

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. MILRATH, *Mh. Chem.* 29, 929 (1908).
 [2] R. STOLLÉ, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 57, 1063 (1924).
 [3] R. STOLLÉ, N. NIELAND & M. MERKLE, *J. prakt. Chem.* [2] 116, 196 (1927).
 [4] E. FISCHER & R. BLOCHMANN, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 35, 2315 (1902).
 [5] H. AROLD, *J. prakt. Chem.* [4] 23, 329 (1964).
 [6] R. JANSSEN, in «*Advances in Molecular Spectroscopy*», Pergamon Press, London 1962, S. 820.
 [7] *Org. Synth.*, Vol. 3, 475 (1955).
 [8] D. G. O'SULLIVAN, *J. chem. Soc.* 1960, 3278.
 [9] A. ALBERT, R. GOLDACRE & J. PHILLIPS, *J. chem. Soc.* 1948, 2240.
 [10] G. HELLER & P. JACOBSON, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 54, 1107 (1921).
 [11] J. MEISENHEIMER & A. DIEDRICH, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 57, 1715 (1924).

220. Welkstoffe und Antibiotika

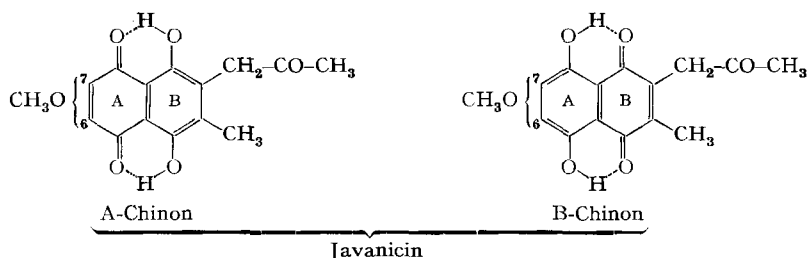
30. Mitteilung [1]²⁾

Ausgangsprodukte zur Totalsynthese des Javanicins

von E. Hardegger, K. Steiner, E. Widmer, H. Corrodi,
 Th. Schmidt, H. P. Knoepfel, W. Rieder, H. J. Meyer, F. Kugler und H. Gempeler

(4. IX. 64)

Das antibiotisch wirksame, phytopathogene Javanicin ist ein aus Kulturfiltraten von *Fusarium javanicum* [2] und neuerdings²⁾ in unserem Laboratorium auch in geringer Menge aus *Fusarium Martii* APP. et WR. var. *pisi* F. R. JONES ETH M808 isoliertes Naphtopurpurin-Derivat der Bruttoformel $C_{15}H_{14}O_6$. Javanicin scheint mit dem von WEISS & NORD [3] aus *Fusarium Martii* D₂ Purple gewonnenen Solanion identisch zu sein.



In der Konstitution des Javanicins ist die Stellung der im Ring A haftenden Methoxygruppe an C-6 oder C-7 noch ungewiss [4]; ebenso gibt es bisher keine begründeten Aussagen, ob das chinoides System des Javanicins eher als A-Chinon oder als B-Chinon zu formulieren ist.

Wir beabsichtigten diese strittigen Fragen mit der eindeutigen Totalsynthese des Javanicins und mittels spektroskopischen Untersuchungen an Javanicin und verwandten Verbindungen bekannter Konstitution aufzuklären.

¹⁾ Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 2016.

²⁾ Unveröffentlicht.

Die Synthese sollte von einem dem Ring A des Javanicins entsprechenden Benzol-Derivat zu einem als Zwischenprodukt für den weiteren Aufbau geeigneten Naphtalin- oder Tetralin-Derivat führen. Alle im folgenden beschriebenen Umsetzungen gehen von Vanillin (1) bzw. Methoxyhydrochinon (2) und 1,2,4-Trimethoxybenzol (2c) oder von *o*-Vanillin (36) bzw. Hydroxy-*o*-vanillin 36b als Basis für den Ring A des Javanicins aus. Es war im voraus klar, dass zur Durchführung verschiedener Aufbaureaktionen die Hydroxyle im Ring A vorübergehend geschützt werden mussten. Als Schutzgruppen kamen in erster Linie Acetyl- oder Benzyl-Reste, evtl. auch die Verätherung zu Methoxylen in Frage.

Umsetzungen nach Formelschema I. An dem aus Vanillin 1 durch Oxydation mit alkalischem Wasserstoffperoxid leicht zugänglichen Methoxyhydrochinon (2) wurde die Einführung von Substituenten durch FRIES'sche Verschiebung an den Estern 2a, b und durch FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion mit dem Trimethyläther 2c untersucht. Die Umsetzungen verliefen einheitlich mit guten Ausbeuten und führten zu Reaktionsprodukten vom Typus 3, 4, 5, 6 in denen der neu eingeführte Substituent ausschliesslich in *o*, *m*, *p* zu den bereits vorhandenen Sauerstoff-Funktionen angeordnet ist.

Die Trimethoxyphenone 3b [5] [6], 5b³⁾, 6d [8] und das Asaronsäureamid (4)⁴⁾ konnten nach FRIEDEL-CRAFTS aus 1,2,4-Trimethoxybenzol (2c) hergestellt werden. Die in einer Reaktion durchgeführte FRIES'sche Verschiebung und Verseifung gab aus den diacylierten Methoxyhydrochinonen 2a, b die Methoxy-dihydroxy-phenone⁵⁾ 5 und 6, aus denen mit Dimethylsulfat und Alkali ebenfalls wieder die Trimethoxyphenone 5b, 6d zugänglich waren⁶⁾. Benzylierung der Methoxy-dihydroxy-phenone 3, 5, 6 mit Benzylchlorid und Pottasche in Aceton führte zu den Dibenzyläthern 3a, 5a, 6b, während beispielsweise aus dem Propiophenon (6) unter energischeren Bedingungen (Benzylchlorid und Natriumäthylat) ein Gemisch von viel Monobenzyläther 6c und wenig Dibenzyläther 6b entstand, wohl infolge unbeabsichtigter alkalischer Verseifung des vinylogenen Benzylesters OR' bei der Aufarbeitung. Der Monobenzyläther zeigt in Übereinstimmung mit der Struktur 6c im IR kein Carbonyl und im NMR das chelierte Hydroxyl als scharfes Signal im Offset.

Die Konstitution der Asaronsäure (4a)⁷⁾ war bekannt [12], ebenso jene des Trimethoxyacetophenons 3b, welches schon von BARGELLINI [6] mit Kaliumpermanganat zu Asaronsäure (4a) abgebaut worden war. Da wir diese Oxydation nicht reproduzieren konnten, wird im experimentellen Teil der Abbau von 3b zu 4 mit Bromlauge beschrieben. Die Konstitution des Trimethoxypropiophenons 6d ist infolge Identität mit dem sog. «Ketoasaron» [13] [14] ebenso wie jene des zugehörigen Isonitroso-ketons 10 [14] gesichert. Die Struktur der Verbindungen vom Typus 5 ergab sich auf Grund der Umwandlung nach WILLGERODT in die bekannte

³⁾ Auf anderem Weg hergestellt von ASTILL *et al.* [7].

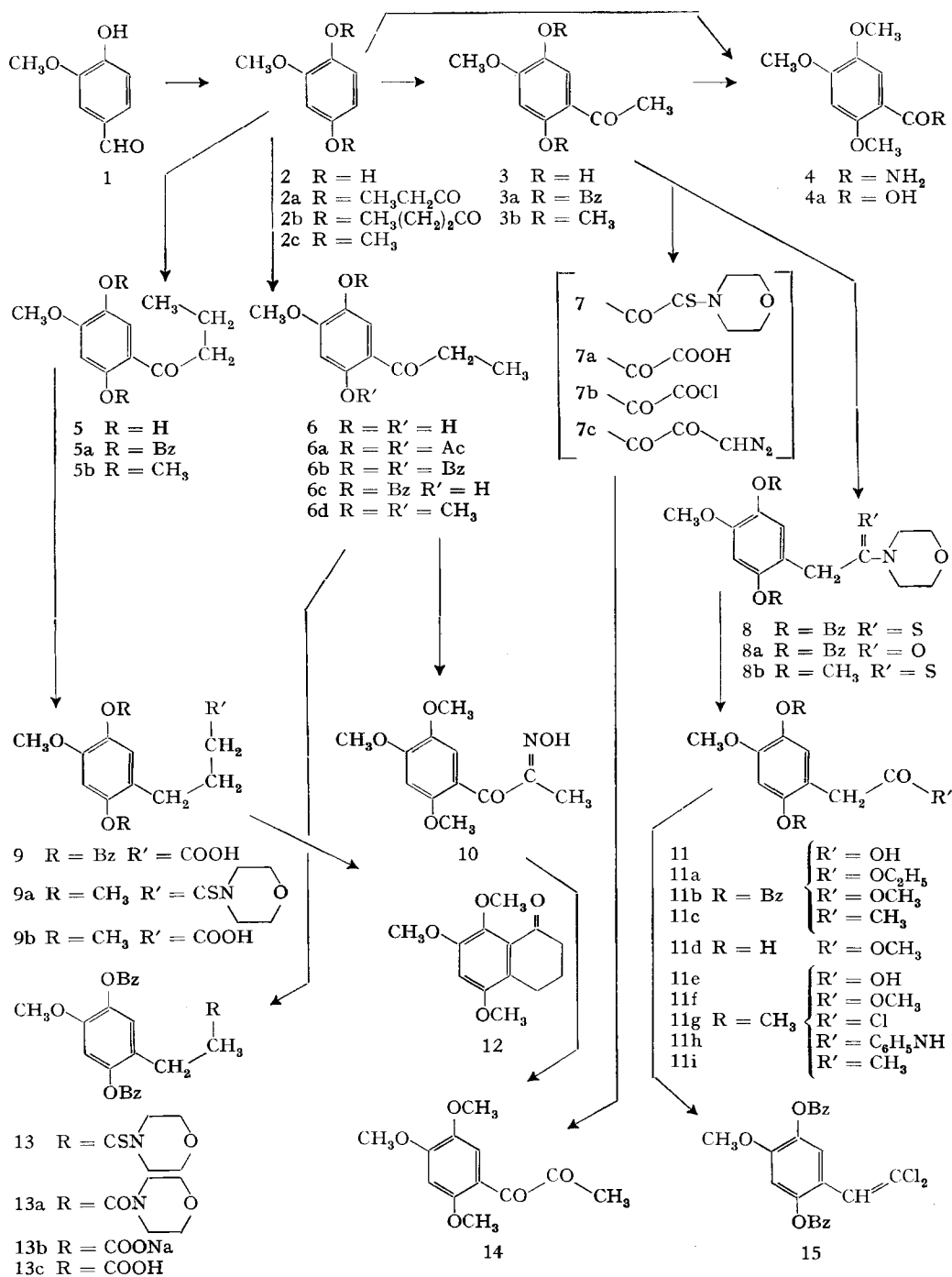
⁴⁾ Auf anderem Weg hergestellt von HARASZTI [9].

⁵⁾ 2,5-Dihydroxy-4-methoxyacetophenon (3) wurde schon von MAUTHNER [10] auf gleiche Weise hergestellt.

⁶⁾ 2,4,5-Trimethoxyacetophenon (3b) wurde schon von MAUTHNER [10] auf gleiche Weise hergestellt.

⁷⁾ Zu Vergleichszwecken nach LUFF *et al.* [11] hergestellt.

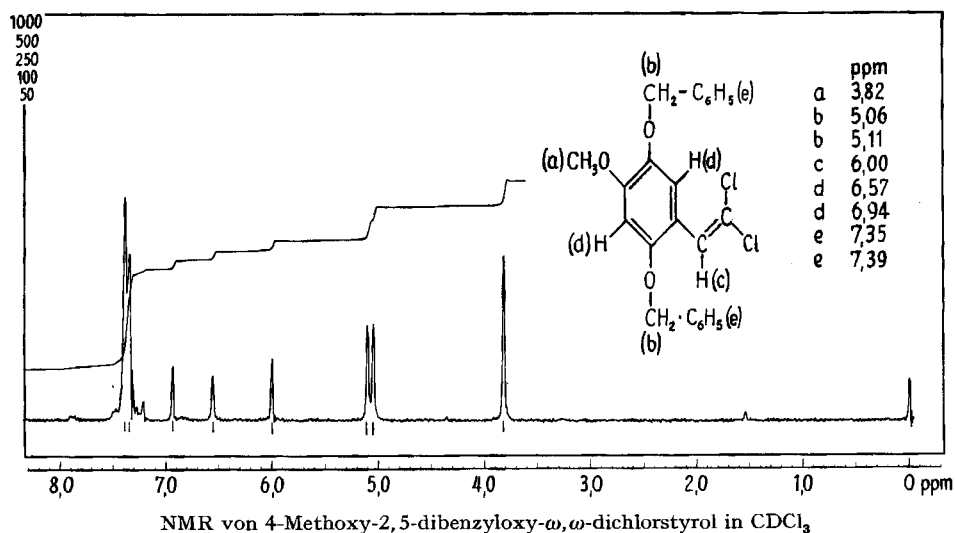
Formelschema I



γ -(2,4,5-Trimethoxyphenyl)-buttersäure (9b) und des daraus zugänglichen 5,7,8-Trimethoxytetralons 12 [15].

Erwartungsgemäss führte die Anwendung der WILLGERODT-Reaktion in der Ausführungsform nach DANN *et al.* [16] aus dem Propiophenondibenzyläther 6b, dem Acetophenondibenzyläther 3a und dem Trimethoxyacetophenon 3b über die als Zwischenprodukte isolierten Morpholide 13, 13a bzw. 8, 8a und 8b zu den entsprechend verätherten Carbonsäuren 13c, 11 und 11e⁸⁾.

Überraschend verliefen Versuche zur Herstellung der Methylketone 11c und 11i, die aus den Säuren 11 bzw. 11e über die Säurechloride nach ARNDT-EISSERT gewonnen werden sollten. Die Einwirkung von Thionylchlorid auf die Dibenzyläthersäure 11 führte, offenbar über das Schwefligsäureesterchlorid der Enolform des Säurechlorids zum 4-Methoxy-2,5-dibenzoyloxy- ω,ω -dichlorstyrol, dessen Konstitution sich aus Molekulargewicht, Verbrennungswerten und NMR eindeutig ergibt.



