

Thiamorphinane II**

Fritz Sauter*, Peter Stanetty und Ferdinand Fuhrmann

Institut für Organische Chemie, Technische Universität Wien,
A-1060 Wien, Österreich

(Eingegangen 17. Oktober 1984. Angenommen 30. Oktober 1984)

Thiamorphinans II

The present paper is dealing with two isomeric series of 5,5 a,6,7,8,9-hexahydro-5,9 a-iminoethano-4 *H*-naphthothiophenes ("thiamorphinans") which were synthesized as a new type of potential narcotic analgesics.

(*Keywords: Heterocyclic synthesis; Condensed thiophenes; Morphinan; Narcotic analgesics*)

Einleitung

In einer vor kurzem erschienenen Veröffentlichung¹ beschrieben wir erstmals einen neuen Typ von zu Morphinan strukturanalogen Heterocyclen, in welchen der Benzo-Teil des Morphinans gegen einen Thieno-Teil ersetzt ist. Solche 5,5 a,6,7,8,9-Hexahydro-5,9 a-imino-ethano-4 *H*-naphthothiophen-Derivate, welche von uns der leichteren Sprechbarkeit wegen kurz „Thiamorphinane“ genannt werden, stellen je nach Art der Anellierung des Thiophenringes drei isomere Reihen dar, die wir nach der Bezifferung des S-Atoms als 1 *S*-, 2 *S*- und 3 *S*-Thiamorphinane bezeichnen (Schema 1).

Morphinan

1 S-Thiamorphinan

5,5 a,6,7,8,9-Hexahydro-5,9 a-iminoethano-4 *H*-naphtho[1,2—b]thiophen

2 S-Thiamorphinan

5,5 a,6,7,8,9-Hexahydro-5,9 a-iminoethano-4 *H*-naphtho[1,2—c]thiophen

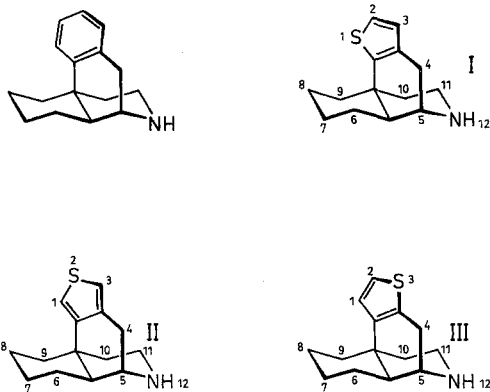
3 S-Thiamorphinan

5,5 a,6,7,8,9-Hexahydro-5,9 a-iminoethano-4 *H*-naphtho[2,1—b]thiophen

** Herrn Prof. Dr. K. Schlögl mit besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

Die Synthese einer dieser drei Reihen, die der 3*S*-Thiamorphinane, wurde in Mitteilung I¹ beschrieben; Absicht der hier vorliegenden Mitteilung II ist es, zu zeigen, wie Derivate der 1*S*- und der 2*S*-Serie zugänglich gemacht werden können.

Schema 1



Ergebnisse und Diskussion

Synthese von 1*S*-Thiamorphinan-Derivaten

Das nachstehende Formelschema 2 gibt einen Überblick über die von uns ausgearbeitete Synthesefolge. Diese orientiert sich vor allem an der Morphinansynthese von *Schnider* und *Hellerbach*², welche von uns den Besonderheiten der Thiophenchemie angepaßt und entsprechend modifiziert wurde. Diese Modifikationen betreffen besonders die Weiterverarbeitung empfindlicher Zwischenprodukte sowie die Cyclisierungsschritte.

