

LITERATURVERZEICHNIS

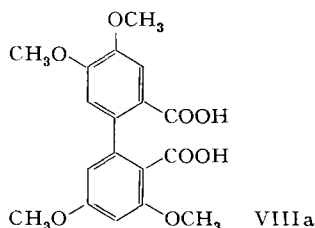
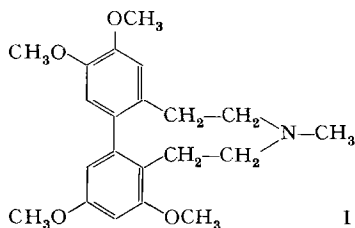
- [1] H. SIGEL & H. CH. CURTIUS, *Experientia* 22, (Heft 15. 10. 66, Nr. 486).
 [2] H. BRINTZINGER, *Helv.* 44, 744 (1961).
 [3] H. ERLLENMEYER, H. BRINTZINGER, H. SIGEL & H. CH. CURTIUS, *Experientia* 21, 371 (1965).
 [4] H. ERLLENMEYER, U. MÜLLER & H. SIGEL, *Helv.* 49, 681 (1966); R. ZELL & H. SIGEL, *Helv.* 49, 870 (1966).
 [5] H. SIGEL & H. ERLLENMEYER, *Helv.* 49, 1266 (1966).
 [6] K. VOGLER, R. O. STUDER, P. LANZ, W. LERGIER, E. BÖHNI & B. FUST, *Helv.* 46, 2823 (1963).
 [7] H. ERLLENMEYER, H. SIGEL, H. CH. CURTIUS & P. ANDERS, *Helv.* 49, 19 (1966).
 [8] K. VOGLER, R. O. STUDER, P. LANZ, W. LERGIER & E. BÖHNI, *Helv.* 48, 1161 (1965).
 [9] R. SCHWYZER, B. ISELIN, H. KAPPELER, B. RINIKER, W. RITTEL & H. ZUBER, *Helv.* 41, 1287 (1958).
 [10] L. MACHOLÁN, *Naturwissensch.* 46, 357 (1959).
 [11] A. N. RADHAKRISHNAN & A. MEISTER, *J. biol. Chemistry* 226, 559 (1957).
 [12] I. PHOTAKI, S. FALLAB & H. ERLLENMEYER, *Helv.* 39, 1484 (1956).
 [13] J. NYILASI & P. ORSÓS, *Acta chim. Acad. Scient. hung.* 43, 45 (1965); J. NYILASI, M. BIHARI-VARGA & P. ORSÓS, *ibid.* 47, 291 (1966).
 [14] S. MOORE & W. H. STEIN, *J. biol. Chemistry* 176, 367 (1948); 211, 907 (1954); S. MOORE, D. H. SPACKMAN & W. H. STEIN, *Analyt. Chemistry* 30, 1185 (1958).

261. Eine neue Synthese von 3,5,4',5'-Tetramethoxydiphensäure, einem Abbauprodukt des Alkaloids Protostephanin

von B. Pecherer und A. Brossi

(3. IX. 66)