Die Umsetzung von roher Trimethoxysäure 11e mit Thionylchlorid gab nach Einwirkung von Diazomethan und Jodwasserstoffsäure ohne Isolierung eines Zwischenprodukts neben viel Harz unerwarteterweise wenig krist. Trimethoxybenzoyl-methylketon 14. Das Diketon 14 war identisch mit einem aus dem Isonitrosoketon 10 hergestellten Präparat. Dieses merkwürdige Ergebnis ist wohl nur erklärlich, wenn in Analogie zu bekannten Beispielen [16] angenommen wird, dass bei der WILLGERODT-Reaktion mit dem Trimethoxyacetophenon 3b neben dem Hauptprodukt, dem Trimethoxyphenylthioessigsäuremorpholid 8b etwas α -Ketothiosäuremorpholid 7 entstanden ist. Für die rohe Trimethoxyphenylessigsäure 11e ist somit als Verunreinigung etwas Trimethoxyphenylglyoxylsäure 7a anzunehmen, welche über das Säurechlorid 7b und das Diazoketon 7c mit Jodwasserstoff zum Diketon 14 reduziert wurde. Das Hauptprodukt, die Trimethoxyphenylessigsäure 11e, scheint über ein dem Dichlor-

⁸⁾ Eine andere Herstellungsweise von 11e beschrieben SMITH *et al.* [17].

styrol 15 entsprechendes Trimethoxydichlorstyrol und dessen anschliessende Polymerisation zu den nicht identifizierbaren Harzen geführt zu haben.

Die unseres Wissens hier erstmals beobachtete Umwandlung einer Arylessigsäure mit Thionylchlorid in ein ω,ω -Dichlorstyrol ist wohl der Grund für die oft mangelhaften Ausbeuten bei der Herstellung von Arylessigsäurechloriden. In unseren Beispielen lassen sich dennoch unter etwas mildereren Reaktionsbedingungen sowohl mit Thionylchlorid, wie mit Oxalylchlorid aus den Säuren 11 und 11e die Säurechloride und daraus entweder über das Diazoketon (vgl. dazu [18]) oder mit Dimethylcadmium die Methylketone 11c und 11i gewinnen, doch erschienen diese Ketone infolge ihrer ziemlich schwierigen Zugänglichkeit für weitere Aufbauversuche wenig geeignet.

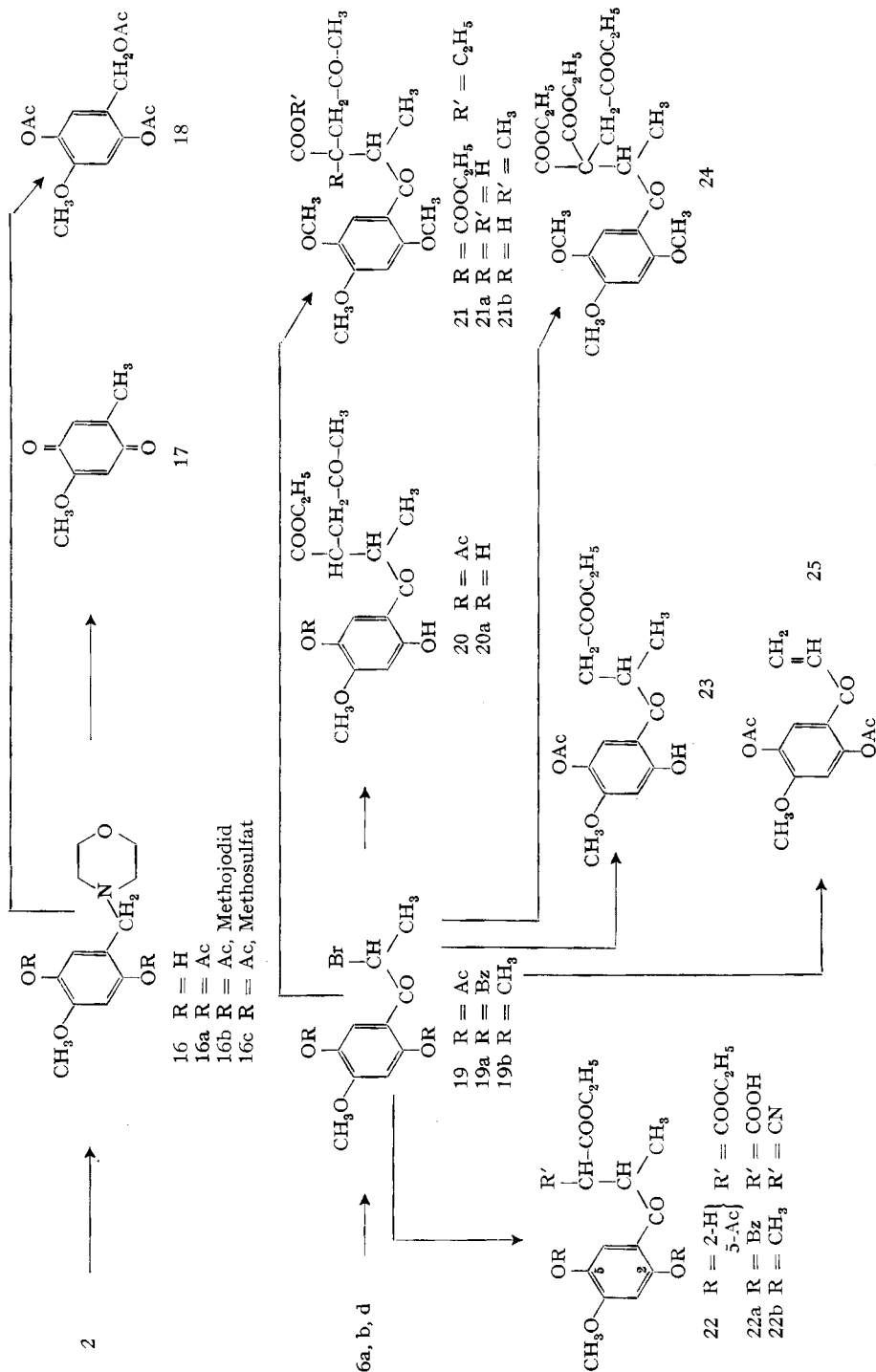
Umsetzungen nach Formelschema II. Die Konstitution der aus Methoxyhydrochinon, Formaldehyd und Morpholin gewonnenen MANNICH-Base 16 folgte aus der Umwandlung in das bekannte 4-Methoxytoluchinon (17). Die MANNICH-Base 16 gab je nach den Reaktionsbedingungen mit Acetanhydrid das Diacetat 16a bzw. Di-O-acetyl-methoxy-acetoxymethyl-hydrochinon 18⁹⁾. Die Verbindungen 16a, b, c wären für den Aufbau von Zwischenprodukten der Synthese des Javanicins brauchbar, obwohl sie später aus äusseren Gründen keine Verwendung fanden.

Die Propiophenone 6a, b, d wurden mit Bromsuccinimid bzw. mit Brom in die α -Bromketone 19, 19a, 19b umgewandelt. Das Diacetoxylbromketon 19 gab mit Natriumacetylmalonsäure-diäthylester [20] unter Verseifung und Decarboxylierung die beiden Diketocarbonsäureester 20 und 20a. Dass im Monoacetat 20 das phenolische Hydroxyl dem Carbonyl der Seitenkette benachbart ist, folgt aus der scharfen Bande des chelierten Hydroxyls im NMR. Die Verbindungen 20 und 20a enthalten, ebenso wie die aus dem Bromketon 19b in gleicher Weise hergestellten Trimethoxy-Derivate 21, 21a und 21b, bereits sämtliche C-Atome und Sauerstoff-Funktionen des Javanicins. Versuche, das Bromketon 19b mit Acetylmalonsäure-dibenzylester umzusetzen (Herstellung vgl. exper. Teil) verliefen erfolglos. Da Cyclisierungsversuche mit den Verbindungen von Typus 20 und 21 nicht zu Javanicin-Derivaten führten, versuchten wir aus den Bromketonen der Reihe 19 mit Malon-, bzw. Cyanessigester und mit Äthantricarbonsäureester zu einfacher gebauten β -Aroylbuttersäure-Derivaten zu gelangen, in denen nach Cyclisierung der noch fehlende Acetylrest eingeführt bzw. angebaut werden sollte. In diesem Zusammenhang sind der aus dem Diacetoxylbromketon 19 mit Malonester erhaltene, zu 20 analog gebaute Monoacetoxymalonester 22, ein als Methoxydiacetoxylphenyl-vinylketon 25 formuliertes Nebenprodukt sowie die aus 19, 19a und 19b mit Cyanessigester zugänglichen β -Aroyl-buttersäureester 22a, b und 23 von Interesse. Von den erwähnten Verbindungen war für präparative Zwecke einzig der Cyanester 22b in guter Ausbeute zugänglich. Weitere Aufbauversuche wurden zugunsten von Formelschema III zurückgestellt.

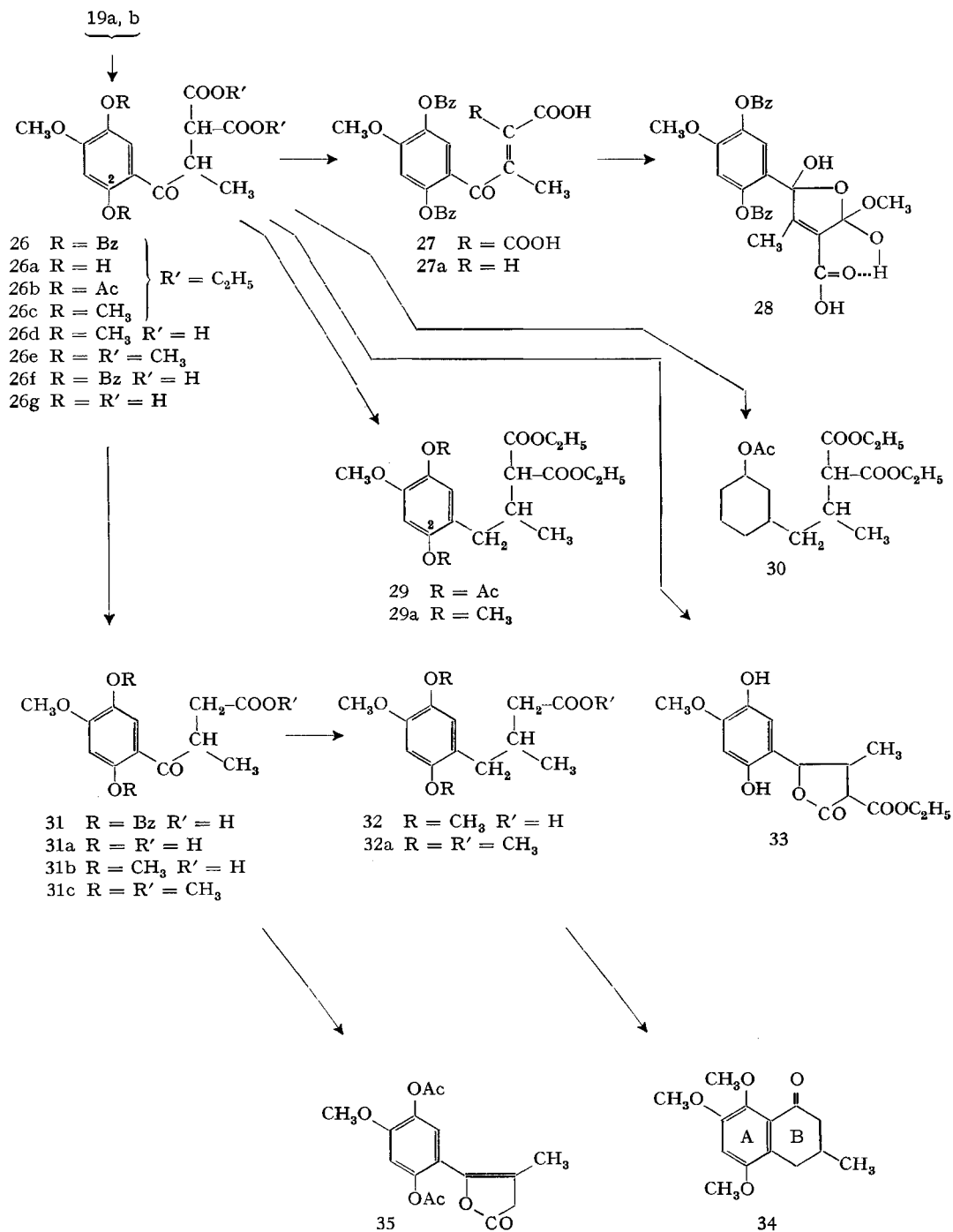
Umsetzungen nach dem Formelschema III. Nach Schema III wurde zunächst eine präparativ ergiebige Variante der Malonestersynthese mit den Brompropiophenonen 19a, b ausgeführt, die unter Verwendung von Tetrahydrofuran als Lösungsmittel [21], wie bei der erfolgreichen Synthese des Cyanesters 22b (Schema II), den Dibenzyl-

⁹⁾ Für eine analoge Reaktion vgl. BRUSON *et al.* [19].