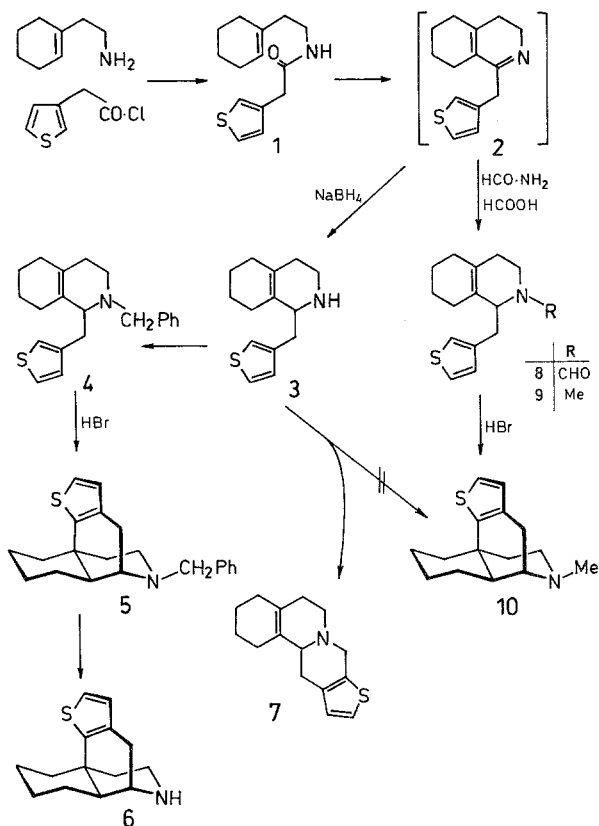
Während die Übertragung der Synthesefrequenz $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3 \rightarrow 4 \rightarrow 5 \rightarrow 6$ mit kleinen Abänderungen in Analogie zur 3*S*-Reihe durchgezogen werden konnte, mußte der Weg zum N-Methyl-Produkt **10** modifiziert werden.

Dies deshalb, da bei der ausgehend von **3** beabsichtigten Methylierung nach *Eschweiler-Clarke* nicht die erwartete N-Methyl-Verbindung **10**, sondern das tetracyclische Produkt **7** in ausgezeichneter Ausbeute isoliert wurde. Es war offensichtlich eine modifizierte *Pictet-Spengler*-Synthese eingetreten, deren Leichtigkeit auf die hohe Reaktivität der 2-Stellung des Thiophens zurückzuführen ist.

Das angestrebte N-Methyl-Derivat **10** wurde daher durch reduktive Formylierung des zur Disproportionierung neigenden Zwischenproduk-

tes **2** zu **8**, nachfolgende LiAlH_4 -Reduktion zu **9** und dessen Cyclisierung mit 48% HBr in üblicher Weise erhalten.

Schema 2



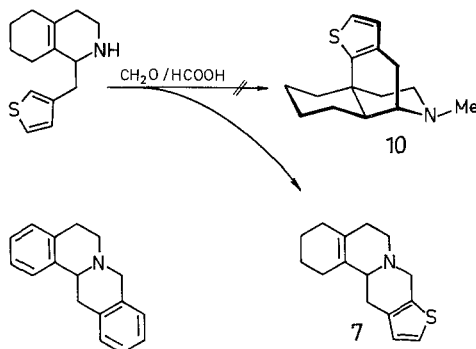
Synthese von „Thiaberbin“-Derivaten

Beim Versuch, das sekundäre Amin **3** in üblicher Weise nach *Eschweiler-Clarke* zu methylieren, wurde, wie schon oben erwähnt, nicht die angestrebte *N*-Methyl-Verbindung **10**, sondern ein unerwartetes Produkt (**7**) in guter Ausbeute erhalten (Schema 3).

Mit **7** war — zufällig und anfangs unerwünscht — ein Derivat eines erst kürzlich von *Srinivasan*³ erstmalig erhaltenen Ringsystems, nämlich das 1,2,3,4,5,6,12,12a-Octahydro-8*H*-benzo[*a*]thieno[2,3-*g*]chinolizin überraschend leicht erhältlich geworden. Da dieses Ringsystem als „Thiaberbin“ in struktureller Nähe zum interessanten Berbin-System

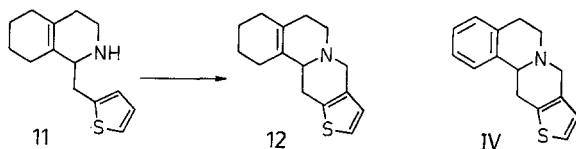
gesehen werden kann, wollten wir nun aber auch durch eine Cyclisierung von **11** zu **12** ein Derivat des isomeren neuen Ringsystems **IV** zugänglich machen (Schema 4). Da hier die *Eschweiler-Clarke*-Bedingungen erwar-

Schema 3



tungsgemäß nur zu N-Methylierung führten, konnte dieses Ziel durch Ringschluß mit Hilfe von Trifluoressigsäure als nicht-reduzierende starke Säure erreicht werden.

