.930 (t), 29.353 (t), 37.077 (d), 37.865 (t), 43.559 (d), 44.559 (t), 46.528 (t), 78.817 (s), 116.559 (d), 120.800 (d), 124.768 (s), 128.070 (d), 128.675 (d), 151.424 (s), 207.461 (s).

B/C-cis-3H-1,2,4a,9a-Tetrahydro-9a,10-propano-9-oxa-4-thiaanthracen-12-on (16a)

a) 3.8 g (30 mmol) **13b** wurden, wie bei **6** angegeben, umgesetzt und der Rückstand (2.8 g) chromatographisch getrennt (siehe Darst. von **14a**). Fraktion III wurde eingedampft und der Rückstand aus Ethylacetat umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 168 °C, Ausb. 0.59 g (7.4 %). – $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$ (260.4) Ber. C 69.2 H 6.20 S 12.4 Gef. C 69.0 H 6.16 S 12.4 Mol.-Masse 260 (ms). – IR (KBr): 2950, 1710, 1590 cm^{-1} . – ^1H -NMR (CDCl_3): 1.5–2.3 (m, 5H), 2.4–2.9 (m, 5H), 3.18 (q, J = 3 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.7–7.3 (m, 4H). – ^{13}C -NMR (CDCl_3): 21.569 (t), 28.323 (t), 37.835 (t), 38.471 (d), 42.439 (d), 50.405 (t), 54.191 (t), 73.486 (s), 116.287 (d), 120.800 (d), 121.587 (s), 128.615 (d), 128.615 (d), 151.090 (s), 205.825 (s).

b) 1.04 g (4 mmol) **14a** wurden in 20 ml THF umgesetzt und mit 10 ml konz. HCl gerührt. Dann wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Ethylacetat umkristallisiert. Farblose Kristalle, Ausb. 0.73 g (70.5 %). Das Produkt wurde dc (Petrolether/Ethylacetat 8:2) und NMR-spektroskopisch identifiziert.

B/C-trans-1H-3,4,4a,9a-Tetrahydro-9a,10-propano-9-oxa-2-thiaanthracen-12-on (17a)

3.5 g (30 mmol) **13b** wurden, wie bei **6** angegeben, umgesetzt und der Rückstand (2.8 g) chromatographisch getrennt (siehe **14a**). Fraktion II wurde eingedampft und der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 155 °C, Ausb. 0.66 g (8.5 %). – $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$ (260.4) Ber. C 69.2 H 6.20 S 12.3 Gef. C 69.1 H 6.21 S 12.19 Mol.-Masse 260 (ms). – IR (KBr): 2960, 1700, 1590 cm^{-1} . – ^1H -NMR (CDCl_3): 2.0–2.3 (m, 3H), 2.4–2.8 (m, 6H), 3.0 (m, 1H), 3.0 (d, J = 18 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 18 Hz, 1H), 6.6–7.3 (m, 4H). – ^{13}C -NMR (CDCl_3): 28.414 (t), 29.686 (t), 37.683 (d), 38.259 (t), 39.137 (d), 43.681 (t), 46.800 (t), 78.758

(s), 116.287 (d), 120.558 (d), 125.768 (s), 128.039 (d), 128.282 (d), 151.757 (s), 207.824 (s).

B/C-cis-1H-3,4,4a,9a-Tetrahydro-9a,10-propano-9-oxa-2-thiaanthracen-12-on (19)

a) 3.5 g (30 mmol) **13b** wurden, wie bei **6** angegeben, umgesetzt und der Rückstand (2.8 g) mit einem Chromatotron getrennt (siehe **14a**). Fraktion IV wurde eingedampft und der Rückstand aus Ethylacetat umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 197 °C, Ausb. 0.06 g (0.8 %). – $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$ (260.4) Ber. C 69.2 H 6.20 S 12.31 Gef. C 69.1 H 6.21 S 12.34 Mol.-Masse 260 (ms). – IR (KBr): 2960, 1710, 1590 cm^{-1} . – ^1H -NMR (CDCl_3): 1.6–2.3 (m, 4H), 2.5–2.9 (m, 7H), 3.0 (m, 1H), 6.75–7.4 (m, 4H). – ^{13}C -NMR (CDCl_3): 27.657 (t), 28.414 (t), 38.925 (t), 39.046 (d), 39.713 (d), 50.678 (t), 53.767 (t), 73.153 (s), 116.741 (d), 121.133 (d), 121.860 (s), 128.585 (d), 129.039 (d), 151.514 (s), 206.310 (s).