Formelschema II



Formelschema III

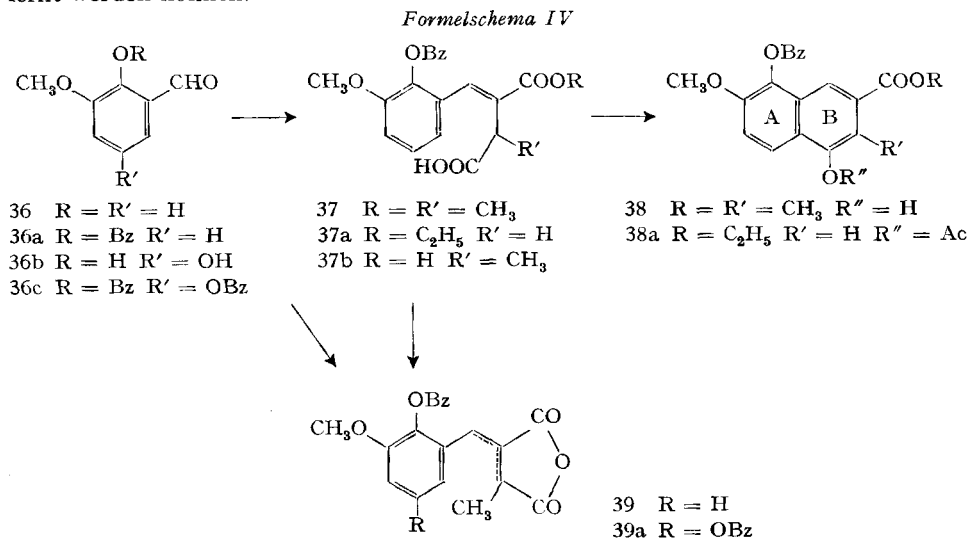


äther-diester 26 und den Trimethyläther 26c in fast quantitativer Ausbeute lieferte. Bei der alkalischen Verseifung der Diäthylester 26 und 26c zu den Dicarbonsäuren 26f und 26d wurde als Nebenprodukt offenbar durch Oxydation mit Luftsauerstoff die α,β -ungesättigte gelbliche Dicarbonsäure 27 erhalten, die aus der gesättigten Dicarbonsäure 26f auch durch Dehydrierung mit Brom zugänglich war. Mit Kaliumacetat in Methanol entstand aus der Dicarbonsäure 27 ein Halbestherhydrat, welchem die Formel 28 zugeschrieben wurde, da das Präparat im IR keine Carbonylbande zeigt. Da Versuche zur Cyclisierung der Crotonsäure 27 analog der Anthrachinon-synthese aus *o*-Benzoylbenzoesäure unerwarteterweise erfolglos verliefen, entschlossen wir uns, das Ketoncarbonyl von Verbindungen der Reihe 26, bzw. der daraus abgeleiteten Reihe 31 in eine Methylengruppe umzuwandeln, dann zunächst Tetralone herzustellen und in diesen vor, während oder nach Anbau der Acetonylseitenkette den eliminierten Carbonylsauerstoff wieder einzuführen. Während die bisher noch nicht erwähnten Derivate der Reihe 26 und die Herstellung von 31, 31a, 31b¹⁰⁾ und 31c nach üblichen Methoden erfolgte und keinen Kommentar erfordert, bereitete die oben erwähnte Eliminierung des Carbonylsauerstoffs erhebliche Schwierigkeiten. So führte beispielsweise die kat. Hydrierung des Diacetoxydiäthylesters 26b in Eisessig unter Zusatz von etwas Perchlorsäure nur in ca. 8-proz. Ausbeute zur Diacetoxybuttersäure 29, während unter energischeren Reduktionsbedingungen ohne Perchlorsäure unter weitergehender Hydrierung und Hydrogenolyse als einziges Reduktionsprodukt offenbar das Acetoxycyclohexan-Derivat 30 gefasst werden konnte. Auch das aus dem Dihydroxydiäthylester 26a mit Natriumborhydrid erhältliche Dihydroxylacton 33 war ebenso wie das aus der Dihydroxymonocarbonsäure 31a mit Acetanhydrid bereitete Diacetoxy-enollacton 35 für die Hydrierung ungeeignet. Schliesslich fanden wir, dass – im Gegensatz zu den Hydrochinonen und ihren Diacetaten – die Methyläther sehr leicht, rasch und fast quantitativ in Eisessig-Perchlorsäure in Gegenwart von Palladium in die gesuchten Desoxomethyläther 29a, bzw. 32 [23] umgewandelt wurden. Cyclisierung der β -(2,4,5-Trimethoxybenzyl)-buttersäure (32) mit Polyphosphorsäure gab das schon bekannte, auf anderem Wege [23] hergestellte 3-Methyl-5,7,8-trimethoxy-1-tetralon (34).

Umsetzungen nach Formelschema IV. Im Schema IV sind einige Umsetzungen zusammengestellt, die ausgehend von *o*-Vanillin (36) zu bicyclischen Zwischenprodukten der Javanicinsynthese führen sollten. Die ungesättigte Dicarbonester-säure 37 wurde aus *o*-Vanillinbenzyläther 36a [24] und Methylbernsteinsäureester ([22]; bei FLUKA AG käuflich) mittels STOBBE-Kondensation gewonnen. Die Ester-säure 37 gab bei der Verseifung das stabile Anhydrid 39 und bei der Einwirkung von Acetanhydrid-Natriumacetat das Naphtalin-Derivat 38, welches sich durch den Mindergehalt von je 1 Sauerstoff-Funktion im Ring A und B vom Naphtopurpurin-gerüst des Javanicins unterscheidet. Wir versuchten in der Folge den Dibenzyläther 36c des aus *o*-Vanillin zugänglichen 2,5-Dihydroxy-3-methoxy-benzaldehyds (36b) [25] in gleicher Weise mit Methylbernsteinsäureester umzusetzen und zu einem zwei Benzyloxygruppen im Ring A enthaltenden Naphtalin-Derivat zu cyclisieren. Die Reaktion führte aber nur zu dem nicht cyclisierbaren Dicarbonsäureanhydrid 39a, weshalb auf weitere Versuche in der *o*-Vanillin-Reihe verzichtet wurde.

¹⁰⁾ Kann auch als Nebenprodukt bei der Umsetzung von 1,2,4-Trimethoxybenzol (2c) mit Methylbernsteinsäureanhydrid (hergestellt nach [22]) und AlCl_3 erhalten werden (vgl. dazu [23]).

Die Bilanz unserer Untersuchungen zur Beschaffung geeigneter Ausgangsmaterialien der Javanicinsynthese sieht trotz breiter Grundlagenforschung nicht sehr erfolgversprechend aus. Die Diketocarbonsäure 21a (Schema II), welche sämtliche C-Atome und Sauerstoff-Funktionen des Javanicins in der richtigen Anordnung enthält, konnte bisher nicht cyclisiert werden. Das bekannte Tetralon 34 (Schema III) ist zwar nach unseren Versuchen sehr viel besser zugänglich geworden, doch ist es wegen der fehlenden Sauerstoff-Funktion an C-4 und des Acetylrests im Ring B strukturell noch weit vom Javanicin entfernt. Das Tetralon 34 trägt zudem als Schutzgruppen für die *p*-ständigen Hydroxyle im Ring A zwei Methoxygruppen, und es erscheint in Anbetracht der Säureempfindlichkeit des Javanicins höchst fraglich, ob nach weiterem Aufbau die schützenden Methoxyle selektiv wieder entfernt werden können.



Im Naphthalin-Derivat 38 (Schema IV) bereitet besonders die Einführung der fehlenden Hydroxylgruppe in den Ring A, die voraussichtlich erst nach Hydrogenolyse der Benzyläther-Schutzgruppe, d. h. praktisch als Endstufe der Javanicinsynthese vorgenommen werden könnte, erhebliche Sorgen.

Wir danken dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS (Projekte Nr. 2290 und 2894) und der Firma F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG in Basel für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil¹¹⁾

Umsetzungen nach Formelschema I

Methoxyhydrochinon (2) aus 1. 152 g (1 Mol) Vanillin (1) wurden in 887 ml 1N Natronlauge gelöst und innert 35 Min. mit 7 Portionen von je 153 ml 3,14-proz. Wasserstoffperoxid (1,01 Mol) versetzt, wobei sich die Mischung unter Erwärmung auf ca. 50° dunkel färbte. Nach 2 Std. wurde der Ansatz mit $NaHCO_3$ gesättigt und 6mal mit je 600 ml Äther ausgeschüttelt. Die auf 1,5 l eingeeingte Ätherlösung wurde mit konz. $NaHSO_3$ 2 Std. geschüttelt, getrocknet und eingedampft. Destillation des Rückstands gab 100 g (71%) Methoxyhydrochinon (2), Sdp. 165–166°/12 Torr. Smp. 87°.

$C_7H_8O_3$ Ber. C 59,99 H 5,75% Gef. C 59,83 H 5,90%

¹¹⁾ Die Smp. und Sdp. sind nicht korrigiert.

Dipropionat 2a und Dibutyrat 2b aus 2. Mit 20% Überschuss an Propionyl-, bzw. Buttersäurechlorid, 1 Std. Rückfluss und Destillation im Hochvakuum bei 135°, bzw. 145°. Ausbeuten ca. 95%. Dipropionat 2a, aus Ligroin, Smp. 59,5–60°; Dibutyrat 2b war ölig.

$C_{13}H_{16}O_5$ (2a) Ber. C 61,89 H 6,39% Gef. C 61,79 H 6,62%
 $C_{15}H_{20}O_5$ (2b) Ber. „ 63,86 „ 7,18% Gef. „ 64,27 „ 7,19%

1,2,4-Trimethoxybenzol (2c) aus 1. 456 g (3 Mol) Vanillin (1) wurden in einer Lösung von 123 g (3,1 Mol) NaOH in 1500 ml Wasser unter Stickstoff bei ständigem Rühren in 40 Min. mit 1250 ml 8,2-proz. Wasserstoffperoxid versetzt, wobei die Temperatur durch zeitweilige Kühlung auf 40–45° gehalten wurde. Kurz nach Beginn der Oxydation war sämtliches Vanillin in Lösung gegangen. 1½ Std. nach Zugabe des Peroxids wurden zur Mischung 152 g (3,8 Mol) NaOH in 200 ml Wasser und nach 1 Std. im Verlauf von 30 Min. 1,14 kg (9 Mol) Dimethylsulfat zugefügt, wobei die Temperatur durch Kühlung auf 35–45° gehalten wurde. Nach 1 Std. wurden 76 g (1,9 Mol) NaOH in 100 ml Wasser zugefügt und der Ansatz 1 Std. bei 90° gehalten. Die erkaltete Mischung wurde mit Äther ausgeschüttelt, der Äther mit NaHSO₃ von Vanillin befreit, gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wurden durch Destillation bei 142–144°/23 Torr 400 g (79%) Trimethoxybenzol 2c erhalten. Trimethoxybenzol 2c war auch durch Methylierung von Methoxyhydrochinon (2) mit Dimethylsulfat und NaOH unter Stickstoff in fast quantitativer Ausbeute zugänglich.

2,5-Dibenzyl-4-methoxy-acetophenon (3a) aus 3. Die Lösung von 7,24 g (40 mMol) 2,5-Dihydroxy-4-methoxy-acetophenon (3) [10] in 150 ml abs. Äthanol wurde mit 9,4 g (67 mMol) wasserfreier, fein pulverisierter Pottasche und 11,2 g (88,5 mMol) Benzylchlorid unter Rühren 14 Std. unter Stickstoff am Rückfluss gekocht. Der Ansatz wurde heiss filtriert. Aus Alkohol 12,2 g (84%) Dibenzyläther (3a) in filzigen Nadeln, Smp. 102–103°.

$C_{23}H_{22}O_4$ Ber. C 76,22 H 6,12% Gef. C 76,05 H 6,08%

2,4,5-Trimethoxyacetophenon (3b) aus 2c [10]. Bei –5° wurden unter Rühren 85 g (0,637 Mol) wasserfreies Aluminiumchlorid in 750 ml abs. Äther gelöst, auf einmal mit 50 g (0,637 Mol) Acetylchlorid und dann im Verlauf 1 Std. mit 109 g (0,65 Mol) 1,2,4-Trimethoxybenzol 2c versetzt. Die Temperatur wurde innert 4 Std. auf 20° erhöht und der Ansatz nach Zersetzung mit 18-proz. Salzsäure nach 16 Std. mit Chloroform ausgeschüttelt. Aus Alkohol 82 g (60%) Trimethoxyacetophenon 3b, Smp. 94–95°.

$C_{11}H_{14}O_4$ Ber. C 62,84 H 6,71% Gef. C 62,83 H 6,70%

Asaronsäureamid (4) aus 2c. Die Lösung von 40 g (0,248 Mol) 1,2,4-Trimethoxybenzol (2c) in 500 ml Methylchlorid wurde bei 0° innert 30 Min. mit einer Lösung von 50 g (0,237 Mol) Harnstoffchlorid-Aluminiumchlorid-Komplex [26] in 300 ml Äther-Methylchlorid 2:1 versetzt. Der Ansatz wurde 48 Std. bei 30° gehalten, wobei HCl entwich, und dann vorsichtig mit ca. 15-proz. Salzsäure zersetzt, wobei die Lösungsmittel grösstenteils verdampften und die violette Färbung verschwand. Der nach kurzem Erwärmen auf 100° erhaltenen sauren wässrigen Lösung wurde mit wenig Äther 13 g (32%) Trimethoxybenzol entzogen. Ausschütteln mit Chloroform gab 27,4 g (81%, ber. auf umgesetzten Trimethyläther 2c) Asaronsäureamid (4), Smp. 181–182° [9].

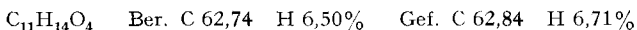
$C_{10}H_{13}O_4N$ Ber. C 56,86 H 6,20% Gef. C 56,96 H 6,13%

Asaronsäure (4a) aus 4. Durch 4 Std. Kochen des Amids 4 mit 2N NaOH. Aus Wasser, Smp. 142–143°.

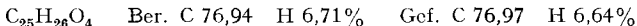
Asaronsäure (4a) aus 3b [5] [6]. Aus 9,9 g Kalilauge, 38,5 ml Wasser und 9,35 g Brom bei 0° bereitete Bromlauge wurde unter Rühren zu 4 g 2,4,5-Trimethoxyacetophenon (3b) in 85 ml Dioxan gegeben, wobei leichte Erwärmung auftrat. Die Mischung wurde 1 Std. gerührt und 1 Std. am Rückfluss gekocht, nach Erkalten mit 1 g NaHSO₃ in 22 ml 8-proz. Kalilauge versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Aus Alkohol 3,7 g (92%) Asaronsäure, Smp. 143°, ohne Depression mit vorstehendem und mit Vergleichspräparat, hergestellt nach [11].