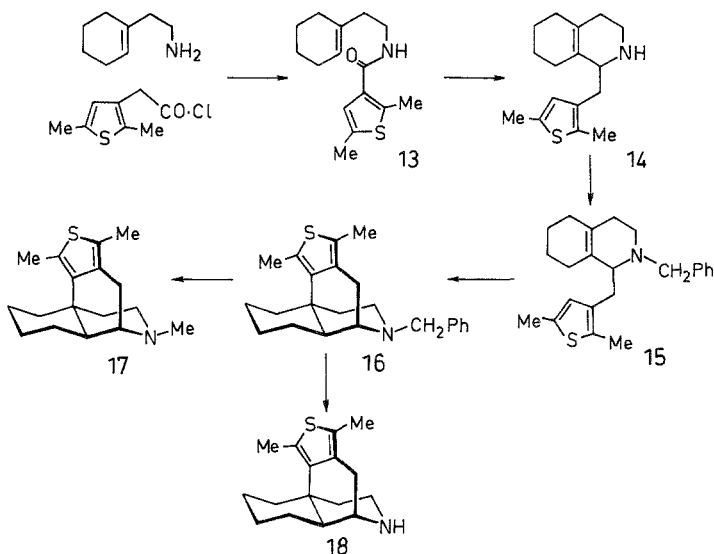
Schema 4



Synthese von 2*S*-Thiomorphinan-Derivaten

Die zu diesem Substantyp führende Synthesefolge konnte auf Grund der Erfahrungen, die bei der Herstellung der 1*S*- und 3*S*-Thiomorphinane gewonnen wurden, relativ leicht zielführend konzipiert werden: es war dazu nur notwendig, ein Zwischenprodukt in den Cyclisierungsschritt einzusetzen, bei welchem die reaktiveren α -Stellungen (hier durch *Me*) blockiert waren; dadurch konnte eine glatte Ringschlußreaktion auch zur weniger reaktiven β -Stellung in guter Ausbeute erreicht werden (Formelschema 5).

Schema 5



Experimenteller Teil

Schmp. nach *Kofler* (unkorr.). Mikroanalysen: Mikroanalytisches Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien. NMR: Perkin-Elmer R 12 A, int. Stand. TMS.

N-[2-(Cyclohexen-1-yl)-ethyl]-thiophen-3-essigsäureamid (1)

In einer Lösung von 38,9 g (0,31 mol) 2-(Cyclohexen-1-yl)-ethylamin² in 150 ml absol. Benzol wurden 60 g wasserfreies Kaliumcarbonat suspendiert. Unter starkem Rühren und Kühlen wurde eine Lösung von 47,6 g (0,30 mol) Thiophen-3-essigsäurechlorid^{4,5} in 60 ml absol. Benzol so langsam zutropft, daß die Temperatur nicht über 10° stieg; anschließend wurde noch 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde durch Zugabe von Wasser gelöst, die organische Phase nacheinander mit 2 *n* HCl, gesättigter NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ (Aktivkohle) getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Ausb.: 69,7 g (94,4%) bräunliches Öl, das beim Abkühlen kristallisierte; farblose Kristalle aus Cyclohexan, Schmp. 54–56°; C₁₄H₁₉NOS (249,38). Ber.: C 67,43, H 7,68, N 5,62; Gef.: C 67,35, H 7,76, N 5,56. ¹H-NMR (CCl₄): δ (ppm) = 1,0–1,65 (m, 4 H), 1,65–2,15 (m, 6 H), 2,9–3,4 (m, 2 H), 3,35 (s, 2 H), 5,15–5,35 (m, 1 H), 6,85–7,3 (m, 4 H).