b) 1.04 g (4 mmol) **17a** wurden, wie bei **16a**, b) angegeben, umgesetzt und der Rückstand aus Ethylacetat umkristallisiert. Farblose Kristalle, Ausb. 0.68 g (65 %). Das Produkt wurde dc (Petrolether/Ethylacetat 8:2) und NMR-spektroskopisch identifiziert.

B/C-trans-3H-1,2,4a,9a-Tetrahydro-9a,10-propano-9-oxa-2-sulfonaanthracen-12-on (14b)

0.52 g (2 mmol) **14a** 1.6 ml H_2O_2 und 1.9 ml Essigsäure wurden 30 min bei 95 °C gerührt und der nach Abkühlen entstandene Niederschlag aus Ethylacetat umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 201 °C, Ausb. 0.38 g (65 %). – $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$ (292.4) Ber. C 61.6 H 5.52 S 11.0 Gef. C 61.5 H 5.62 S 10.9 Mol.-Masse 292 (ms). – IR (KBr): 2930, 1705, 1590 cm^{-1} . – ^1H -NMR (CDCl_3): 1.7–2.5 (m, 6H), 2.65 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.0–3.35 (m, 2H), 3.4–3.85 (m, 2H), 4.1 (q, J = 3 Hz, 1H), 6.7–7.3 (m, 4H).

B/C-cis-3H-1,2,4a,9a-Tetrahydro-9a,10-propano-9-oxa-2-sulfonaanthracen-12-on (16b)

0.52 g (2 mmol) **16a** wurden, wie bei **14b** beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Farblose Kristalle (Ethylacetat), Schmp. 245 °C (Zers.), Ausb. 0.45 g (78 %). – $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (292.4) Ber. C 61.6 H 5.52 S 10.94 Gef. C 61.4 H 5.55 S 10.96 Mol.-Masse 292 (ms). – IR (KBr): 2970, 1720, 1590 cm^{-1} . – ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 1.7–2.3 (m, 4H), 2.4–2.9 (m, 3H), 2.9–3.5 (m, 3H), 2.88 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 6.6–7.3 (m, 4H). – ^{13}C -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 18.981 (t), 29.401 (d), 35.217 (t), 50.605 (t), 51.756 (t), 53.876 (t), 57.814 (d), 77.018 (s), 115.911 (d), 121.060 (d), 122.211 (s), 127.906 (d), 128.209 (d), 151.956 (s), 205.207 (s).

B/C-trans-1H-3,4,4a,9a-Tetrahydro-9a,10-propano-9-oxa-2-sulfonaanthracen-12-on (17b)

0.52 g (2 mmol) **17a** wurden, wie bei **14b** beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Farblose Kristalle (Ethylacetat), Schmp. 212 °C (Zers.), Ausb. 0.34 g (59 %). – $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (292.4) Ber. C 61.6 H 5.52 S 10.94 Gef. C 61.5 H 5.61 S 10.98 Mol.-Masse 292 (ms). – IR (KBr): 2960, 1720, 1590 cm^{-1} . – ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 2.0–2.55 (m, 6H), 2.8–3.65 (m, 6H), 6.7–7.25 (m, 4H).

1,2,5,6-Tetrahydro-1-acetyl-4-pyrrolidino-pyridin (20)

35.2 g (0.25 Mol) N-Acetylpiperidin-4-on (**7d**) und 35.5 g (0.5 Mol) **23** wurden in 15 ml Toluol 14 h am Wasserabscheider rückfließend erhitzt. Der Rückstand wurde destilliert. Farblose Flüssigkeit, $\text{Sdp}_{0.015}$ 135 °C, Ausb. 36.6 g (75.5 %). – $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ (194.3) Ber. C 68.0 H 9.34 N 14.12 Gef. C 67.9 H 9.49 N 14.13 Mol.-Masse 194 (ms). – IR (NaCl): 2980, 2920, 1640, 1620 cm^{-1} . – ^1H -NMR (CDCl_3): 2.0 (t, J = 5 Hz, 4H), 2.2 (s, 3H), 2.4 (m, 2H), 3.1 (t, J = 6 Hz, 4H), 3.65 (t, J = 5 Hz, 1H), 3.8 (t, J = 5 Hz, 1H), 4.1 (m, 3H).