2,5-Dihydroxy-4-methoxy-butyrophenon (5) aus 2b. 114 g (0,41 Mol) Methoxyhydrochinon-dibutyrat (2b) wurden mit einer Lösung von 66,3 g (0,5 Mol) wasserfreiem Aluminiumchlorid in 500 ml trockenem Nitrobenzol versetzt. Die anfänglich leicht gekühlte Mischung wurde unter zeitweisem Schütteln 3 Tage stengelassen, auf 300 g Eis gegossen, nach Zugabe von 1 l 20-proz. Salzsäure 2 Std. am Rückfluss gekocht und mit Äther ausgeschüttelt. Das Dihydroxyphenon 5

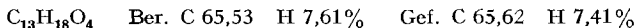
wurde dem Äther mit 2N NaOH entzogen. Aus Alkohol 55 g (64%) gelbliche grobe Kristalle. Das Analysenpräparat wurde bei 108° im Hochvakuum sublimiert. Smp. 109–110°.



2,5-Dibenzylloxy-4-methoxy-butyrophenon (5a) aus 5. Aus 30 g Dihydroxyketon 5 mit Pottasche und Benzylchlorid in Äthanol wie 3a aus 3. Aus Alkohol 41,5 g (74%) Dibenzyläther 5a, Smp. 92°.

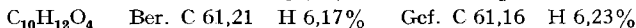


2,4,5-Trimethoxybutyrophenon (5b) aus 5. Mit Dimethylsulfat und Alkali. Aus Alkohol, Smp. 77°.

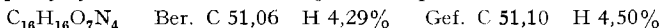


2,4,5-Trimethoxybutyrophenon (5b) aus 2c. Bei -10° wurden in 750 ml abs. Äther 85 g (0,64 Mol) wasserfreies Aluminiumchlorid und 67,5 g (0,64 Mol) Buttersäurechlorid eingetragen. Bei Rühren unter Stickstoff wurden innert 75 Min. bei $0-5^\circ$ 109 g (0,64 Mol) 1,2,4-Trimethoxybenzol (2d) zusetzt. Die Mischung wurde 6 Std. gerührt, mit Eis-konz. Salzsäure (1:1) zersetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Aus Methanol 49 g (32%) Trimethyläther 5b; Smp. 77°, ohne Depression mit vorstehendem Präparat.

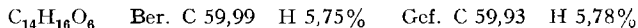
2,5-Dihydroxy-4-methoxy-propiofenon (6) aus 2a. Aus 95 g Methoxyhydrochinon-dipropionat (2a), 61,2 g AlCl_3 , 475 g Nitrobenzol und Aufarbeitung nach 64 Std., analog der Herstellung von 5 aus 2b. Aus Alkohol mit Aktivkohle 60,5 g (82%) Keton 6, Smp. 112–114°.



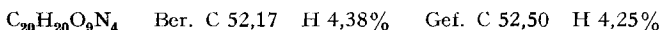
2,4-Dinitrophenylhydrazon von 6. Aus Essigester, Smp. 231–232°.



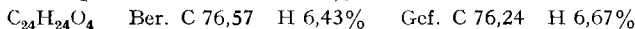
Diacetat 6a aus 6. Mit Acetanhydrid-Pyridin 48 Std. bei 20° . Aus Äther-Petroläther Prismen, Smp. 104°, Ausbeute 90%.



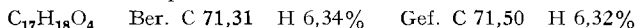
2,4-Dinitrophenylhydrazon von 6a. Aus Alkohol-Wasser und aus Essigester dunkelrote Nadeln, Smp. 237–238°.



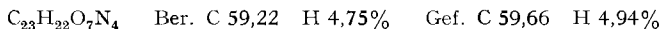
2,5-Dibenzylloxy-4-methoxy-propiofenon (6b) aus 6. Analog 3a aus 3. Aus Cyclohexan-Petroläther Nadeln, Smp. 119–120°, Ausbeute 85%.



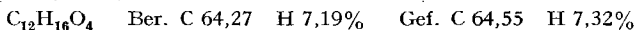
2-Hydroxy-4-methoxy-5-benzylloxy-propiofenon (6c) aus 6. Zu Alkoholat aus 10,2 g Natrium in 730 ml abs. Äthanol wurden unter kräftigem Schütteln 43,5 g 2,5-Dihydroxy-4-methoxy-propiofenon (6) gegeben, wobei sich ein gelbliches Produkt ausschied. Die zum Kochen erhitzte Mischung wurde mit 56,1 g Benzylchlorid versetzt und 12 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wurde der Ansatz filtriert und das Filtrat eingedampft. Aus Äthanol 70 g einer Mischung von weissen Prismen 6b, Smp. 115–117° und bräunlichen Blättchen 6c, Smp. 98–99°. 2 g Substanzgemisch wurden an Aluminiumoxid (Akt. I) chromatographiert. Benzol-Äther (1:1) eluierten 350 mg (15%) 2,5-Dibenzylloxy-4-methoxy-propiofenon (6b). Chloroform-Methanol (1:1) eluierten 1,6 g 2-Hydroxy-4-methoxy-5-benzylloxy-propiofenon (6c). Aus Äther und aus Alkohol feine weisse Nadeln, Smp. 99°.



2,4-Dinitrophenylhydrazon von 6c. Aus Tetrahydrofuran-Alkohol dunkelrote Kristalle, Smp. 195–196°.



2,4,5-Trimethoxy-propiofenon (6d) aus 2c [8]. Bei 0° wurde die Mischung von 92,3g (0,69Mol) AlCl_3 , 64,4 g (0,69 Mol) Propionylchlorid und 275 ml CS_2 unter Rühren tropfenweise mit 103 g (0,61 Mol) 1,2,4-Trimethoxybenzol (2c) versetzt. Von dem bis zum Abklingen der HCl-Entwicklung (ca. 1 Std.) gerührten Ansatz wurde nach 12 Std. der Schwefelkohlenstoff abgegossen. Der mit kaltem Wasser zersetzte Rückstand wurde mit Äther ausgeschüttelt. Der Äther wurde mit 2N NaOH ausgeschüttelt und eingedampft. Aus 300 ml Alkohol 91,5 g (67%) Trimethoxypropiofenon 6d, Smp. 108,5–109,5°.



2,4,5-Trimethoxypropiofenon (6d) aus 6. Mit Dimethylsulfat und Alkali; Ausbeute 61%, Smp. 107–108°, ohne Depression mit vorstehendem Präparat.

2,4-Dinitrophenylhydrason von 6d. Aus Äthanol-Chloroform, Smp. 186–187°.

$C_{18}H_{20}O_7N_4$ Ber. C 53,46 H 4,99% Gef. C 53,40 H 5,07%

2,5-Dibenzyl-4-methoxy-phenyl-thioessigsäuremorpholid (8) aus 3a. 9,05 g 2,5-Dibenzyl-4-methoxy-acetophenon (3a), 10 g Morpholin und 2 g Schwefel wurden 1 Std. unter Rückfluss gekocht und heiss vorsichtig mit 30 ml Alkohol versetzt. Das Thiomorpholid 8 konnte einige Std. nach Erkalten abfiltriert werden. Aus Alkohol 8,2 g (71%); Smp. 138–139°.

$C_{27}H_{28}O_4NS$ Ber. C 69,95 H 6,31 N 3,02 S 6,92%
Gef. „ 69,89 „ 6,35 „ 3,02 „ 6,92%

2,5-Dibenzyl-4-methoxy-phenyl-essigsäuremorpholid (8a) aus 8. Bei der Zugabe von 50 ml 15-proz. alkoholischer Kalilauge zu 5 g Thiomorpholid 8 kam die Mischung spontan zum Sieden. Nach 1 Std. Rückfluss wurde der Ansatz angesäuert. Das Morpholid 8a krist. bei Zugabe von Äther. Aus Alkohol, Smp. 119–120°.

$C_{27}H_{28}O_5N$ Ber. C 72,46 H 6,53 N 3,13% Gef. C 72,75 H 6,80 N 3,12%

2,4,5-Trimethoxyphenyl-thioessigsäuremorpholid (8b) aus 3b. 25 g 2,4,5-Trimethoxyacetophenon (3b), 9,6 g Schwefel und 8,7 g Morpholin wurden 75 Min. am Rückfluss gekocht, wobei die Temperatur des Ölbad nicht über 170° steigen darf. Aus dem in der Hitze vorsichtig mit 30 ml Methanol versetzten Ansatz konnte nach 16 Std. das kristalline Thiomorpholid 8b abfiltriert werden. Ausbeute 24 g (64%), Smp. 112–113°.

$C_{15}H_{21}O_4NS$ Ber. C 57,85 H 6,80 N 4,50 S 10,30%
Gef. „ 57,81 „ 6,71 „ 4,68 „ 10,43%

γ -(2,5-Dibenzyl-4-methoxy-phenyl)-buttersäure (9) aus 5a. 30 g 2,5-Dibenzyl-4-methoxybutyrophenon (5a) wurden in 30 g Morpholin mit 6,15 g Schwefel 75 Min. gekocht. Der Ansatz wurde in Chloroform aufgenommen, mit Wasser, verd. Salzsäure und wieder mit Wasser gewaschen, eingedampft und in Alkohol mit Aktivkohle entfärbt. Das dunkelrote Öl (42,5 g) wurde mit 250 ml 15-proz. alkoholischer Kalilauge 14 Std. gekocht, fast zur Trockne eingedampft, mit 100 ml Wasser versetzt, angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Behandeln des Äthers mit 2N Natronlauge gab 12,5 g Neutralkörper und nach dem Ansäuern 11,5 g (37%) Säure 9. Aus Benzol, Smp. 108–109°.

$C_{25}H_{26}O_5$ Ber. C 73,86 H 6,45% Gef. C 73,77 H 6,48%

γ -(2,4,5-Trimethoxyphenyl)-buttersäurethiomorpholid (9a) aus 5b. Analog 8b aus 3b. Unter Einsatz von 38,2 g 2,4,5-Trimethoxybutyrophenon (5b), 28 g Morpholin, 12,8 g Schwefel und späterer Zugabe von 150 ml Methanol wurden nach Einengen der Mutterlaugen und Krist. aus Methanol 15 g (28%) Thiomorpholid 9a, Smp. 96–98°, erhalten.

$C_{17}H_{25}O_4NS$ Ber. C 60,15 H 7,42 N 4,13 S 9,45%
Gef. „ 59,88 „ 7,21 „ 4,30 „ 9,40%

γ -(2,4,5-Trimethoxyphenyl)-buttersäure (9b) aus 5b. Analog 9 aus 5a. Unter Einsatz von 7,1 g 2,4,5-Trimethoxybutyrophenon, 18 g Morpholin und 2,4 g Schwefel. Die aus Wasser krist. Säure 9b, 2,35 g (31%), wurde zur Analyse bei 76°/0,05 Torr sublimiert, Smp. 86–87°.

$C_{13}H_{18}O_5$ Ber. C 61,40 H 7,14% Gef. C 61,34 H 7,19%

2,4,5-Trimethoxyisonitrosopropiofenon (10) aus 6d [14]. 2 g (9 mMol) 2,4,5-Trimethoxypropiofenon (6d) in 50 ml abs. Äther wurden unter Rühren während 1 Std. HCl-Gas und Methylnitrit-Gas zugeführt. Das Methylnitrit wurde aus 1,85 g (19,2 mMol) Natriumnitrit in 8,8 ml Methanol und 7,5 ml Wasser durch Versetzen mit 6 ml 30-proz. Schwefelsäure hergestellt. Nach 5 Std. wurde das Isonitrosoketon 10 mit 2N Natronlauge ausgeschüttelt. Beim Ansäuern unter Eiskühlung krist. das Präparat in Blättchen. Aus Benzol 1,8 g (79%); Smp. 147–148°.

$C_{12}H_{15}O_5N$ Ber. C 56,91 H 5,97 N 5,53% Gef. C 56,86 H 6,00 N 5,55%

2,5-Dibenzyl-4-methoxy-phenyl-essigsäure (11) aus 8. 5 g 2,5-Dibenzyl-4-methoxyphenyl-thioessigsäuremorpholid (8) wurden mit 50 ml 15-proz. alkoholischer Kalilauge 14 Std. am Rückfluss gekocht, weitgehend eingengt und nach Zugabe von 20 ml Wasser und 50 ml Äther

mit konz. Salzsäure angesäuert. Die Säure 11 wurde mit Äther ausgeschüttelt. Aus Alkohol 3,1 g (76%); Smp. 148–149°.

$C_{23}H_{22}O_5$ Ber. C 73,00 H 5,86% Gef. C 72,98 H 5,86%

Äthylester 11a aus 11. Die alkoholische Lösung der Säure 11 wurde bei Normaldruck eingengt, wobei spontan ca. 50% Äthylester 11a entstanden. Aus Alkohol, Smp. 85–86°.

$C_{25}H_{26}O_5$ Ber. C 73,78 H 6,44% Gef. C 73,58 H 6,33%

Methylester 11b aus 11. In Methanol mit ätherischem Diazomethan. Aus Cyclohexan-Petrol-äther, Smp. 78–79°.

$C_{24}H_{24}O_5$ Ber. C 73,45 H 6,16% Gef. C 73,53 H 6,28%

2,5-Dibenzyl-4-methoxy-benzyl-methyl-eton (11c) aus 11. Die Lösung von 2,5 g 2,5-Dibenzyl-4-methoxy-phenyl-essigsäure (11) in 30 ml Thionylchlorid wurde 15 Std. gerührt und im Vakuum eingedampft. Der krist. Rückstand wurde in 100 ml Benzol mit einer Lösung von 478 mg Dimethylcadmium versetzt, 1 Std. gekocht, mit Eis und verd. Salzsäure zersetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Der Äther wurde mit 2N NaOH und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (1,8 g) wurde an Aluminiumoxid (Akt. II) chromatographiert. Benzol eluierte 130 mg nicht identifiziertes krist. Produkt, Smp. 126–128°. Benzol-Äther (1:1) eluierten das Keton 11c. Aus Alkohol 132 mg (5,3%); Smp. 115–116°.