1,2,3,4,5,6,7,8-Octahydro-1-(3-thenyl)-isochinolin (3)

30,0 g (0,12 mol) **1** wurden in 160 ml absol. Benzol gelöst und mit 90 g (0,63 mol) P₂O₅ 70 min unter Rückfluß erhitzt. Nachdem das Reaktionsgemisch

1 h abgekühlt war, wurde der zusammengebackene Feststoff zerkleinert, auf 200 g Eis gegossen und bis zur vollständigen Lösung heftig gerührt. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt und die benzolische noch dreimal mit kleinen Portionen 2 *n* HCl extrahiert. Die vereinigten sauren Phasen wurden mit 500 ml *EtOH* verdünnt und danach langsam unter starkem Rühren und Kühlen mit Eis/Kochsalz mit einer Lösung von 24 g NaBH₄ in 50 ml Wasser so versetzt, daß die Temperatur nicht über 3° stieg. Nach beendeter Zugabe wurde noch 1 h bei Raumtemp. gerührt, in 1,2 l Wasser gegossen und zur Reinigung mit *Et*₂O gewaschen. Die saure, wäßrige Lösung wurde mit konz. NH₃ auf *pH* 9 gestellt, die so freigesetzte Base in *Et*₂O aufgenommen, über Na₂SO₄ (Aktivkohle) getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft: 18,9 g (67,3%) gelbes, weitgehend reines Öl. Eine kleine Menge wurde bei 0,02 Torr (Luftbadtemp. 100°) destilliert: hellgelbes, chromatographisch reines Öl. C₁₄H₁₉NS (233,38). Ber.: C 72,05, H 8,21, N 6,00; Gef.: C 72,45, H 8,39, N 6,01. ¹H-NMR (CCl₄): δ (ppm) = 1,4–1,7 (m, 4 H), 1,7–2,0 (m, 6 H), 2,3–3,4 (m, 6 H), 6,8–7,3 (m, 3 H).

2-Benzyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-1-(3-thenyl)-isochinolin (4)

In einer Lösung von 18,9 g (81 mmol) **3** und 16,6 g (97 mmol) Benzylbromid in 200 ml absol. Benzol wurden 23 g wasserfreies K₂CO₃ und 0,1 g KI suspendiert. Dieses Reaktionsgemisch wurde 15 h bei der Siedetemperatur des Lösungsmittels unter Rückfluß gerührt. Nach dem Abkühlen wurde der Feststoff in Wasser gelöst, die benzolische Phase abgetrennt und mit H₂O gewaschen. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ (Aktivkohle) wurde das Lösungsmittel und überschüssiges Benzylbromid im Vak. abgedampft: 21,3 g (81,3%) dunkelgelbes Öl. Eine kleine Menge wurde bei 0,01 Torr (Luftbadtemp. 135–145°) destilliert: hellgelbes, chromatographisch reines Öl. C₂₁H₂₅NS (323,50). Ber.: C 77,97, H 7,79, N 4,33; Gef.: C 77,52, H 7,84, N 4,55. ¹H-NMR (CCl₄): δ (ppm) = 1,4–1,7 (m, 4 H), 1,7–2,1 (m, 6 H), 2,1–3,3 (m, 5 H), AB-System: δ_A = 3,6, δ_B = 3,75, J_{AB} = 16,7 Hz, 6,8–7,3 (m, 3 H), 7,2 (s, 5 H).

12-Benzyl-5,5 a,6,7,8,9-hexahydro-5,9 a-iminoethano-4H-naphtho[1,2-b]thiophen (5)

21,1 g (65,2 mmol) **4** wurden mit 400 ml 48% HBr 3 h unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Nach dem Einengen der Reaktionslösung auf ca. 250 ml wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, auf etwa 800 ml Eiswasser gegossen, mit konz. NH₃ auf *pH* 9 gestellt und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Das nach Trocknen über Na₂SO₄ (Aktivkohle) und Entfernen des Lösungsmittels gewonnene Rohprodukt wurde bei 0,05 Torr (Luftbadtemp. 160–190°) destilliert: 11,8 g (55,9%) hellgelbes, sehr zähes Öl. C₂₁H₂₅NS (323,50). Ber.: C 77,97, H 7,79, N 4,33; Gef.: C 78,51, H 7,84, N 4,36. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0,9–3,3 (m, 16 H), 3,62 (s, 2 H), 6,7–7,4 (m, 7 H).