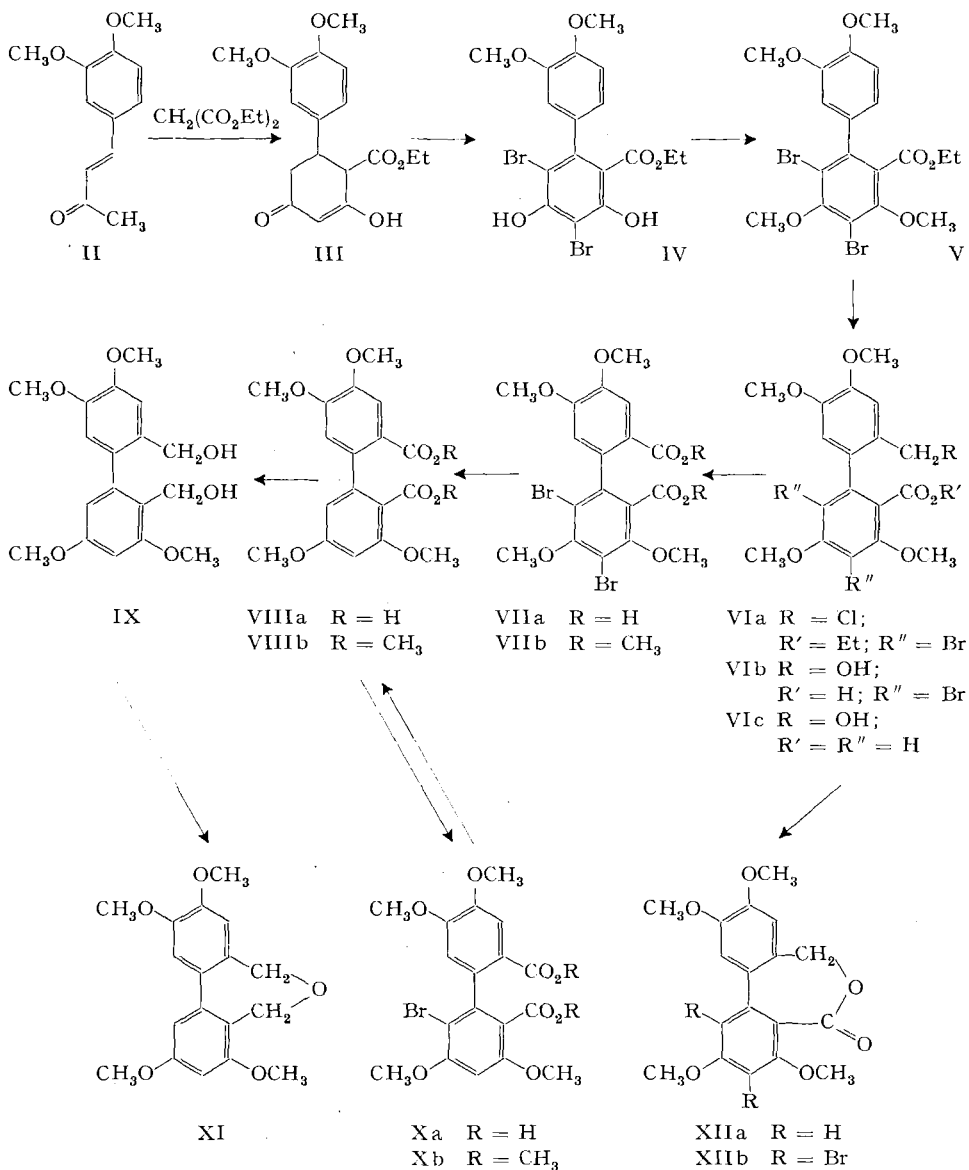
Für das Alkaloid Protostephanin, einem basischen Inhaltsstoff von *Stephania japonica* MIERS, haben KONDO, TAKEDA *et al.* [1] [2] die ungewöhnliche Struktur I auf Grund klassischer Untersuchungen abgeleitet.



Die Identität eines Abbauproduktes von I mit 3,5,4',5'-Tetramethoxydiphensäure (VIIIa) wurde durch Vergleich mit einem synthetischen Muster erbracht. Da das synthetische Vergleichsmuster nur in geringer Ausbeute erhalten wurde [2] und diese Dicarbonsäure für synthetische Pläne Anreiz hat, suchten wir nach neuen und ergiebigeren Methoden zu ihrer Darstellung. Über eine neue Synthese von VIIIa sei hier berichtet.

Die Synthese von VIIIa wurde ausgehend von Veratralaceton (II) auf dem im Formelschema abgebildeten Weg bewerkstelligt: Kondensation von Veratralaceton mit Malonester ergibt einen Ketodicarbonsäure-ester, der nicht isoliert, sondern durch

Formelschema



Einwirkung von Natriumäthylat direkt zum Diketo-ester III¹⁾ cyclisiert wurde. Die Bromierung von III in Pyridin-Dimethylformamid ergibt ein Gemisch bromierter Produkte, hauptsächlich jedoch den Dibromester IV.