$C_{24}H_{24}O_4$ Ber. C 76,57 H 6,43% Gef. C 76,05 H 6,12%

2,5-Dihydroxy-4-methoxyphenyl-essigsäure-methylester (11d) aus 11b. Die katalytische Hydrierung von 392 mg (1 mMol) 2,5-Dibenzylmethylester 11b in 50 ml Alkohol mit 80 mg 10-proz. Palladium-Kohle war nach 5 Min. beendet. Aus Chloroform-Cyclohexan Nadeln, Smp. 168°. Ausbeute quantitativ.

$C_{10}H_{12}O_5$ Ber. C 56,60 H 5,70% Gef. C 56,75 H 5,81%

2,4,5-Trimethoxyphenylessigsäure (11e) aus 8b [16] [27]. Analog 11 aus 8. Aus Wasser 2,3 g (80%) Nadeln; Smp. 79°.

$C_{11}H_{14}O_5$ Ber. C 58,40 H 6,34% Gef. C 58,25 H 6,07%

Methylester 11f aus 11e. In Methanol mit Diazomethan. Reinigung durch Destillation im Kugelrohr bei 140° im Hochvakuum. Smp. 42°.

$C_{12}H_{16}O_5$ Ber. C 59,99 H 6,71% Gef. C 60,09 H 6,84%

Säurechlorid 11 g aus 11e. 2,65 g 2,4,5-Trimethoxyphenylessigsäure (11e) wurden in 100 ml Benzol mit 10 g Oxalylchlorid 1 Std. bei 20° gehalten und bei 30° im Vakuum zur Trockne eingedampft; gelbliches hygrokopisches Öl.

Anilid 11h aus 11g. Mit Anilin in Äther. Aus Äthanol-Wasser Prismen, Smp. 161–162°.

$C_{17}H_{19}O_4N$ Ber. C 67,76 H 6,36 N 4,65% Gef. C 67,47 H 6,53 N 4,80%

2,4,5-Trimethoxybenzyl-methyl-eton (11i) aus 11g. Unter ständigem Rühren wurden 2,86 g frisch hergestelltes Säurechlorid 11 g mit 50 ml 2-proz. ätherischem Diazomethan versetzt. Nach 45 Min. wurde überschüssiges HCl-Gas durch die Mischung geleitet und letztere im Vakuum zur Trockne eingedampft. Das rohe Chlorketon (3,38 g) wurde in 80 ml Eisessig mit 10 g Zinkpulver und 2 g Kaliumjodid 6 Std. bei 20° und nach Zugabe von 12 ml Wasser 14 Std. gerührt. Aus der filtrierten Mischung wurde das Keton 11i nach Zugabe von Wasser mit Äther ausgeschüttelt und durch Destillation bei 100–130°/0,01 Torr im Kugelrohr gereinigt; Smp. 46–47° [28].

$C_{12}H_{16}O_4$ Ber. C 64,27 H 7,19% Gef. C 63,82 H 7,39%

2,4-Dinitrophenylhydraton von 11i. Aus Äthanol, Smp. 218–219°.

$C_{18}H_{20}O_7N_4$ Ber. C 53,58 H 5,10 N 13,86% Gef. C 53,46 H 4,99 N 13,82%

5,7,8-Trimethoxy-1-tetralon (12) aus 9b. Zu der aus 19,6 g P_2O_5 und 15,4 g 85-proz. H_3PO_4 in 6 Std. bei 90–95° hergestellten Polyphosphorsäure wurde unter Rühren 1 g fein pulverisierte, im Hochvakuum getrocknete γ -(2,4,5-Trimethoxyphenyl)-buttersäure (9b) gegeben. Nach 30 Min. bei 35° wurde der Ansatz mit Eis gekühlt und durch schnelle Zugabe von 300 ml gesättigter Kochsalzlösung von –15° zersetzt. Die Mischung wurde nach 14 Std. mit Äther-Methylenchlorid (2:1) ausgeschüttelt, unveränderte Säure 9b mit $NaHCO_3$ -Lösung abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Aus Methanol-Methylenchlorid 550 mg (59%) gelbliche Kristalle, Smp. 110°.

$C_{13}H_{16}O_4$ Ber. C 66,08 H 6,83% Gef. C 66,10 H 6,77%

2,4-Dinitrophenylhydrazon von 12. Aus Methanol-Chloroform, Smp. 219–222°.

$C_{19}H_{20}O_7N_4$ Ber. C 54,80 H 4,84% Gef. C 54,88 H 4,92%

β -(2,5-Dibenzyl-oxy-4-methoxy-phenyl)-thiopropionsäuremorpholid (13) aus 6b. Analog 8b aus 3b, mit 9,41 g 2,5-Dibenzyl-oxy-4-methoxy-propiofenon (6b), 8,7 g Morphin, 2 g Schwefel. Zur Aufarbeitung wurden anstelle des Methanols 20 ml Äthanol zugegeben. Aus Alkohol-Chloroform 7 g (55%) Thiomorpholid 13; Smp. 151–152°.

$C_{28}H_{31}O_4NS$ Ber. C 70,42 H 6,54 N 3,04 S 6,71%
Gef. „ 70,14 „ 6,48 „ 2,98 „ 6,91%

Verseifung des Thiopropionsäuremorpholids 13 (13a, b, c aus 13). 1,91 g Thiomorpholid 13 und 30 ml 10-proz. alkoholische Kalilauge wurden 6 Std. gekocht, weitgehend eingengt, mit 50 ml Wasser versetzt und mit konz. Salzsäure angesäuert. Beim Ausschütteln mit Äther blieben 463 mg (25%) unlösliches β -(2,5-Dibenzyl-oxy-4-methoxy-phenyl)-propionsäuremorpholid (13a) zurück. Aus Alkohol, Smp. 149–150°.

$C_{28}H_{31}O_5N$ Ber. C 72,86 H 6,77 N 3,04% Gef. C 72,59 H 6,80 N 3,12%

Beim Ausschütteln des Äthers mit 2N NaOH fielen 715 mg (43%) unlösliches Natriumsalz der β -(2,5-Dibenzyl-oxy-4-methoxy-phenyl)-propionsäure (13b) in glänzenden Blättchen aus. Aus Alkohol-Äther, Smp. ca. 200° (Zers.).

$C_{24}H_{23}O_5Na$ Ber. C 69,55 H 5,60% Gef. C 69,01 H 6,27%

Die alkalische Lösung gab nach Ansäuern und Ausschütteln mit Äther 50 mg (3,2%) β -(2,5-Dibenzyl-oxy-4-methoxy-phenyl)-propionsäure (13c). Aus Cyclohexan-Aceton, Smp. 102–103°.

$C_{24}H_{24}O_5$ Ber. C 73,45 H 6,16% Gef. C 73,55 H 6,22%

2,4,5-Trimethoxybenzoyl-methyl-eton (14) aus 7a. 11,5 g rohe, mit 2,4,5-Trimethoxyphenylglyoxylsäure (7a) verunreinigte 2,4,5-Trimethoxyphenylessigsäure (11) wurde 14 Std. mit 30 ml Thionylchlorid gerührt. Die Mischung wurde im Vakuum eingedampft und im Hochvakuum getrocknet, in 1 l abs. Äther gelöst, bei 0° mit 200 ml 2-proz. ätherischem Diazomethan versetzt und nach 24 Std. eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in 50 ml Chloroform mit 70 g 57-proz. wässriger HJ versetzt. Nach Beendigung der starken Gasentwicklung wurden 50 ml Chloroform zugefügt, die Mischung mit Wasser und 10-proz. Natriumthiosulfatlösung gewaschen und eingedampft. Der teilweise krist. Rückstand wurde an Aluminiumoxid (Akt. I) chromatographiert. Äther eluierte 609 mg gelbliche Kristalle. Aus Methanol-Methylenchlorid 470 mg (4%) reines Keton 14 in gelblichen Kristallen, Smp. 128°.

$C_{13}H_{14}O_5$ Ber. C 60,56 H 5,92% Gef. C 60,59 H 6,00%

2,4,5-Trimethoxybenzoyl-methyl-eton (14) aus 10. 1 g Isonitrosoketon 10 und 10 ml 10-proz. H_2SO_4 wurden 4 Std. mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat wurde mit NaCl gesättigt und mit Äther ausgeschüttelt. Aus Benzol-Cyclohexan 680 mg (72%) Keton 14, Smp. 127–128°, ohne Depression mit vorstehendem Präparat; IR identisch.

$C_{12}H_{14}O_5$ Ber. C 60,56 H 5,92% Gef. 60,58 H 5,97%

α, α -Dichlor- β -(2,5-dibenzyl-oxy-4-methoxy-phenyl)-äthyl-eton (15) aus 11. 4 g 2,5-Dibenzyl-oxy-4-methoxy-phenylessigsäure (11) wurden mit 20 ml Thionylchlorid 12 Std. gerührt und im Vakuum eingedampft. Aus Benzol 3,6 g (82%) glänzende Blättchen, Smp. 126–127°.

$C_{23}H_{20}O_3Cl_2$ Ber. C 66,50 H 4,85 Cl 17,08% Gef. C 66,15 H 4,93 Cl 16,14%

Umsetzungen nach Formelschema II

2-Methoxy-5-morpholinomethyl-hydrochinon (16) aus 2. Zur gerührten Lösung von 88,2 g (0,624 Mol) Methoxyhydrochinon (2) wurden unter Stickstoff 56,7 g (0,64 Mol) Morphin gegeben und 63 ml 38-proz. Formalin (0,77 Mol) rasch zugetropft. Nach 2½ Std. waren 24 g MANNICH-Base 16, Smp. 142–143°, ausgefallen. Das Filtrat gab beim Eindampfen und Umkristallisieren aus Methanol nochmals 117 g Substanz vom Smp. 143–144°. Ausbeute 95%. Das Präparat wurde zur Analyse 18 Std. bei 50° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{12}H_{17}O_4N$ Ber. C 60,24 H 7,19 N 5,85% Gef. C 60,15 H 7,19 N 5,64%

Diacetat 16a aus 16. Zu 128 g 2-Methoxy-5-morpholinomethyl-hydrochinon (16) in 255 ml Pyridin wurden 120 g Acetanhydrid gegeben. Der Ansatz wurde nach 3 Std. bei 40° nicht über-

steigender Badtemperatur im Vakuum zur Trockne eingedampft. Aus Alkohol 159 g (91%) Diacetat 16a, Smp. 123–124°.

$C_{16}H_{21}O_6N$ Ber. C 59,43 H 6,55 N 4,33% Gef. C 59,29 H 6,49 N 4,29%

Methojodid 16b aus 16a. Das Methojodid 16b fiel nach 16 Std. aus der mit 6 g Methyljodid versetzten Lösung von 2 g Diacetat 16a in 15 ml Essigester. Ausbeute 2,6 g (90%); aus Alkohol-Essigester, Smp. 119° (Zers.).

$C_{17}H_{24}O_6NJ$ Ber. C 43,88 H 5,38 N 3,01% Gef. C 44,41 H 5,20 N 2,66%

Methosulfat 16c aus 16a. Aus 5 g Diacetat 16a in 50 ml Essigester mit 6 g Dimethylsulfat, 2 Tage im Dunkeln. Aus Alkohol-Essigester 6,2 g (89%) Methosulfat, Smp. 176–178°.

$C_{18}H_{27}O_{10}NS$ Ber. C 48,10 H 6,06 N 3,12% Gef. C 48,00 H 6,24 N 3,17%

2-Methoxy-5-methyl-1,4-benzochinon (17) aus 16. 2,4 g 2-Methoxy-5-morpholinomethyl-hydrochinon (16) und 1 g 10-proz. Palladiumkohle wurden in 250 ml Feinsprit hydriert. Es mussten noch 2mal je 1 g Katalysator zugesetzt werden, bis nach 65 Std. die theoretische Menge (250 ml) Wasserstoff aufgenommen war. Der Ansatz wurde filtriert und eingedampft. Aus Äthanol gelbe Blättchen, Smp. 171–172°. IR.: identisch mit 2-Methoxy-5-methylbenzochinon [11]. Lösung in konz. H_2SO_4 orangerot. Die rote Lösung in 2N NaOH wurde langsam grün.

2,5-Diacetoxy-4-methoxybenzylacetat (18) aus 16. 1,2 g 2-Methoxy-5-morpholinomethyl-hydrochinon (16) in 10 ml Acetanhydrid 2 Std. bei 100°. Die Mischung wurde in 100 ml Eiswasser gegossen, nach 1 Std. mit Äther ausgeschüttelt, der Äther mit 2N $KHCO_3$ und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Aus Benzol-Cyclohexan und aus Alkohol 0,96 g (65%) Triacetat 18, Smp. 69,5–70,5°.

$C_{14}H_{16}O_7$ Ber. C 56,75 H 5,44% Gef. C 56,68 H 5,50%

2,5-Diacetoxy-4-methoxy- α -brompropiofenon (19) aus 6a. 4,38 g reines 2,5-Diacetoxy-4-methoxy-propiofenon (6a), 4,17 g Bromsuccinimid und 20 mg Dibenzoylperoxid wurden in 100 ml CCl_4 16 Std. gekocht, von Succinimid abfiltriert und eingedampft. Aus Alkohol 5,2 g (93%) Bromid 19, Smp. 140,5–141°.

$C_{14}H_{15}O_6Br$ Ber. C 46,81 H 4,21% Gef. C 47,06 H 4,34%

2,5-Dibenzoyloxy-4-methoxy- α -brompropiofenon (19a) aus 6b. a) 1,35 g 2,5-Dibenzoyloxy-4-methoxy-propiofenon (6b), 0,646 g Bromsuccinimid und 20 mg Dibenzoylperoxid wurden in 50 ml CCl_4 44 Std. gekocht und wie oben aufgearbeitet. Aus Alkohol und Cyclohexan 1,13 g (69%) Bromketon 19a; Smp. 141,5–142°.

b) 5 g Keton 6b und 2,7 g Bromsuccinimid in 200 ml CCl_4 wurden durch Belichten mit einer PHILIPS 500-W-Photolampe zum Sieden erhitzt, durch Reduktion der Stromzufuhr 7 Min. bei mässigem Rückfluss gehalten, heiss filtriert und auf -20° gekühlt. Das Bromketon 19a wurde abfiltriert. Aus Alkohol 5 g (84%), Smp. 137–138°.