5,5 a, 6,7,8,9-Hexahydro-5,9 a-iminoethano-4H-naphtho[1,2-b]thiophen (6)

Eine Lösung von 5,0 g (15,5 mmol) **5** in 60 ml absol. Benzol wurde innerhalb von 30 min unter Rühren bei 70° zu 5,0 g (46 mmol) ClCOO*Et* in 30 ml absol. Benzol getropft und weitere 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vak. wurde das zurückbleibende gelbe Öl in 7 ml *EtOH* gelöst, mit 6,0 g pulverisiertem KOH versetzt und 5 h bei 120° gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch auf Wasser geleert, mit Benzol extrahiert und nach dem Trocknen der organischen Phase über Na₂SO₄ eingedampft. Nach

Reinigung dieses Rohproduktes durch Säulenchromatographie (60 cm lange Säule, gefüllt mit ca. 100 g Kieselgel, Laufmittel Benzol/Ethanol 1 : 1) konnten 2,5 g (69,3%) hellgelbes, chromatographisch reines Öl erhalten werden. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 0,9—2,1 (m, 11 H), 2,3—3,2 (m, 6 H), AB-System: $\delta_A = 6,75$, $\delta_B = 7,08$, $J_{AB} = 5,9$ Hz.

1,2,3,4,5,6,12,12 a-Octahydro-8H-benzo[a]thieno[2,3-g]cholinizin (7)

6,76 g (29,0 mmol) **3** wurden unter Kühlung in 5,5 g 85% HCOOH gelöst, mit 4,6 g 35% Formalinlösung versetzt und 2 h bei Siedehitze gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die rote Reaktionslösung auf Eis gegossen, mit konz. NH_3 auf $p\text{H} 9$ gestellt und die freigesetzte Base in Et_2O aufgenommen. Nach dem Trocknen der etherischen Lösung über Na_2SO_4 (Aktivkohle) wurde das Lösungsmittel abgedampft: 6,2 g (87,2%) hellgrünes Öl. Eine kleine Menge wurde bei 0,01 Torr (Luftbadtemperatur 125°) destilliert: farbloses, sehr zähes Öl. $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): δ (ppm) = 1,3—2,1 (m, 10 H), 2,1—3,1 (m, 5 H), 3,2—4,0 (q, 2 H), AB-System: $\delta_A = 6,67$, $\delta_B = 6,96$, $J_{AB} = 7,3$ Hz. Pikrat: gelbe Kristalle aus EtOH , Schmp. 152 — $154,5^\circ$. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$ (474,50). Ber.: C 53,16, H 4,67, N 11,81; Gef.: C 53,11, H 4,69, N 11,59.

2-Formyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-1-(3-thenyl)-isochinolin (8)

5,0 g (0,02 mol) **1** wurden in 25 ml absol. Benzol gelöst und mit 15 g (0,11 mol) P_2O_5 80 min unter Rückfluß erhitzt. Nachdem das Reaktionsgemisch 1 h abgekühlt war, wurde der zusammengebackene Feststoff zerkleinert, auf ca. 40 g Eis gegossen und bis zur vollständigen Lösung heftig gerührt. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt und die benzolische noch zweimal mit 2 n HCl extrahiert. Die vereinigten sauren Extrakte wurden durch Aufkochen mit Aktivkohle gereinigt, danach durch Versetzen mit Ätzkali unter Kühlung alkalisch gestellt und die freigesetzte Base in Benzol aufgenommen. Das nach dem Trocknen über K_2CO_3 und Entfernen des Lösungsmittels zurückbleibende Öl wurde in 16 ml 98% HCOOH und 78 ml HCONH_2 gelöst und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 150 ml Wasser verdünnt und dreimal mit Benzol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 2 n HCl und danach mit Wasser gewaschen, um geringe Mengen nicht umgesetztes Ausgangsprodukt zu entfernen, über Na_2SO_4 (Aktivkohle) getrocknet und eingedampft: 2,2 g (42,0%) gelbes, weitgehend reines Öl.