Methylierung von IV mit Dimethylsulfat gibt den Tetramethoxyester V; dessen Struktur durch NMR.-Analyse sichergestellt wurde (siehe Exp. Teil). Die Chlormethy-

¹⁾ Die Lage der Doppelbindung in der Enol-Form wurde durch IR.- und NMR.-Spektren einwandfrei festgelegt.

auf -30° abgekühlt. Unter kräftigem Rühren wurden innerhalb $2\frac{1}{2}$ Std. 432 g (2,7 Mol) Brom³⁾ tropfenweise eingetragen. Nachdem ungefähr die Hälfte des Broms zugesetzt war, fiel ein Niederschlag von Pyridin-hydrobromid aus. Das rotbraune Reaktionsgemisch wurde nach 16 Std. Rühren bei 25° in 17 l Wasser eingetragen, der ausgefallene Niederschlag nach 24 Std. abfiltriert, in Wasser suspendiert und die Suspension mit 6 N Salzsäure auf pH 4–5 eingestellt. Der Ester IV wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei 100° getrocknet. Smp. 146–147°. Ausbeute 230 g (48%). Zur Analyse wurde aus wässrigem Alkohol umkristallisiert. Smp. 148–149°. IR. (KBr): 3461, 3390, 3158, 1702, 1652, 1565, 1516 cm^{-1} . NMR. ($\text{SO}[\text{CD}_3]_2$): $\delta = 0,82$ (3) (CH_3); 3,77, 3,87 (6) (2 CH_3O); 3,98 (2) (CH_2O); 6,73, 6,78, 7,04 (3) (arom.).

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_8\text{Br}_2$ (476,15) Ber. C 42,88 H 3,39 Br 33,57% Gef. C 43,15 H 3,68 Br 33,62%

4,6-Dibrom-3,5,3',4'-tetramethoxybiphenyl-2-carbonsäure-äthylester (V). 412 g (0,87 Mol) IV wurden in ein Gemisch von 2,5 l Toluol, 438 g (3,46 Mol) Dimethylsulfat und 459 g (4,33 Mol) wasserfreiem Natriumcarbonat eingetragen und 6 Std. unter Rühren und Rückfluss gekocht (Wasserabscheider). Nach dem Erkalten wurden 1 l Wasser und 50 ml Ammoniak zugegeben und $\frac{1}{2}$ Std. gerührt. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt, die Toluollösung neutral gewaschen, über Magnesiumsulfat und WOELM-Aluminiumoxid getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus *n*-Butanol umkristallisiert, mit Petroläther ($60\text{--}90^\circ$) gewaschen und an der Luft getrocknet: 375 g (86%) Ester V in weissen Kristallen vom Smp. 93–94°. IR. (KBr): 3000, 2932, 1730, 1515 cm^{-1} . NMR. (CDCl_3): $\delta = 1,00$ (3) (CH_3); 3,88, 3,92, 3,98 (12) (4 CH_3O); 4,03 (2) (CH_2O); 6,90 (3) (arom.).

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_8\text{Br}_2$ (504,21) Ber. C 45,25 H 3,99 Br 31,70% Gef. C 45,50 H 4,21 Br 31,53%

4,6-Dibrom-2'-chlormethyl-3,5,4',5'-tetramethoxybiphenyl-2-carbonsäure-äthylester (VIa). 252 g (0,5 Mol) V wurden in 1 l 99-proz. Ameisensäure bei 40° gelöst und die Lösung mit 750 ml (10 Mol) 37-proz. Formaldehyd und 750 ml konz. Salzsäure versetzt. Unter Durchleiten von HCl-Gas wurde das Reaktionsgemisch 90 Min. auf $80\text{--}85^\circ$ erwärmt, sodann in 3 l Wasser eingetragen, mit 1 l Benzol versetzt und das Gemisch bis zur Lösung des ausgeschiedenen Produkts gerührt. Die Benzollösung wurde abgetrennt und die wässrige Schicht dreimal mit je 100 ml Benzol extrahiert. Die vereinigten Benzollösungen wurden mit Wasser und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde aus Isopropylalkohol kristallisiert, mit Petroläther ($60\text{--}90^\circ$) gewaschen und an der Luft getrocknet: 239 g (83%) vom Smp. $110\text{--}112^\circ$. Zur Analyse wurde aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Smp. 112,5–114°. IR. (KBr): 2950, 2937, 2840, 1724, 1614, 1520 cm^{-1} . NMR. (CDCl_3): $\delta = 0,98$ (3) (CH_3); 3,84, 3,94 (12) (4 CH_3O); 4,00 (2) (CH_2O); 4,33 (2) (CH_2Cl); 6,58, 7,04 (2) (arom.).