$C_{24}H_{23}O_4Br$ Ber. C 63,30 H 5,09% Gef. C 63,48 H 5,35%

2,4,5-Trimethoxy- α -brompropiofenon (19b) aus 6d. a) In die kochende Lösung von 86 g (0,38 Mol) 2,4,5-Trimethoxypropiofenon (6d) in 1 l CCl_4 wurden innert 30 Min. 61,5 g (0,38 Mol) Brom in 150 ml CCl_4 getropft. Die Mischung wurde 2 Std. gekocht und eingedampft. Aus Äthanol 94 g (82%) Bromketon 19b; Smp. 75–76°.

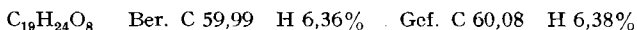
b) 2,24 g (10 mMol) 2,4,5-Trimethoxypropiofenon (6d), 2,05 g (11 mMol) Bromsuccinimid und ca. 100 mg Dibenzoylperoxid wurden in 100 ml CCl_4 durch Belichten und Erwärmen mit einer PHILIPS 500 W Photolampe 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Filtration und Eindampfen aus Äthanol 1,2 g (40%) Bromketon 19b; Smp. 75–76°, ohne Depression mit vorstehendem Präparat.

$C_{12}H_{15}O_4Br$ Ber. C 47,54 H 4,99 Br 26,36% Gef. C 47,44 H 4,94 Br 26,41%

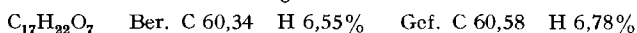
2,5-Diacetoxy-4-methoxy-dibrompropiofenon aus 6a. 4 g (14,3 mMol) 2,5-Diacetoxy-4-methoxy-propiofenon (6a) wurden in 40 ml Chloroform mit 1 g (3,1 mMol) Brom versetzt. Eine bis zur HBr-Entwicklung erhitzte Probe wurde zugegeben und 1,28 g (4 mMol) Brom unter Rühren zugepft. Die Mischung wurde auf dem Wasserbad bis zur vollständigen Entfärbung erhitzt. Aus dem mit Wasser gewaschenen eingedampften Ansatz mit Aceton-Petroläther 253 mg weisse Blättchen; Smp. 173–174°.

$C_{14}H_{14}O_6Br_2$ Ber. C 38,38 H 3,22% Gef. C 38,03 H 3,45%

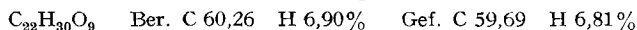
Umsetzung von 2,5-Diacetoxy-4-methoxy- α -brompropiophenon mit Acetonylmalonester (20 und 20a aus 19). Zu Alkoholat aus 128 mg Natrium in 20 ml abs. Alkohol wurden 1,20 g Acetonylmalonester [20] und unter Rühren innert 2 Std. 2 g 2,5-Diacetoxy-4-methoxy- α -brompropiophenon in 50 ml Benzol gegeben. Die Mischung wurde 2 Tage gekocht und mit Wasser und Äther ausgeschüttelt. Das in Äther lösliche Produkt, 2,06 g Öl, wurde an Aluminiumoxid (Akt. III) chromatographiert. Benzol eluierte nach einem öligen Vorlauf krist. Acetoxyhydroxyketon 20; aus Äther-Petroläther und Cyclohexan 242 mg Blättchen, Smp. 96,5–97°. Ferrichloridreaktion violett.



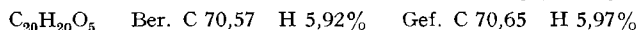
Äther eluierte das Dihydroxyketon 20a; aus Cyclohexan und Essigester-Aceton 150 mg Blättchen, Smp. 111°. Ferrichloridreaktion grün.



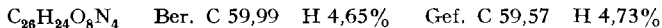
α -Carbäthoxy- α -acetonyl- β -(2,4,5-trimethoxybenzoyl)-buttersäure-äthylester (21) aus 19b. In 65 ml abs. Tetrahydrofuran wurden 480 mg (20 mMol) Natriumhydrid mit 4,32 g (20 mMol) Acetonylmalonester [20] 1 Std. d. h. bis zur Beendigung der Wasserstoffentwicklung unter Stickstoff gerührt. Nach Zugabe von 5 ml abs. Alkohol wurde die braune Lösung mit 6,06 g (20 mMol) 2,4,5-Trimethoxy- α -brompropiophenon (19b) in 50 ml abs. Tetrahydrofuran versetzt und 1 Std. gerührt. Nach 16 Std. wurde das ausgeschiedene Natriumbromid abfiltriert, das Filtrat auf $\frac{1}{4}$ eingengt, auf 300 g Eis gegossen und mit Äther ausgeschüttelt. Aus dem Äther 6,2 g Substanz, davon 1,2 g Kristalle. Aus Cyclohexan-Äthanol, Smp. 85–86°.



Acetonylmalonsäure-dibenzylester. In einer Destillationsapparatur wurden 12,6 g (60 mMol) Acetonylmalonsäure-diäthylester [20] mit 15 g (140 mMol) Benzylalkohol $3\frac{1}{2}$ Std. auf 170–180° erhitzt. In dieser Zeit destillierten 4 g (87 mMol) Äthanol über. Im Wasserstrahlvakuum wurden hernach die leichter flüchtigen Anteile bis Sdp. 150° abgetrennt und der Rückstand im Hochvakuum im Kugelrohr destilliert. Bei 0,05 Torr und 150–160° destillierten 9 g (45%) gelbliches Öl.



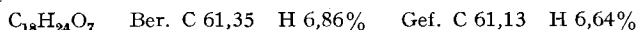
2,4-Dinitrophenylhydrazon des Dibenzylesters. Aus Chloroform-Methanol. Smp. 123–125°.



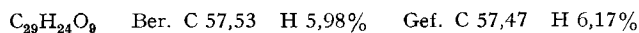
α -Acetonyl- β -(2,4,5-trimethoxybenzoyl)-buttersäure (21a) aus 21. 1 g Carbäthoxyester 21 wurde in 30 ml 10-proz. Kalilauge und 30 ml Methanol 5 Std. unter Stickstoff gekocht. Aufarbeitung gab 500 mg (57%) braunes Öl, das 5 Min. auf 170–180° erhitzt wurde. Das Präparat wurde in Äthanol mit Kohle entfärbt. Aus Alkohol-Wasser 180 mg (23%) Kristalle, Smp. 127°, die zur Analyse 24 Std. bei 60° im Hochvakuum getrocknet wurden.



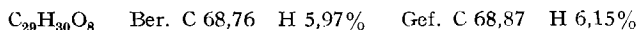
Methylester 21b aus 21a. In Methanol mit ätherischem Diazomethan. Aus Methanol, Smp. 85–87°. Ausbeute quantitativ.



α -Carbäthoxy- β -(2-hydroxy-5-acetoxy-4-methoxybenzoyl)-buttersäure-äthylester (22) aus 19. Kaliummalonester aus 450 mg Kalium in 120 ml Malonester und 2 g 2,5-Diacetoxy-4-methoxy- α -brompropiophenon (19) wurden 1 Std. bei 120° vibriert, mit Eiswasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Das im Hochvakuum zur Trockne eingedampfte Reaktionsprodukt (2 g) wurde an 60 g Aluminiumoxid (Akt. III) chromatographiert. Benzol eluierte nach 1,3 g öligen Vorlauf 250 mg (11%) Kristalle, aus Benzol-Petroläther, Smp. 145–146°. Ferrichloridreaktion violett.



α -Carboxy- β -(2,5-dibenzoyloxy-4-methoxybenzoyl)-buttersäureäthylester (22a) aus 19a. Zu Alkoholat aus 500 mg Natrium in 5 ml abs. Äthanol wurden 2,5 g Cyanessigester und unter Rühren 1 g Dibenzoyloxy- α -keton 19a in 40 ml abs. Äthanol zugetropft. Der Ansatz wurde 4 Std. gekocht und eingedampft. Das gewaschene Produkt, 1,53 g Öl, wurde an 23 g Aluminiumoxid (Akt. III) chromatographiert. Benzol eluierte zunächst 16 mg bromhaltige Substanz, Smp. 121°, dann 180 mg (17%) Estersäure 22a, Smp. 194–195°.



α -Cyan- β -(2,4,5-trimethoxybenzoyl)-buttersäureäthylester (22b) aus 19b. Analog der Herstellung von 22a aus 19a, aus 540 mg Natriumhydrid, 70 ml abs. Tetrahydrofuran und 2,3 g Cyanessigester. Um eine homogene Lösung zu erhalten mussten noch 3 ml abs. Alkohol zugegeben werden, worauf sich die Mischung blau färbte. Anschliessend Zugabe von 6,06 g Trimethoxybromketon 19b. Aus Alkohol-Cyclohexan 6,0 g (90%) Kristalle; Smp. 137–140°.

$C_{17}H_{21}O_6N$ Ber. C 60,88 H 6,31 N 4,18% Gef. C 60,80 H 6,27 N 4,21%

β -(2-Hydroxy-5-acetoxy-4-methoxybenzoyl)-buttersäure-äthylester (23) aus 19. Zu Alkoholat aus 128 mg Natrium in 22 ml abs. Äthanol wurden 630 mg Cyanessigester und 2 g 2,5-Diacetoxy-4-methoxy- α -brompropiofenon (19) in 50 ml abs. Benzol gegeben. Die Mischung wurde 2 Tage gekocht, mit Wasser zersetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Der Ätherextrakt, 2,09 g Öl, wurde an 70 g neutralem Aluminiumoxid (Akt. II) chromatographiert. Nach geringem öligem Vorlauf krist. die Benzolelate. Aus Cyclohexan 430 mg (24%); Smp. 102,5°. Ferrichloridreaktion violett.

$C_{16}H_{20}O_7$ Ber. C 59,25 H 6,21% Gef. C 59,44 H 6,09%

β , β -Dicarbäthoxy- γ -(2,4,5-trimethoxybenzoyl)-valeriansäureäthylester (24) aus 19b. Zu Alkoholat aus 115 mg (5 mMol) Natrium und 15 ml abs. Äthanol wurden unter Rühren 1,2 g (5 mMol) Äthantricarbonsäure-triäthylester und nach 30 Min. 1,5 g (5 mMol) 2,4,5-Trimethoxy- α -brompropiofenon (19b) in 40 ml abs. Äthanol gegeben. Die Mischung wurde 7 Std. gekocht, eingedampft und mit Wasser und Äther ausgeschüttelt. Aus dem Äther 2,1 g gelbliches Öl, das an 60 g Aluminiumoxid (Akt. II) chromatographiert wurde. Neben 450 mg Äthantricarbonester und 675 mg Bromketon 19b wurden mit Methylenchlorid 410 mg (18%) gelbliches Öl eluiert, das zur Analyse bei 180° im Hochvakuum im Kugelrohr destilliert wurde.

$C_{23}H_{32}O_{10}$ Ber. C 58,96 H 6,89% Gef. C 59,62 H 6,50%

2,5-Diacetoxy-4-methoxyphenyl-vinyl-keton (25) aus 19. Als einziges krist. Reaktionsprodukt nach 48 Std. Kochen von 128 mg Natrium in 20 ml abs. Alkohol, 900 mg Malonester und 2 g Diacetoxybromketon 19. Aus Aluminiumoxid (Akt. II) mit Benzol. Aus Benzol-Petroläther 70 mg Kristalle; Smp. 102–103°.

$C_{14}H_{14}O_6$ Ber. C 60,41 H 5,08% Gef. C 60,95 H 5,07%

Umsetzungen nach Formelschema III

α -Carbäthoxy- β -(2,5-dibenzoyloxy-4-methoxybenzoyl)-buttersäure-äthylester (26) aus 19a. In Stickstoffatmosphäre wurden unter Rühren 1,8 g (75 mMol) Natriumhydrid in 200 ml Tetrahydrofuran mit 11,3 g (70 mMol) Malonester umgesetzt. Nach 1 Std. war eine homogene Lösung entstanden, die mit 30 g (60 mMol) 2,5-Dibenzoyloxy-4-methoxy- α -brompropiofenon (19a) in 500 ml abs. Tetrahydrofuran versetzt wurde. Die durch ausfallendes NaBr getriebene Mischung wurde 1 Std. gerührt, nach 16 Std. auf 150 ml eingengt und auf 600 g Eis gegossen. Aus 400 ml Alkohol 31 g (96%) Substanz; Smp. 107–110°. Analysenpräparat aus Alkohol; Smp. 114°.

$C_{31}H_{34}O_8$ Ber. C 69,65 H 6,41% Gef. C 69,78 H 6,40%

α -Carbäthoxy- β -(2,5-dihydroxy-4-methoxybenzoyl)-buttersäure-äthylester (26a) aus 26. 2,14 g Dibenzoyloxy-diäthylester 26 wurden in 200 ml Eisessig nach Zugabe von 0,5 g 10-proz. Palladiumkohle hydriert. In 5 Min. wurden 200 ml Wasserstoff aufgenommen. Aus Äthanol 1,4 g (99%) feine Nadeln; Smp. 146°.

$C_{17}H_{22}O_8$ Ber. C 57,62 H 6,26% Gef. C 57,61 H 6,07%

α -Carbäthoxy- β -(2,5-diacetoxy-4-methoxybenzoyl)-buttersäure-äthylester (26b) aus 26a. Mit Acetanhydrid in Pyridin. Aus Cyclohexan, Smp. 95°. Ferrichloridreaktion negativ, im Gegensatz zu 22.