2-Methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-1-(3-thenyl)-isochinolin (9)

Eine Lösung von 1,9 g (7,27 mmol) **8** in 20 ml absol. Et_2O wurde innerhalb von 30 min bei Raumtemp. und Rühren einer Suspension von 0,28 g (7,27 mmol) LiAlH_4 in 20 ml absol. Et_2O zugegopft. Nach einstündigem Rühren bei Rückflußtemperatur wurde das überschüssige LiAlH_4 durch Zutropfen von Wasser zerstört, der Niederschlag abgesaugt, die etherische Lösung über Na_2SO_4 (Aktivkohle) getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft: 1,57 g (87,5%) hellgelbes, weitgehend reines Öl. Zur weiteren Reinigung wurde bei 0,05 Torr (Luftbadtemp. 100 — 110°) destilliert: 1,4 g chromatographisch reine Flüssigkeit. $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NS}$ (247,41). Ber.: C 72,82, H 8,56, N 5,66; Gef.: C 72,39, H 8,71, N 5,34. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm): 1,3—1,6 (m, 4 H), 1,6—2,0 (m, 6 H), 2,2—3,1 (m, 5 H), 2,3 (s, 3 H), 6,9—7,2 (m, 3 H).

12-Methyl-5,5 a,6,7,8,9-hexahydro-5,9 a-iminoethano-4H-naphtho[1,2—b]thiophen (10)

0,5 g (2,02 mmol) **9** wurden mit 10 ml 85% H_3PO_4 5 h bei 130° gerührt. Nach dem Abkühlen wurde auf Eiswasser gegossen, mit konz. NH_3 auf pH 9 gestellt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Das nach Trocknen über Na_2SO_4 (Aktivkohle) und Entfernen des Lösungsmittels gewonnene Rohprodukt wurde bei 0,05 Torr (Luftbadtemp. 105—110°) destilliert: 0,27 g (54,2%) gelbliches, weitgehend reines Öl. 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 0,9—3,3 (m, 16 H), 2,35 (s, 3 H), AB-System: $\delta_A = 6,85$, $\delta_B = 7,06$, $J_{AB} = 5,9$ Hz. Pikrat: gelbe Kristalle aus Ethanol/Aceton 6:1, Schmp. 160—185° (Zers.). $C_{21}H_{24}N_4O_7S$ (476,51). Ber.: C 52,93, H 5,07, N 11,77; Gef.: C 52,77, H 5,12, N 11,63.

1,2,3,4,5,6,12,12 a-Octahydro-8H-benzo[a]thieno[3,2—g]chinolizin (12)

2,0 g (8,57 mmol) **11** und 7 ml 35% Formalinlösung wurden 4 h bei 90° gerührt. Dieser zweiphasigen Reaktionslösung wurden in der Hitze 2 ml CF_3COOH zugegeben und eine weitere Stunde bei 70° gerührt. Nach dem Abkühlen wurde auf Eis gegossen, mit konz. NH_3 auf pH 9 gestellt und die freigesetzte Base in Et_2O aufgenommen. Nach dem Trocknen der etherischen Lösung über Na_2SO_4 (Aktivkohle) wurde das Lösungsmittel abgedampft: 1,46 g (69,4%) gelbes, chromatographisch reines Öl. 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,2—2,1 (m, 10 H), 2,1—4,0 (m, 7 H), AB-System: $\delta_A = 6,65$, $\delta_B = 6,97$, $J_{AB} = 6,6$ Hz. Pikrat: gelbe Krist. aus Ethanol/Aceton, Schmp. 171—176°. $C_{21}H_{22}N_4O_7S$ (474,50). Ber.: C 53,16, H 4,67, N 11,81; Gef.: C 53,11, H 4,56, N 11,77.

N-[2-(Cyclohexen-1-yl)-ethyl]-2,5-dimethyl-thiophen-3-essigsäureamid (13)

In einer Lösung von 4,2 g (33,5 mmol) 2-(Cyclohexen-1-yl)-ethylamin in 20 ml absol. Benzol wurden 9,2 g wasserfreies K_2CO_3 suspendiert. Unter starkem Rühren und Kühlen wurde eine Lösung von 6,25 g (33 mmol) 2,5-Dimethylthiophen-3-essigsäurechlorid⁵ in 10 ml absol. Benzol so langsam zugetropft, daß die Temperatur nicht über +10° stieg; anschließend wurde noch 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde durch Zugabe von Wasser gelöst, die organische Phase nacheinander mit 2 n HCl, ges. $NaHCO_3$ -Lösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 (Aktivkohle) getrocknet und das Lösungsmittel im Vak. abgedampft: 8,7 g (94,7%) bräunliches Öl, das beim Abkühlen kristallisierte; farblose, feine Nadeln aus Cyclohexan, Schmp. 77—80°. $C_{16}H_{23}NOS$ (277,43). Ber.: C 69,27, H 8,36, N 5,05; Gef.: C 69,09, H 8,42, N 4,81. 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,3—1,6 (m, 4 H), 1,6—2,2 (m, 6 H), 2,27 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 3,1—3,5 (m, 2 H), 3,37 (s, 2 H), 5,1—5,7 (m, 2 H), 6,45 (s, 1 H).

