

Potentiell ZNS-wirksame, tricyclische Verbindungen mit verbrücktem Mittelring, 7. Mitt.<sup>1)</sup>:

## 9,10-Epithio-1-( $\omega$ -dimethylaminoalkyl)-4-methoxy-1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahydroanthracene

Potentially CNS-active Tricyclic Compounds with Bridged Central Ring, VII:

9,10-Epithio-1-( $\omega$ -dimethylaminoalkyl)-4-methoxy-1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahydroanthracenes

Norbert H. Krämer und Hermann F.G. Linde\*

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

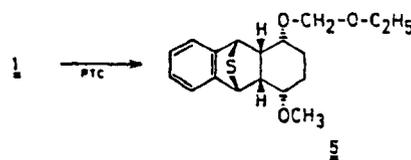
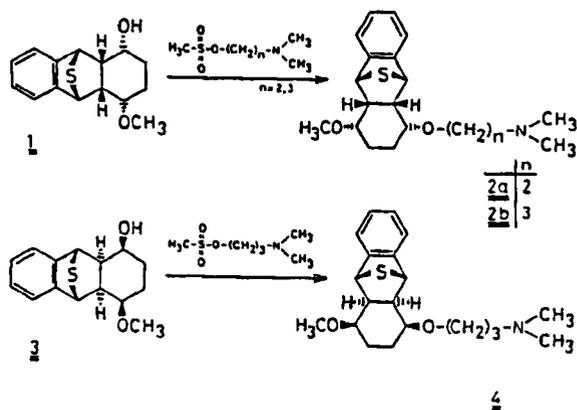
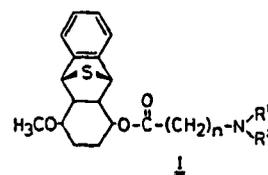
Eingegangen am 15. April 1991

Im Rahmen unserer Arbeiten zur Darstellung von 9,10-schwefelüberbrückten 9,10-Dihydroanthracenderivaten mit basischer Seitenkette haben wir außer am C-1 substituierten Aminoestern<sup>1)</sup> der allg. Formel I auch am C-1 substituierte Aminoether mit unterschiedlicher Kettenlänge synthetisiert. Zu diesem Zweck sollten die in der 6. Mitt.<sup>1)</sup> beschriebenen 9,10-Epithio-1-hydroxy-4-methoxy-1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahydroanthracene **1** und **3** mit den entspr. Dialkylaminoalkylchloriden umgesetzt werden; diese Reaktionen führten unter den von uns gewählten Reaktionsbedingungen jedoch nicht zum Ziel. Auch ein Versuch mittels Phasentransferkatalyse ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NaOH}/\text{Tetrabutylammoniumhydrogensulfat}$ ) scheiterte. Da die Nucleophilie der 9,10-Epithio-1-hydroxy-4-methoxy-octahydroanthracenalkoholate nicht verändert werden konnte, wurde im Reagens durch Austausch des Chloratoms gegen eine Mesylgruppe eine bessere Abgangsgruppe geschaffen. Die Methansulfonate wurden auf dem üblichen Weg<sup>2)</sup> aus den entspr. Dimethylaminoalkylalkoholen und Methansulfonsäurechloriden in Chloroform bereitet; das erhaltene Produkt kristallisiert analysenrein als Hydrochlorid. Die erhaltenen  $\omega$ -Dimethylaminoalkylmethansulfonate konnten als Basen erfolgreich mit den Alkoholaten aus **1** und **3** umgesetzt werden. Neben wenig Ausgangsverbindung isolierten wir die Produkte **2a**, **2b** und **4** in relativ guten Ausbeuten. Der Einsatz von  $\omega$ -Dimethylaminoalkyltosylaten führte infolge sterischer Hinderung mit dem Ringsystem nicht zu einer Produktbildung.

In den mittels Phasentransferkatalyse bereiteten Ansätzen, die 2-Dimethylaminoethylchlorid als Alkylierungsmittel enthielten, konnten nach Aufarbeitung N-freie 9,10-Epithiooctahydroanthracenderivate dc detektiert werden. Nach SC erhielt man in geringer Menge eine farblose kristalline Substanz, deren Massenspektrum einen Molpeak von 320 aufweist und das für die 9,10-Epithioanthracenverbindungen charakteristische Retro-Diels-Alder-Fragment Benzo[c]thiophen (72%) enthält<sup>3)</sup>. Nach NMR-spektroskopischer Analyse wurde die Verbindung als **5** identifiziert. Die Bildungsweise des Produktes ist unklar.

Die Konstitutionen der Verbindungen sind durch ihre spektralen Daten belegt. Die Massenspektren ähneln in ihren Zerfallsmustern, die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren in den chemischen Verschiebungen denen der Aminoester<sup>1)</sup>.