$C_{21}H_{26}O_{10}$ Ber. C 57,53 H 5,98% Gef. C 57,38 H 5,97%

α -Carbäthoxy- β -(2,4,5-trimethoxybenzoyl)-buttersäure-äthylester (26c) aus 19b. Analog der Herstellung von 22b aus 19b, mit 14,2 g (0,30 Mol) 50-proz. Natriumhydrid-Paraffinöl-Suspension, 47,2 g (0,30 Mol) Malonester in 700 ml abs. Tetrahydrofuran und 83 g (0,27 Mol) Trimethoxybromketon 19b in 450 ml abs. Tetrahydrofuran. Aus Alkohol 100 g (96%) Kristalle; Smp. 82–84°.

$C_{19}H_{26}O_8$ Ber. C 59,67 H 6,85% Gef. C 59,71 H 6,76%

2,4-Dinitrophenylhydrazon von 26c. Aus Äthanol-Chloroform, Smp. 183–186°.

$C_{25}H_{30}O_{11}N_4$ Ber. C 53,38 H 5,38% Gef. C 53,21 H 5,29%

α -Carboxy- β -(2,4,5-trimethoxybenzoyl)-buttersäure (26d) aus 26c. 60 g Kalilauge, 500 ml Wasser, 300 ml Methanol und 60 g Trimethoxydiäthylester 26c wurden 48 Std. unter Stickstoff gekocht. Die angesäuerte Lösung wurde mit Äther ausgeschüttelt. Die in Soda löslichen Anteile gaben 50 g (97%) rohe Trimethoxydicarbonsäure 27d; Smp. 145–148° (Zers.). Analysenpräparat aus Cyclohexan-Methylenchlorid; Smp. 154–156° (Zers.).

$C_{15}H_{18}O_8$ Ber. C 55,21 H 5,56% Gef. C 55,54 H 5,75%

α -Carbomethoxy- β -(2,4,5-trimethoxybenzoyl)-buttersäuremethylester (26e) aus 26a. 800 mg (0,23 mMol) Dihydroxy-diäthylester 26a wurden in 8 ml Wasser, das 270 mg (6,7 mMol) NaOH enthielt, gelöst und mit 300 mg (2,4 mMol) Dimethylsulfat und nach 20 Min. nochmals mit 300 mg Dimethylsulfat versetzt. Die Mischung wurde 2 Std. gekocht. Die in $KHCO_3$ löslichen Anteile wurden mit Diazomethan verestert. Aus Cyclohexan-Aceton 295 mg (36%) Trimethoxydimethylester 26e; Smp. 108–109°.

$C_{17}H_{22}O_8$ Ber. C 57,62 H 6,26% Gef. C 57,69 H 6,21%

α -Carboxy- β -(2,5-dibenzoyloxy-4-methoxybenzoyl)-buttersäure (26f) und Crotonsäure 27 aus 26. In die Lösung von 7,5 g Kaliumhydroxid in 50 ml 95-proz. Alkohol wurden unter Rühren 5 g Dibenzyloxydiäthylester 26 eingetragen. Die Mischung wurde 8 Std. gerührt, über Nacht stehen gelassen, auf Eis gegossen und mit 1200 ml Äther-Tetrahydrofuran (7:1) ausgeschüttelt. Die Carbonsäuren 27 und 26f wurden in 200 ml 2N Soda aufgenommen, nach Ansäuern mit Äther-Tetrahydrofuran (7:1) ausgeschüttelt und mit ges. Kochsalzlösung gewaschen. Aus Benzol-Petroläther 2,68 g (60%) Säure 26f; Smp. 161–162° (Zers.).

$C_{27}H_{26}O_8$ Ber. C 67,77 H 5,48% Gef. C 67,94 H 5,59%

Aus der benzolischen Mutterlauge schied sich in 2 Wochen 75 mg (1,7%) gelbliche α -Carboxycrotonsäure 27 aus; Smp. 178–180° (Zers.).

$C_{27}H_{24}O_8$ Ber. C 68,06 H 5,08% Gef. C 68,27 H 5,16%

α -Carboxy- β -(2,5-dihydroxy-4-methoxybenzoyl)-buttersäure (26g) aus 26f. Analog 22e aus 22a. Die Hydrogenolyse von 957 mg Dibenzyloxydicarbonsäure 26f dauerte 1 Std. Aus Cyclohexan-Methylenchlorid-Petroläther 480 mg (80%) Dihydroxydicarbonsäure 26g; Smp. 150–151° (Zers.). Ferrichloridreaktion grün.

$C_{13}H_{14}O_8$ Ber. C 52,35 H 4,73% Gef. C 52,40 H 4,84%

α -Carboxy- β -(2,5-dibenzoyloxy-4-methoxybenzoyl)-crotonsäure (27) aus 26f. Zu 2,4 g Dibenzyloxydicarbonsäure 26f in 50 ml Tetrahydrofuran-Tetrachlorkohlenstoff (3:2) wurden bei 20° portionenweise 0,26 ml Brom in 10 ml CCl_4 gegeben. Nach 15 Min. entfärbte sich die Mischung, nach 30 Min. wurde eingedampft. Aus Alkohol-Äther 1,25 g (52%) Kristalle; Smp. 179–180°. Identität mit vorstehender α -Carboxycrotonsäure 27 nach UV, IR und Misch-Smp.

β -(2,5-Dibenzoyloxy-4-methoxybenzoyl)-crotonsäure (27a) aus 27. 200 mg α -Carboxycrotonsäure 27 wurden bei 185° decarboxyliert. Reinigung durch Ausschütteln mit $KHCO_3$ -Lösung und Krist. aus Tetrahydrofuran-Cyclohexan gab 108 mg (60%) hellbeige Substanz; Smp. 117–118°.

$C_{26}H_{24}O_6$ Ber. C 72,21 H 5,59% Gef. C 72,14 H 5,74%

α -Carbomethoxy- β -(2,5-dibenzoyloxy-4-methoxybenzoyl)-crotonsäurehydrat (28) aus 27. 400 mg α -Carboxycrotonsäure 27 wurden in 100 ml abs. Methanol mit 400 mg wasserfreiem Kaliumacetat 40 Std. gerührt, auf $\frac{2}{3}$ eingeeengt, auf Eis gegossen und mit Äther ausgeschüttelt. Aus Tetrahydrofuran-Benzol und aus Alkohol-Äther 216 mg (51%) Halbesterydrat 28; Smp. 167–169° nach vorheriger Abgabe von Methanol bei 145°.

$C_{28}H_{28}O_9$ Ber. C 66,13 H 5,50% Gef. C 65,80 H 5,68%

α -Carbäthoxy- β -(2,5-diacetoxy-4-methoxybenzyl)-buttersäure-äthylester (29) aus 26b. 600 mg Palladiumoxid wurden in 100 ml Eisessig, der 2 ml 70-proz. Perchlorsäure enthielt, vorhydriert. Nach Zugabe von 2,19 g Diacetoxydiäthylester 26b wurden in 120 Std. 310 ml (ber. 260 ml) Wasserstoff aufgenommen. Aufarbeitung gab neben viel unverändertem Ausgangsmaterial 26b 172 mg (8%) Benzylderivat 29, das zur Analyse im Kugelrohr bei 220° im Hochvakuum destilliert wurde.

$C_{21}H_{28}O_9$ Ber. C 59,42 H 6,65% Gef. C 58,93 H 6,41%

α -Carbäthoxy- β -(2,4,5-trimethoxybenzyl)-buttersäure-äthylester (29a) aus 26c. 280 mg Palladiumoxid, 50 ml Eisessig und 1 ml 70-proz. Perchlorsäure wurden vorhydriert. Nach Zugabe von 590 mg Trimethoxydiäthylester 26c wurden in 2 Std. 75 ml (ber. 72,5 ml) Wasserstoff aufgenom-

men. Nach Ausfällen der Perchlorsäure mit Natriumacetat wurde das Filtrat eingedampft. Das Öl, 534 mg (94%), destillierte bei 175–180° im Hochvakuum.

$C_{19}H_{28}O_7$ Ber. C 61,94 H 7,94% Gef. C 62,44 H 7,94%

α -Carbäthoxy- β -methyl- γ -(3-aceoxy-cyclohexyl)-buttersäure-äthylester (30) aus 26b. 500 mg Diacetoxydiäthylester 26b wurden in 200 ml Eisessig mit 200 mg 10-proz. Palladiumkohle 6 Std. bei 25 at und 100° hydriert. Der Neutralkörper, 263 mg (67%) Öl, wurde bei 180–190° im Hochvakuum im Kugelrohr destilliert.

$C_{18}H_{30}O_6$ Ber. C 63,13 H 8,83% Gef. C 63,28 H 8,76%

β -(2,5-Dibenzoyloxy-4-methoxy-benzoyl)-buttersäure (31) aus 26f. 300 mg Dibenzoyloxydicarbonsäure 26f wurden bei 165° decarboxyliert. Aus Alkohol-Äther 270 mg (100%) Kristalle; Smp. 158–159°.

$C_{26}H_{26}O_6$ Ber. C 71,87 H 6,03% Gef. C 72,01 H 6,04%

β -(2,5-Dihydroxy-4-methoxy-benzoyl)-buttersäure (31a) aus 31. Analog 29a aus 26c, mit 300 mg Palladiumoxid, 73 ml Eisessig 2 ml 70-proz. Perchlorsäure und 1,2 g (2,8 mMol) Dibenzoyloxybuttersäure 31. Die Hydrierung kam nach 30 Min. und Aufnahme von 5,6 mMol Wasserstoff zum Stillstand. Aus Aceton-Cyclohexan 590 mg (84%) Kristalle; Smp. 178°.

$C_{12}H_{14}O_6$ Ber. C 56,69 H 5,55% Gef. C 56,81 H 5,53%

β -(2,4,5-Trimethoxybenzoyl)-buttersäure (31b) aus 26d. 50 g Trimethoxydicarbonsäure 26d wurden in 10–15 Min. bei 160–170° decarboxyliert. Aus Methanol 43 g (100%); Smp. 128–129°.

$C_{14}H_{18}O_6$ Ber. C 59,56 H 6,43% Gef. C 59,41 H 6,39%

Methylester 31c aus 31b. In Methanol mit ätherischem Diazomethan; Ausbeute quantitativ; aus Äthanol; Smp. 90–92°.

$C_{15}H_{20}O_6$ Ber. C 60,80 H 6,80% Gef. C 60,98 H 6,88%

β -(2,4,5-Trimethoxybenzyl)-buttersäure (32) aus 31b. Analog 29 aus 22; 43 g Trimethoxybenzoylbuttersäure 31b, 6,7 g Palladiumoxid, 8 ml 70-proz. Perchlorsäure in 540 ml Eisessig nahmen in 5 Std. 8,8 l Wasserstoff auf. Eine Probe des öligen Reduktionsprodukts (41 g; 100%) wurde im Kugelrohr im Hochvakuum bei 180–190° destilliert.

$C_{14}H_{20}O_5$ Ber. C 62,07 H 7,51% Gef. C 62,60 H 7,64%

Methylester 32a aus 32. In Methanol mit ätherischem Diazomethan. Ausbeute quantitativ. Destillation im Kugelrohr im Hochvakuum bei 160–170°.

$C_{15}H_{22}O_5$ Ber. C 63,81 H 7,85% Gef. C 63,96 H 7,85%

α -Carbäthoxy- β -methyl- γ -(2,5-dihydroxy-4-methoxy-phenyl)-butyrolacton (33) aus 26a. 900 mg Dihydroxydiäthylester 26a wurden in 40 ml Methanol gelöst und bei 0° portionenweise mit 700 mg Natriumborhydrid versetzt, worauf keine Gasentwicklung mehr erfolgte und sich die anfangs rote Lösung völlig entfärbt hatte. Der Ansatz wurde mit Eisessig und verd. Salzsäure angesäuert, mit Kochsalz gesättigt und mit Äther ausgeschüttelt. Aus Chloroform-Methanol-Petroläther 103 mg (13%) Kristalle; Smp. 185–186°.

$C_{15}H_{18}O_7$ Ber. C 58,06 H 5,85% Gef. C 57,93 H 5,65%

3-Methyl-5,7,8-trimethoxy-1-tetralon (34) aus 32. In 30 Min. wurden zu 400 g (2,8 Mol) P_2O_5 316 g (2,8 Mol) 85-proz. Phosphorsäure getropft. Die Mischung wurde 6 Std. bei 80–100° und bei 60° unter portionenweiser Zugabe von 41 g (0,15 Mol) β -(2,4,5-Trimethoxybenzyl)-buttersäure (32) gerührt. Nach 5 Min. wurde die rote Mischung unter äusserer Kühlung mit Eis zersetzt. Nach 12 Std. wurde das krist. Tetralon 33 abfiltriert und das Filtrat mit Äther ausgeschüttelt. Das Präparat wurde nach Entfernen der sauren Anteile mit $NaHCO_3$ aus Cyclohexan kristallisiert. 30 g (79%); Smp. 109–111°. Ohne Depression mit einem aus Trimethoxybenzol und Methylbernsteinsäureanhydrid hergestellten Präparat [23].

$C_{14}H_{18}O_4$ Ber. C 67,18 H 7,25% Gef. C 67,05 H 7,33%

2,4-Dinitrophenylhydrazon von 34. Aus Äthanol-Chloroform; Smp. 217–218°.

$C_{20}H_{22}O_7N_4$ Ber. C 55,81 H 5,15% Gef. C 55,60 H 5,03%

$\Delta\beta,\gamma$ - β -Methyl- γ -hydroxy-(2,5-diacetoxy-4-methoxy-phenyl)-butenolid (35) aus 31 a. Aus 100 mg Dihydroxybuttersäure 31 a mit Acetanhydrid und Pyridin 16 Std. bei 20°. Aus Aceton-Cyclohexan-Petroläther 71 mg (56%); Smp. 130–131°.