1-(2,5-Dimethyl-3-thenyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (14)

8,2 g (29,6 mmol) **13** wurden in 40 ml absol. Benzol gelöst und mit 22,1 g (0,156 mol) P_2O_5 90 min unter Rückfluß erhitzt. Nachdem das Reaktionsgemisch 1 h abgekühlt war, wurde der zusammengebackene Feststoff zerkleinert, auf ca. 50 g Eis gegossen und bis zur vollständigen Lösung heftig gerührt. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt und die benzolische noch dreimal mit kleinen Portionen 2 n HCl extrahiert. Die vereinigten sauren Phasen wurden mit 280 ml $EtOH$ verdünnt und danach langsam unter starkem Rühren und Kühlen mit Eis/Kochsalz mit einer Lösung von 13,3 g $NaBH_4$ in 30 ml Wasser so versetzt, daß die Temperatur nicht über +3° stieg. Nach beendeter Zugabe wurde noch 1 h bei Raumtemperatur gerührt, auf 500 ml Wasser gegossen und zur Reinigung mit

*Et*₂O gewaschen. Die saure, wäßrige Lösung wurde mit konz. NH₃ auf *pH* 9 gestellt, die so freigesetzte Base in *Et*₂O aufgenommen, über Na₂SO₄ (Aktivkohle) getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft: 4,9 g (63,4%) hellgelbes, weitgehend reines Öl. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,4—1,8 (m, 4 H), 1,8—2,2 (m, 6 H), 2,3—3,4 (m, 5 H), 2,3 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 6,45 (s, 1 H). 3,5-Dinitro-benzamid: gelbe Kristalle aus MeOH, Schmp. 137—140°. C₂₃H₂₅N₃O₅S (455,54). Ber.: C 60,64, H 5,53, N 9,22; Gef.: C 60,53, H 5,62, N 9,14.

2-Benzyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-1-(2,5-dimethyl-3-thenyl)-isochinolin (15)

In einer Lösung von 4,6 g (17,6 mmol) **14** und 3,3 g (19,3 mmol) Benzylbromid in 50 ml absol. Benzol wurden 5,2 g wasserfreies K₂CO₃ und 0,1 g KI suspendiert. Dieses Reaktionsgemisch wurde 15 h bei der Siedetemperatur des Lösungsmittels gerührt. Nach dem Abkühlen wurde der Feststoff in Wasser gelöst, die benzolische Phase abgetrennt und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ (Aktivkohle) wurde das Lösungsmittel und überschüssiges Benzylbromid im Vak. abgedampft: 6,0 g (97,0%) gelbes, weitgehend reines Öl. Eine kleine Menge wurde bei 0,08 Torr (Luftbadtemp. 165—175°) destilliert: hellgelbes, sehr zähes Öl. C₂₃H₂₉NS (351,56). Ber.: C 78,58, H 8,31, N 3,98; Gef.: C 78,42, H 8,62, N 3,92. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,5—1,8 (m, 4 H), 1,8—2,2 (m, 6 H), 2,2—3,4 (m, 5 H), 2,2 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 3,62 (s, 2 H), 6,35 (s, 1 H), 6,9—7,4 (m, 5 H).