7H-1,2,3,4,8,8a-Hexahydro-8-(2-methoxyethoxymethoxyphenyl)-6-oxo-isochinolin-2-acetamid (21)

3.9 g (20 mmol) **20** und 5.0 g (20 mmol) **1b** wurden in 30 ml Toluol 24 h rückfließend unter N₂ erhitzt. Dann wurden mit 15 ml Essigsäure/Natriumacetat-Pufferlösung (Hac/Naac/H₂O 1:1:2) erhitzt. Die Toluolschicht wurde mit Salzsäure, NaOH und H₂O gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde am Chromatotron gereinigt (Kieselgel 60 PF 254, Schichtdicke 4 mm, Lösungsmittel: Methylenchlorid/Ethylacetat/Isopropanol 20:80:5). Farblose Flüssigkeit, Sdp_{0.01} 220 °C, Ausb. 0.55 g (7.4 %). – C₂₁H₂₇NO₅ (373.4) Ber. C 67.5 H 7.29 N 3.75 Gef. C 67.6 H 7.39 N 3.75 Mol.-Masse 373 (ms). – IR (NaCl): 2960, 2940, 1660, 1640, 1590 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): 1.9 und 2.1 (2s, zusammen 3H) 2.3–3.15 (m, 7H), 3.4 (s, 3H), 3.4–4.00 (m, 7H), 5.35 (s, 2H), 6.05 (s, 1H), 6.95–7.35 (m, 4H).

B/C-cis-2H-1,4,4a,9a-Tetrahydro-12-oxo-9a,10-propano-9-oxa-3-aza-anthracen-3-acetamid (22)

1.5 g (40 mmol) **21** wurden, wie bei **16a, b** umgesetzt und der Rückstand am Chromatotron gereinigt [Kieselgel 60 Pf 254, (Merck) Schichtdicke 4 mm, Methylenchlorid/Ethylacetat/Isopropanol 20:80:5]. Farblose Kristalle (Toluol/Diisopropylether), Schmp: 175 °C, Ausb. 0.64 g (56 %). – C₁₇H₁₉NO₃ (285.3) Ber. C 71.6 H 6.71 N 4.91 Gef. C 71.6 H 6.73

N 4.83 Mol.-Masse 285 (ms). – IR (KBr): 2900, 1705, 1630, 1580 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): 1.65–2.1 (m, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.3–2.8 (m, 5H), 3.0–3.3 (m, 2H), 3.5–3.7 (m, 1H), 4.3–4.8 (m, 1H), 6.7–7.3 (m, 4H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): 21.205 (q), 35.936 (d), 37.622 (t), 38.228 (d), 41.681 (t), 42.227 (t), 50.344 (t), 53.071 (t), 75.001 (s), 116.499 (d), 121.587 (s), 121.587 (d), 128.797 (d), 128.797 (d), 129.039 (d), 151.211 (s), 170.294 (s), 206.098 (s).

Literatur

- 1 126. Mitt. über Untersuchungen an Pyran-Derivaten; 125. Mitt. F. Eiden, P. Gmeiner, J. Schünemann, R. Ruhoff und M. Zenk, Arch. Pharm. (Weinheim) 321, 325 (1988).
- 2 F. Eiden und P. Gmeiner, Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 431 (1986); F. Eiden und P. Gmeiner, Liebigs Ann. Chem. 1988, 125; Dr. Madaus GmbH. (F. Eiden, P. Gmeiner und J. Schünemann) D.A.S. P 3630539.1 Sept. 1986).
- 3 J. Gore und F. Gines, Bull. Soc. Chim. Fr. 1970, 3521.
- 4 E. A. Fehnel, J. Am. Chem. Soc. 74, 1569 (1952).
- 5 H. O. Kalinoswski, S. Berger und S. Braun, ¹³C-NMR-Spektroskopie, Thieme-Verlag, Stuttgart 1984.

[Ph 423]