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_8\text{ClBr}_2$ Ber. C 43,46 H 3,83 Cl+Br 35,34%
(552,68) Gef. „ 43,70 „ 4,12 „ + „ 35,08%

4,6-Dibrom-2'-hydroxymethyl-3,5,4',5'-tetramethoxybiphenyl-2-carbonsäure (VIb). 22,1 g (0,04 Mol) VIa wurden in einer Mischung von 200 ml Dioxan und 200 ml 2 N Natronlauge 20 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 500 ml Wasser gelöst und die Lösung mit verd. Schwefelsäure auf pH 8,5 eingestellt. Nach Abfiltrieren eines flockigen Niederschlags durch eine Schicht von Celite wurde das Filtrat erwärmt, durch weiteren Zusatz von verd. Schwefelsäure auf pH 3 eingestellt und der körnige Niederschlag nach dem Erkalten abfiltriert. Nach Trocknen im Vakuum bei 25° wurden 19,1 g (94%) VIb vom Smp. $115\text{--}125^\circ$ erhalten⁴⁾. Umkristallisieren aus einem Gemisch von gleichen Teilen Essigester und Petroläther (Sdp. $60\text{--}90^\circ$) gab Kristalle vom Smp. $173\text{--}175^\circ$. IR. (CHCl_3): 3572, 3429, 2995, 2923, 1740, 1720, 1608, 1514 cm^{-1} . NMR. (CDCl_3): $\delta = 3,77$, 3,87, 3,90, 3,92 (12) (4 CH_3O); 4,28 (2) (CH_2); 6,57, 6,92 (2) (arom.); 7,07 (2) (OH).

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{O}_7$ (505,47) Ber. C 42,77 H 3,59 Br 31,48% Gef. C 42,95 H 3,55 Br 31,77%

4,6-Dibrom-3,5,4',5'-tetramethoxydiphensäure (VIIa). 45 g (0,089 Mol) VIb wurden in eine Lösung von 17 g Kaliumhydroxid in 900 ml Wasser eingetragen und bei 60° mit einer Lösung von

³⁾ Um die Bildung harzartiger Produkte zu vermeiden, wurde etwas weniger als die berechnete Menge Brom verwendet.

⁴⁾ Die niedrigschmelzende Substanz, die dünnschichtchromatographisch einheitlich ist und wahrscheinlich eine polymorphe Form darstellt, kann für weitere Umsetzungen verwendet werden.

21,5 g Kaliumpermanganat in 350 ml Wasser tropfenweise bis zur bleibenden schwachrosa Färbung versetzt. Das Gemisch wurde zum Sieden erhitzt, das überschüssige Kaliumpermanganat mit Methanol zerstört und die Suspension durch eine Celite-Schicht filtriert. Aus dem heissen Filtrat wurde die Säure VIIa mit 12*N* Schwefelsäure gefällt, nach dem Erkalten abfiltriert, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet: 43 g (93%) vom Smp. 204–207°. Zur Analyse wurde aus Nitroäthan umkristallisiert; Smp. 209–210,5°. IR. (KBr): 2927, 2832, 2619, 1715, 1690, 1517 cm^{-1} .

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_8\text{Br}_2$ (520,16) Ber. C 41,56 H 3,10 Br 30,73% Gef. C 41,38 H 3,00 Br 30,58%

4,6-Dibrom-3,5,4',5'-tetramethoxydiphensäure-dimethylester (VIIb). Eine Lösung von 26 g (0,05 Mol) VIIa in 165 ml Methanol wurde mit einem Überschuss von ätherischem Diazomethan über Nacht bei 25° stehengelassen. Das überschüssige Diazomethan wurde mit Eisessig zerstört und das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft. Der Rückstand gab nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol 19,8 g (72%) VIIb in Form von gelblichen Kristallen vom Smp. 156–158,5°. IR. (CHCl_3): 3011, 2992, 2842, 1730, 1608, 1517 cm^{-1} . NMR. ($\text{SO}[\text{CD}_3]_2$): $\delta = 3,47, 3,63, 3,81, 3,85, 3,88$ (18) (6 CH_3O); 6,78, 7,52 (2) (arom.).