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



### Experimenteller Teil

Allg. Angaben vgl.<sup>4)</sup>

#### 2-Dimethylaminoethylmethansulfonat-Hydrochlorid<sup>2)</sup>

5.93 g (52.0 mmol) frisch destilliertes Methansulfonsäurechlorid, in 5 ml Chloroform gelöst, werden unter Rühren zu einer Lösung von 4.6 g (52.0 mmol) 2-Dimethylaminoethanol in 15 ml Chloroform bei 0°C getropft. Nach 30 min bildet sich ein weißer Niederschlag, der mit Petrolether gewaschen wird: 7.6 g (72%) farblose Kristalle; Schmp. 114-116°C.

### 3-Dimethylaminopropylmethansulfonat-Hydrochlorid

Analog 2-Dimethylaminoethylmethansulfonat-Hydrochlorid aus 5.93 g (52.0 mmol) Methansulfonsäurechlorid und 5.36 g (52.0 mmol) 3-Dimethylaminopropanol; Ausb. 8.5 g (76%) farblose Kristalle; Schmp. 106-109°C.

### endo-9,10-Epithio-1 $\alpha$ -(2-dimethylaminoethoxy)-4 $\alpha$ -methoxy-1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahydroanthracen(2a)

196 mg (0.75 mmol) **1** werden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 18 mg (0.75 mmol) NaH versetzt und bei 40°C bis zum Ende der H<sub>2</sub>-Entwicklung gerührt. Anschließend tropft man langsam eine Lösung von 500 mg (3.0 mmol) 2-Dimethylaminoethylmethansulfonat, gelöst in 10 ml Et<sub>2</sub>O, zu und rührt 6 h bei 60°C. Der Ansatz wird mit Wasser versetzt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. SC der Basenfraktion an Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 9 / MeOH 1) gibt 140 mg (56%) **2a**. Aus Et<sub>2</sub>O/Petrolether farblose Kristalle; Schmp. 159-161°C. C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>S (333.1763) Gef. Mol.-Masse 333.1762 (ms).- IR: 1118 und 1105 (2 C-O-C) cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  (ppm) = 7.19-7.11 (m, 2H, H-5, 8), 7.00-6.94 (m, 2H, H-6, 7), 4.64 und 4.62 (2s, breit, 2H, H-9, 10), 3.79-3.52 (m, 6H, H-1, 4, 4a, 9a, OCH<sub>2</sub>), 3.40 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.59 (t, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 2.35 (s, 6H, 2 N-CH<sub>3</sub>), 1.47-1.36 (m, 2H, H-2 $\beta$ , 3 $\beta$ ), 0.51-0.38 (m, 2H, H-2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ ).- MS: m/z = 333 (3, M<sup>+</sup>), 300 (3), 198 (4.5), 179 (4.6), 134 (1.8), 90 (4), 72 (31), 58 (100).

### endo-9,10-Epithio-1 $\alpha$ -(3-dimethylaminopropoxy)-4 $\alpha$ -methoxy-1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahydroanthracen(2b)

Analog **2a** aus 196 mg (0.75 mmol) **1** und 650 mg (3.0 mmol) 3-Dimethylaminopropylmethansulfonat; 185 mg (71%) **2b**. Aus Petrolether farblose Kristalle; Schmp. 140-142°C.- C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub>S (347.1919) Gef. Mol.-Masse 347.1920 (ms).- IR: 1098 (C-O-C) cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  (ppm) = 7.18-7.12 (m, 2H, H-5, 8), 7.01-6.95 (m, 2H, H-6, 7), 4.62 (s, breit, 2H, H-9, 10), 3.73-3.42 (m, 2H, H-6, 7), 4.62 (s, breit, 2H, H-9, 10), 3.73-3.42 (m, 5H, H-1, 4, 4a, 9a, 1'), 3.49-3.44 (m, 1H, H-1'), 3.41 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.52-2.46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 2.33 (s, 6H, 2 N-CH<sub>3</sub>), 1.82 (quint, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, 2H, C-CH<sub>2</sub>-C), 1.49-1.31 (m, 2H, H-2 $\beta$ , 3 $\beta$ ), 0.46-0.39 (m, 2H, H-2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ ).- MS: m/z = 347 (1.5, M<sup>+</sup>), 314 (2.4), 212 (1.3), 179 (6.3), 134 (1.8), 102 (12), 87 (13), 86 (12), 58 (100).

### exo-9,10-Epithio-1 $\beta$ -(3-dimethylaminopropoxy)-4 $\beta$ -methoxy-1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahydroanthracen(4)

Analog **2a** aus 196 mg (0.75 mmol) **3** und 650 mg (3.0 mmol) 3-Dimethylaminopropylmethansulfonat; 198 mg (76%) **4**. Aus Et<sub>2</sub>O/MeOH farblose Nadeln; Schmp. 71-72°C.- C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub>S (347.1919) Gef. Mol.-Masse 347.1921 (ms).- IR: 1105 und 1090 (2 C-O-C) cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  (ppm) = 7.14-7.08 (m, 2H, H-5, 8), 6.99-6.93 (m, 2H, H-6, 7), 4.66 und 4.64 (2s, 2H, H-9 und H-10), 3.79-3.63 (m, 2H, H-1, 4), 3.63-3.46 (m, 2H, O-CH<sub>2</sub>), 3.41 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 2.67-2.60 (m, 2H, H-4a, 9a), 2.47 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 2.31 (s, 6H, 2 N-CH<sub>3</sub>), 2.11-1.99 (m, 2H, H-2 $\beta$ , 3 $\beta$ ), 1.98-1.90 (m, 2H, H-2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ ), 1.83 (quint, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, 2H, C-CH<sub>2</sub>-C).- MS: m/z = 347 (3, M<sup>+</sup>), 314 (1), 179 (1.5), 134 (7), 128 (2), 118 (2), 102 (24), 85 (30), 58 (100).