$C_{16}H_{16}O_7$ Ber. C 60,00 H 5,03% Gef. C 60,09 H 4,94%

Umsetzungen nach Formelschema IV

o-Vanillyl-benzyl-äther (36 a) aus 36. 94 g (0,62 Mol) aus Cyclohexan-Benzol krist. *o*-Vanillin (36) vom Smp. 41° wurden mit 80 g (0,63 Mol) Benzylchlorid und 100 g (0,72 Mol) Pottasche in 900 ml Alkohol 6 Std. unter Rühren gekocht. Der Ansatz wurde auf $\frac{1}{4}$ eingengt und nach Zugabe von 600 ml Wasser mit Äther ausgeschüttelt. *o*-Vanillin wurde mit 2 N Kalilauge entfernt. Aus Cyclohexan 110 g (74%) Benzyläther 36 a; Smp. 43°.

$C_{15}H_{14}O_3$ Ber. C 74,36 H 5,83% Gef. C 74,27 H 5,92%

2,5-Dihydroxy-3-methoxy-benzaldehyd (36 b) aus 36. Aus *o*-Vanillin mit Kaliumpersulfat nach [25] Ausbeute 11%; Smp. 139–140°.

2,4-Dinitrophenylhydrazon von 36 b. Aus Alkohol-Wasser, Smp. 248° (Zers.).

$C_{14}H_{12}O_7N_4$ Ber. C 48,28 H 3,47% Gef. C 47,70 H 3,83%

2,5-Dibenzoyloxy-3-methoxy-benzaldehyd (36 c) aus 36 b. Die $\frac{1}{2}$ Std. gekochte Mischung von 23 g (0,14 Mol) 2,5-Dihydroxy-3-methoxy-benzaldehyd (36 b), 600 ml abs. Alkohol und 40,5 g (0,29 Mol) Pottasche wurde mit 43 g (0,34 Mol) Benzylchlorid versetzt und unter Rühren noch 12 Std. gekocht. Das mit 2 N NaOH gewaschene Reaktionsprodukt krist. aus Aceton-Cyclohexan, 28,6 g (60%); Smp. 67–68,5°.

$C_{22}H_{20}O_4$ Ber. C 75,85 H 5,79% Gef. C 75,54 H 5,91%

2,4-Dinitrophenylhydrazon von 36 c. Aus Chloroform-Methanol, Smp. 167–168°.

$C_{28}H_{24}O_7N_4$ Ber. C 63,63 H 4,58% Gef. C 63,45 H 4,68%

$\Delta\beta,\gamma$ - α -Methyl- β -carbomethoxy- γ -(2-benzoyloxy-3-methoxyphenyl)-butensäure (37) aus 36 a. 6,05 g (25 mMol) 2-Benzoyloxy-3-methoxy-benzaldehyd (36 a) und 4,8 g (30 mMol) Methylbernsteinsäure-dimethylester wurden in 5 ml abs. *t*-Butylalkohol innert 10 Min. zu siedendem Alkoholat aus 1,45 g Kalium in 25 ml abs. *t*-Butylalkohol getropft. Die nach 45 Min. gekochte Mischung wurde mit 5 ml konz. Salzsäure angesäuert und eingedampft. Der mit 2 N $KHCO_3$ isolierte Halbesther 37 war ein gelbliches Öl (4,9 g; 53 %).

$\Delta\beta,\gamma$ - β -Carbäthoxy- γ -(2-benzoyloxy-3-methoxyphenyl)-butensäure (37 a) aus 36 a. Mit Bernstein-säure-diäthylester, analog 37 aus 36 a. Der ölige Halbesther wurde ohne Reinigung weiterverarbeitet.

$\Delta\beta,\gamma$ - α -Methyl- β -carboxy- γ -(2-benzoyloxy-3-methoxyphenyl)-butensäure (37 b) aus 37. 700 mg Halbesther 37 wurden mit 10 ml 10-proz. NaOH 15 Min. gekocht. Aus Aceton-Cyclohexan 250 mg (38%) Dicarbonsäure 37 b; Smp. 163°; daneben 250 mg ölige Mutterlaugen.

$C_{20}H_{20}O_6$ Ber. C 67,40 H 5,66% Gef. C 67,35 H 5,78%

1-Hydroxy-2-methyl-3-carbomethoxy-5-benzoyloxy-6-methoxy-naphthalin (38) aus 37. 2 g (5,4 mMol) Halbesther 37 wurden in 25 ml Acetanhydrid mit 1 g wasserfreiem Natriumacetat 5 Std. gekocht, eingedampft und in Äther mit 2 N $KHCO_3$ gewaschen. Der ölige Rückstand 1,8 g (95%) wurde an 20 g Aluminiumoxid (Akt. I) chromatographiert. Benzol-Äther eluierten 750 mg Subst. Aus Aceton-Cyclohexan, Smp. 94°.

$C_{21}H_{20}O_5$ Ber. C 71,58 H 5,72% Gef. C 71,50 H 5,88%

1-Acetoxy-3-carbäthoxy-5-benzoyloxy-6-methoxynaphthalin (38 a) aus 37 a. Analog 38 aus 37; Ausbeute 83%. Aus Aceton-Cyclohexan, Smp. 98°.

$C_{23}H_{22}O_6$ Ber. C 70,04 H 5,62% Gef. C 70,07 H 5,32%

α -(2-Benzoyloxy-3-methoxybenzal)¹²⁾- β -methyl-bernsteinsäureanhydrid (39) aus 37 b.

Die öligen Mutterlaugen (250 mg) aus der Herstellung der Säure 37 b wurden mit 20 ml 5-proz. KOH 10 Min. auf 100° erhitzt. Nach Ansäuern Neutralteile aus Methanol umkristallisiert; Smp. 83°.

$C_{20}H_{18}O_5$ Ber. C 70,99 H 5,36% Gef. C 71,18 H 5,37%

¹²⁾ Die Lage der Doppelbindung wurde nicht festgelegt.

α -(2,5-Dibenzyl-oxy-3-methoxybenzal)- β -methylbernsteinsäureanhydrid (39a) aus 36c. 10 g (29 mMol) 2,5-Dibenzyl-oxy-3-methoxy-benzaldehyd (36c) und 6,5 g (49 mMol) Methylbernsteinsäure-dimethylester wurden in 7,2 ml heissem abs. *t*-Butylalkohol gelöst und innert 5 Min. zur siedenden Lösung von Kalium-*t*-butylat aus 1,6 g Kalium in 29 ml abs. *t*-Butylalkohol getropft. Nach 1 Std. Kochen wurde die Mischung angesäuert. Aus Benzol-Petroläther 1,8 g (14%) Neutralteile; Smp. 131–132°.

$C_{27}H_{24}O_6$ Ber. C 72,96 H 5,45% Gef. C 73,10 H 5,55%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. MANSER) ausgeführt.

ZUSAMMENFASSUNG

Zur Herstellung von Ausgangsprodukten zur Synthese des Javanicins wurden, ausgehend von Vanillin (1) über Methoxyhydrochinon (2), dessen Ester 2a, b und 1,2,4-Trimethoxybenzol (2c) mit FRIES'scher Verschiebung, FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion und MANNICH-Kondensation eine grössere Anzahl Verbindungen vom Typus 3, 4, 5, 6 hergestellt, welche die neu eingeführten Substituenten in *o*-, *m*-, *p*-Stellung zu den bereits vorhandenen Sauerstoff-Funktionen tragen. Weitere Aufbaureaktionen unter Anwendung von Malonestersynthesen führten zu monocyclischen Präparaten von Typus 20, 21, die z. T. bereits sämtliche C- und O-Atome des Javanicins in der richtigen Anordnung aufwiesen, bisher aber nicht zu Javanicin-Derivaten cyclisiert werden konnten.

Im Zusammenhang mit der Untersuchung von WILLGERODT-Reaktionen wurde u. W. erstmals die Umwandlung einer Arylessigsäure 11 mit Thionylchlorid in ein ω , ω -Dichlorstyrol-Derivat 15 beobachtet.

Als einzige bicyclische Ausgangsprodukte der Javanicinsynthese wurden auf neuem, präparativ ergiebigem Wege das bekannte 3-Methyl-5,7,8-trimethoxy-1-tetralon (34) sowie aus *o*-Vanillin (36) die kompliziert gebauten Naphtholderivate 38 und 38a gewonnen.

Organisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 29. Mitt.: Helv. 46, 2543 (1963).
- [2] H. R. V. ARNSTEIN & A. H. COOK, J. chem. Soc. 1947, 1021.
- [3] S. WEISS & F. F. NORD, Arch. Biochem. 22, 288 (1949).
- [4] H. W. RUELIUS & A. GAUHE, Liebigs Ann. Chem. 569, 38 (1950).
- [5] Vgl. J. REIGRODSKI & J. TAMBOR, Ber. deutsch. chem. Ges. 43, 1964 (1910).
- [6] G. BARGELLINI & G. AVRUTIN, Gazz. chim. ital. 40, II, 343 (1910).
- [7] B. D. ASTILL, D. W. FASSETT & R. L. ROUDABUSH, Biochem. J. 72, 451 (1959).
- [8] G. BARGELLINI, Gazz. chim. ital. 41, II, 43 (1911).
- [9] J. HARASZTI, vgl. Chem. Abstr. 25, 5154 (1931).
- [10] F. MAUTHNER, J. prakt. Chem. 136, 205 (1933).
- [11] B. D. W. LUFF, W. H. PERKIN & R. ROBINSON, J. chem. Soc. 97, 1138 (1910).
- [12] Vgl. z. B. N. RABJOHN & A. MENDEL, J. org. Chemistry 21, 218 (1956).
- [13] V. PAOLINI, Gazz. chim. ital. 40, I, 113 (1910).
- [14] G. BARGELLINI & E. MARTEGIANI, Gazz. chim. ital. 41, II, 445 (1911).
- [15] O. BRUNNER & P. HANKE, Mh. Chem. 85, 88 (1954).
- [16] O. DANN, J. LANG & H. VOHL, Liebigs Ann. Chem. 637, 116 (1960).
- [17] L. E. SMITH & F. B. LA FORGE, J. Amer. chem. Soc. 53, 3072 (1931).
- [18] G. STORK & F. H. CLARKE, J. Amer. chem. Soc. 83, 3121 (1961).

- [19] H. A. BRUSON & C. W. MACMULLEN, *J. Amer. chem. Soc.* **63**, 270 (1941).
 [20] H. GAULT & T. SALOMON, *Ann. Chim.* [10] **2**, 143 (1924).
 [21] S. O. LAWESSON & T. BUSCH, *Acta chim. scand.* **13**, 1717 (1959).
 [22] J. W. BRÜHL & R. BRAUNSCHWEIG, *J. prakt. Chem.* **47** [2], 274 (1893).
 [23] V. C. FARMER, N. F. HAYES & R. H. THOMSON, *J. chem. Soc.* **1956**, 3600.
 [24] E. PROFFT, *J. prakt. Chem.* **277**, 175 (1958).
 [25] W. BAKER, N. C. BROWN & J. A. SCOTT, *J. chem. Soc.* **1939**, 1922; vgl. auch [17].
 [26] H. HOPFF & H. OHLINGER, *Angew. Chem.* **61**, 183 (1949).
 [27] S. TAKEI, SH. MIYAJIMA & M. ÖNO, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **65**, 279 (1932).
 [28] Vgl. B. S. RAO & V. SUBRAMANIAM, *J. chem. Soc.* **1937**, 1338.

221. Welkstoffe und Antibiotika

31. Mitteilung [1]¹⁾

Bicyclische Zwischenprodukte zur Synthese des Javanicins

von E. Hardegger, K. Steiner, E. Widmer und Th. Schmidt

(4. IX. 64)

Von den verschiedenen Ausgangsprodukten [1] für die Synthese des Javanicins kam aus präparativen Gründen nur das 3-Methyl-5,7,8-trimethoxy-1-tetralon (7) ernstlich in Frage. Um daraus zum Javanicin zu gelangen, war es nötig, am C-2 die Acetylseitenkette aufzubauen oder einzuführen, den Ring B zum 1,4-Chinon zu oxidieren und den dreifach methoxylierten Ring A in ein Methoxyhydrochinon umzuwandeln. Die Reihenfolge und die Art der einzelnen Operationen war nicht im voraus gegeben. Wir beschränkten uns vorerst auf die Acetylseitenkette und die *p*-Chinongruppierung im Ring B.

Zur Einführung der Seitenkette beabsichtigten wir, an das Chinon 12a, welches aus dem Tetralon 7 über das Naphtol 11c zugänglich war, Acetessigester anzulagern.

Es war bekannt, dass aus 2-Phenyl-1,4-naphtochinon (1) mit Acetessigester das 2-(α -Carbäthoxyacetyl)-3-phenyl-1,4-naphtochinon (2) erhalten wird [2], während die gleiche Reaktion beim 2-Methyl-1,4-naphtochinon (1a) für unsere Zwecke unbrauchbar erschien, da sie zum Cumaron 3 [3] führte, welches dem Anhydrojavanicin entspricht. 2,3-Dichlor-1,4-naphtochinon (4) gab mit Acetessigester unter Verlust eines Chloratoms und Einführung des Carbäthoxyacetylrests das 2-(α -Carbäthoxyacetyl)-3-chlor-1,4-naphtochinon (2a) [4].

In Modellversuchen mit 2-Methyl-1,4-naphtochinon (1a)²⁾ und Acetessigsäurebenzylester [5] konnten wir in geringer Ausbeute das 2-(α -Carbobenzyloxyacetyl)-3-methyl-1,4-naphtochinon (2b) und daraus durch Hydrogenolyse und Decarboxylierung das 2-Acetyl-3-methyl-1,4-naphtochinon (5) erhalten. Aus 2-Chlor-1,4-naphtochinon (1b)³⁾ entstand analog das 2-(α -Carbobenzyloxyacetyl)-3-chlor-

¹⁾ Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 2026.

²⁾ Von der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG, Basel, freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

³⁾ Hergestellt aus 2-Hydroxy-1,4-naphtochinon mit Thionylchlorid in Anlehnung an die Vorschrift von LYONS *et al.* [6]. 2-Hydroxy-1,4-naphtochinon wurde aus α -Tetralon über das 2,4-Dianil nach PFEIFFER *et al.* [7] gewonnen.