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_8\text{Br}_2$ (548,21) Ber. C 43,82 H 3,68 Br 29,16% Gef. C 44,22 H 3,81 Br 29,06%

3,5,4',5'-Tetramethoxydiphensäure (VIIIa). 25,1 g (0,05 Mol) VIIa wurden in 250 ml Eisessig in Gegenwart von 12,3 g wasserfreiem Natriumacetat und 10 g 10-proz. Palladium/Kohle bei 60° und 3 Atü Wasserstoffdruck 22 Std. geschüttelt. Nach dem Erkalten wurde die filtrierte Lösung im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 300 ml Wasser aufgenommen und die Säure VIIIa durch Zusatz von 10-proz. Schwefelsäure gefällt. Die Suspension wurde 1 Std. auf dem Wasserbad erwärmt und die weissen Kristalle abfiltriert, gewaschen und getrocknet. Smp. 221° (Zers.) (Lit. [2]: 212°). Ausbeute 14,6 g (92%). IR. (KBr): 2951, 2823, 2632, 1704, 1690, 1600, 1516 cm^{-1} . NMR. ($\text{SO}[\text{CD}_3]_2$): $\delta = 3,85, 3,87, 3,88$ (12) (4 CH_3O); 6,42, 6,67 (2), $J = 2,3$ (arom.); 6,85–7,50 (2) (arom.). Die NMR.- und Massen-Spektren der synthetischen und der natürlichen Säure waren identisch. Beide Säuren zeigten m/e 362.

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_8$ (362,34) Ber. C 59,67 H 5,01% Gef. C 59,28 H 5,05%

VIIIa wurde auf die gleiche Weise auch durch Debromierung der entsprechenden Monobromsäure Xa erhalten. Smp. 220–221°.

3,5,4',5'-Tetramethoxydiphensäure-dimethylester (VIIIb). 10 g (0,0276 Mol) VIIIa wurden in 200 ml Methanol gelöst und wie für VIIb beschrieben mit Diazomethan verestert. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol wurden 9 g (93%) VIIIb vom Smp. 118–120,5° erhalten (Lit. [2]: Smp. 119°).

3,5,4',5'-Tetramethoxy-2,2'-biphenyldimethanol (IX). Zu einer Suspension von 2,28 g (0,06 Mol) LiAlH_4 in 250 ml Äther wurde unter Rühren 7,8 g (0,02 Mol) VIIIb eingetragen⁵⁾. Während des Eintragens und eine weitere Stunde nachher wurde unter Rückfluss erhitzt. Nach Zersetzung mit Wasser und Filtrieren wurde das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Toluol kristallisiert. Smp. 154–156°. Ausbeute 6,6 g (99%). Zur Analyse wurde aus Toluol umkristallisiert. Smp. 156,5–158°. IR. (CHCl_3): 3598, 3400, 3000, 2947, 2842, 1685, 1515 cm^{-1} . NMR. ($\text{SO}[\text{CD}_3]_2$): $\delta = 3,73, 3,83$ (12) (CH_3O); 4,17 (4) ($\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2$); 4,32 (1) (OH); 4,97 (1) (OH); 6,30, 6,57, 6,75, 7,10 (2) (arom.).

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_6$ (334,36) Ber. C 64,65 H 6,63% Gef. C 64,39 H 6,88%

IX wurde auch durch Reduktion von VIc mit LiAlH_4 in Tetrahydrofuran in 93% Ausbeute erhalten. Smp. 156–158°.

6-Brom-3,5,4',5'-tetramethoxydiphensäure (Xa). Eine Lösung von 3,62 g (0,01 Mol) VIIIa in 200 ml Chloroform und 25 ml Eisessig wurde unter Rühren mit 1,6 g (0,01 Mol) Brom in 15 ml Eisessig bei 17–20° versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde $\frac{1}{2}$ Std. bei 35° und 2 Std. bei 25° gehalten und dann im Scheidetrichter zur Entfernung der Essigsäure mit Wasser gewaschen, wobei die Säure Xa ausfiel. Die Suspension wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Eisessig umkristallisiert. Smp. 285,5–286,5° (Zers.) (Lit. [2]: Smp. 259°). Ausbeute 3,14 g (71%). IR. (KBr):

⁵⁾ Der schwerlösliche Ester wurde durch Extraktion aus einer SOXHLET-Hülse, die zwischen dem Reaktionsgefäss und Rückflusskühler eingeschaltet war, in das Reaktionsgemisch eingetragen.