12-Benzyl-1,3-dimethyl-5,5 a,6,7,8,9-hexahydro-5,9 a-iminoethano-4H-naphtho[1,2-c]thiophen (16)

5,0 g (14,2 mmol) **15** wurden mit 120 ml 48% HBr 16 h unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde auf ca. 200 ml Eiswasser gegossen, mit konz. NH₃ auf *pH* 9 gestellt und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Das nach Trocknen der Lösung über Na₂SO₄ (Aktivkohle) und nach Entfernen des Lösungsmittels gewonnene Rohprodukt wurde bei 0,05 Torr (Luftbadtemp. 165—170°) destilliert: 2,66 g (53,1%) gelbes, weitgehend reines, zähes Öl. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0,8—3,1 (m, 16 H), 2,23 (s, 3 H), 2,3 (s, 3 H), AB-System: δ_A = 3,58, δ_B = 3,66, J_{AB} = 16,6 Hz, 7,28 ppm (s, 5 H). Pikrat: gelbe Kristalle aus EtOH, Schmp. 183—194° (Zers. ab 175°). C₂₉H₃₂N₄O₇S (580,67). Ber.: C 59,99, H 5,55, N 9,65; Gef.: C 60,18, H 5,44, N 9,46.

1,3,12-Trimethyl-5,5 a,6,7,8,9-hexahydro-5,9 a-iminoethano-4H-naphtho[1,2-c]thiophen (17)

0,63 g (1,79 mmol) **16** und 4,85 g (34,2 mmol) CH₃I wurden in 3 ml absol. Benzol gelöst und 60 h in einem fest verschlossenen Kolben bei 45° gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch zur Trockene eingedampft und der Rückstand nach Versetzen mit 3,2 mol 20% NaOH und 1,8 ml Thiophenol 5 h bei 90° gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung auf Wasser gegossen und mit Benzol extrahiert. Die benzolische Phase wurde mehrere Male mit 2 n HCl ausgeschüttelt, diese sauren Extrakte mit konz. NH₃ auf *pH* 9 gestellt und die freigesetzte Base in Benzol aufgenommen. Nach dem Trocknen der organischen Lösung über Na₂SO₄ (Aktivkohle) wurde das Lösungsmittel im Vak. abgedampft: 0,31 g (62,8%) hellgelbes, chromatographisch reines Öl. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0,9—1,9 (m, 11 H), 1,9—3,1 (m, 5 H), 2,2 (s, 3 H), 2,3 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H). Pikrat: gelblich-grüne Kristalle aus EtOH, Schmp. 185—193° (Zers. ab 170°). C₂₃H₂₈N₄O₇S (504,57). Ber.: C 54,75, H 5,59, N 11,10; Gef.: C 54,54, H 5,49, N 10,92.

1,3-Dimethyl-5,5 a,6,7,8,9-hexahydro-5,9 a-iminoethano-4H-naphtho[1,2-c]thiophen (18)

Eine Lösung von 0,73 g (2,08 mmol) **16** in 9 ml absol. Benzol wurde innerhalb von 30 min unter Rühren bei 70° zu 0,68 g (6,26 mmol) ClCOOEt in 5 ml absol. Benzol getropft und weitere 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vak. wurde das zurückbleibende gelbe Öl in 1,1 ml EtOH gelöst, mit 0,9 g pulverisiertem KOH versetzt und 5 h bei 120° gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch auf Wasser geleert, mit Benzol extrahiert und nach dem Trocknen der organischen Phase über Na₂SO₄ eingedampft. Nach Reinigung des Rohproduktes durch Säulenchromatographie (12 cm lange Säule, gefüllt mit ca. 10 g Kieselgel, Laufmittel Benzol/EtOH 1:1) konnten 0,37 g (68,2%) gelbliches, chromatographisch reines Öl erhalten werden. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0,9—1,9 (m, 11 H), 2,0 (s, 1 H), 2,2—3,3 (m, 5 H), 2,2 (s, 3 H), 2,3 (s, 3 H). Pikrat: gelbe Kristalle aus Ethanol, Schmp. 227—239° (Zers.). C₂₂H₂₆N₄O₇S (490,54). Ber.: C 53,87, H 5,34, N 11,42; Gef.: C 53,83, H 5,33, N 11,31.

Literatur

- ¹ Sauter F., Stanetty P., Hetzl E., Fuhrmann F., J. Heterocycl. Chem. **20**, 1477 (1983).
- ² Schnider O., Hellerbach J., Helv. Chim. Acta **32**, 1437 (1950).
- ³ Jeganathan S., Srinivasan M., Phosphorus Sulfur **11**, 125 (1981).
- ⁴ Cagniant P., Bull. Soc. Chim. France **1949**, 847.
- ⁵ Cagniant P., Merle G., Cagniant D., Bull. Soc. Chim. France **1970**, 302.