### endo-9,10-Epithio-1 $\alpha$ -ethoxymethylenoxy-4 $\alpha$ -methoxy-1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahydroanthracen(5)

Aus Ether/Petrolether farblose Kristalle; Schmp. 75-76°C.- C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>S (320.1446) Gef. Mol.-Masse 320.1445 (ms).- IR: 1100 (C-O-C) cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  (ppm) = 7.20-7.14 (m, 2H, H-5, 8), 7.01-6.96 (m, 2H, H-6, 7), 4.77 und 4.70 (AB-System, <sup>2</sup>J = 7.0 Hz, 2H, O-CH<sub>2</sub>-O), 4.67-4.65 (m, 1H, H-9), 4.63-4.62 (m, 1H, H-10), 4.08-3.99 (1H, H-1), 3.72-3.47 (m, 5H, H-4, 4a, 9a, O-CH<sub>2</sub>-C), 3.41 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.50-1.34 (m, 2H, H-2 $\beta$ , 3 $\beta$ ), 1.23 (t, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 3H, C-CH<sub>3</sub>), 0.59-0.38 (m, 2H, H-2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ ).- MS: m/z = 320 (16, M<sup>+</sup>), 274 (2), 244 (3), 213 (6), 197 (100), 179 (34), 134 (72), 101 (20), 69 (38), 59 (68).

## Literatur

6. Mitt.: N.H. Krämer und H.F.G. Linde, Arch. Pharm. (Weinheim) 324, 433 (1991).
- K. Fujii, J. Pharm. Soc. Japan, 76, 637 (1956).
3. Mitt.: H.F.G. Linde und N.H. Krämer, Arch. Pharm. (Weinheim) 323, 295 (1990).
1. Mitt.: H.F.G. Linde und G. Cramer, Arch. Pharm. (Weinheim) 321, 237 (1988). [KPH560]

© VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1991 – Printed in the Federal Republic of Germany

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. W. Wiegand, Pharmazeutisches Institut der Universität Regensburg, Universitätsstraße 31, Postfach 397, D-8400 Regensburg. – Anzeigenleitung: R.J. Roth, D-6940 Weinheim – VCH Verlagsgesellschaft mbH (Geschäftsführer: Hans Dirk Köhler), Postfach 101161, D-6940 Weinheim – Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form – durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren – reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen verwendbare Sprache übertragen oder übersetzt werden. – All rights reserved (including those of translation into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form – photoprint, microfilm, or any other means – nor transmitted or translated into a machine language without the permission in writing of the publishers. – Von einzelnen Beiträgen oder Teilen von ihnen dürfen nur einzelne Vervielfältigungsstücke für den persönlichen und sonstigen eigenen Gebrauch hergestellt werden. Die Weitergabe von Vervielfältigungen, gleichgültig zu welchem Zweck sie hergestellt werden, ist eine Urheberrechtsverletzung. Der Inhalt dieses Heftes wurde sorgfältig erarbeitet. Dennoch übernehmen Autoren, Herausgeber, Redaktion und Verlag für die Richtigkeit von Angaben, Hinweisen und Ratschlägen sowie für eventuelle Druckfehler keine Haftung. This journal was carefully produced in all its parts. Nevertheless, authors, editors and publishers do not warrant the information contained therein to be free of errors. Readers are advised to keep in mind that statements, data, illustrations, procedural details or other items may inadvertently be inaccurate. – Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen u. dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, daß solche Namen ohne weiteres von jedermann benutzt werden dürfen. Es handelt sich häufig um gesetzlich eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie in dieser Zeitschrift nicht als solche gekennzeichnet sind. Textfassung und EDV-Bearbeitung: Fa. Hellinger, D-6901 Heiligkreuzsteinach; Druck und Buchbinder: Rhein Hessische Druckwerkstätte, D-6508 Alzey. – Unverlangt zur Rezension eingehende Bücher werden nicht zurückgesandt.

Valid for users in the USA: The appearance of the code at the bottom of the first page of an article in this journal (serial) indicates the copyright owner's consent that copies of the article may be made for personal or internal use, or for the personal or internal use of specific clients. This consent is given on the condition, however, that copier pay the stated per-copy fee through the Copyright Clearance Center, Inc., for copying beyond that permitted by Sections 107 for 108 of the U.S. Copyright Law. This consent does not extend to other kinds of copying, such as copying for general distribution, for advertising or promotional purposes, for creating new collective work, or for resale. For copying from back volumes of this journal see »Permissions to Photo-Copy: Publisher's Fee List« of the CCC.

Printed on acid-free and low chlorine paper/Gedruckt auf säurefreiem und chlorarm gebleichtem Papier