3439, 2940, 2832, 2624, 2531, 1743, 1693, 1620, 1595, 1521 cm^{-1} . NMR. ($\text{SO}[\text{CD}_3]_2$): $\delta = 3,77, 3,87, 3,88, 3,93$ (12) (4 CH_3O); 6,59, 6,78, 7,53 (3) (arom.).

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_8\text{Br}$ (441,25) Ber. C 49,00 H 3,88 Br 18,11% Gef. C 48,99 H 4,06 Br 18,72%

6-Brom-3,5,4',5'-tetramethoxydiphenylsäure-dimethylester (Xb). 0,22 g (0,05 Mol) Xa wurden in 15 ml Methanol gelöst und, wie für VIIb beschrieben, mit Diazomethan verestert. Die nach 18-stündigem Stehen bei 25° ausgefallenen Kristalle wurden abfiltriert und mit wenig kaltem Methanol gewaschen. Smp. 194,5–195,5° (Lit. [2]: Smp. 193–195°). Ausbeute 0,11 g (47%). IR. (KBr): 3000, 2940, 2842, 1727, 1596, 1583, 1500 cm^{-1} .

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_8\text{Br}$ (469,30) Ber. C 51,19 H 4,51 Br 17,03% Gef. C 51,35 H 4,90 Br 17,66%

*5,7-Dihydro-2,3,8,10-tetramethoxydibenz[*c,e*]oxepin (XI)*. Eine Lösung von 0,5 g (0,001 Mol) IX in 25 ml Chloroform wurde mit 0,21 g (0,0011 Mol) *p*-Toluolsulfochlorid und 0,25 g wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt und das Gemisch 24 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde mit heissem Petroläther (60–90°) extrahiert und dann zweimal aus Methanol umkristallisiert. XI wurde in Form von farblosen Kristallen vom Smp. 168–170° erhalten (Lit. [2]: Smp. 167°). Ausbeute 0,1 g. IR. (CHCl_3): 3000, 2950, 2858, 1607, 1575, 1515 cm^{-1} . NMR. ($\text{SO}[\text{CD}_3]_2$): 3,85, 3,88 (12) (4 CH_3O); 4,17 (4) ($\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2$); 6,57, 6,70, 7,08, 7,18 (4) (arom.).

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_5$ (316,36) Ber. C 68,34 H 6,37% Gef. C 68,96 H 6,38%

2'-Hydroxymethyl-3,5,4',5'-tetramethoxybiphenyl-2-carbonsäure (VIc) und das entsprechende Lacton XIIa. Eine Lösung von 25,3 g (0,05 Mol) VIa in 235 ml Äthanol und 15 ml 30-proz. Natronlauge wurde in Gegenwart von 10 g RANEY-Nickel 12 Std. bei 60° und 3 Atü Wasserstoffdruck geschüttelt. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde das Filtrat mit Benzol extrahiert und sodann mit 10-proz. Schwefelsäure versetzt. Zur Vervollständigung der Fällung wurde 1 Std. auf dem Wasserbad erwärmt. Das abfiltrierte Produkt (14,3 g; Smp. 171–174°) erwies sich als ein Gemisch von zwei Substanzen (Dünnschichtchromatographie). Nach Umkristallisieren aus Isopropylalkohol wurden 6,7 g weisse Kristalle vom Smp. 200–201° erhalten, die durch Mikroanalyse und IR.-Spektrum als das Lacton XIIa charakterisiert wurden. IR. (CHCl_3): 3010, 2940, 2840, 1725, 1607, 1572 cm^{-1} . NMR. ($\text{SO}[\text{CD}_3]_2$): $\delta = 3,85, 3,88, 3,89$ (12) (4 CH_3O); 4,88 (2) (CH_2-O); 6,72, 7,19, 7,30 (4) (arom.).

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_6$ (330,34) Ber. C 65,44 H 5,49% Gef. C 65,65 H 6,04%

Aus den Mutterlauge wurden 7,8 g einer Substanz isoliert, die in einem Gemisch von 100 ml Dioxan und 30 ml 3-proz. Natronlauge 4 Std. unter Rückfluss erhitzt wurden. Nach dem Erkalten wurde mit 25 ml Benzol extrahiert, bei 25° mit 10-proz. Schwefelsäure angesäuert und das ausgefallene Produkt abfiltriert. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Toluol wurden 5 g weisse Kristalle vom Smp. 189–190° (Zers.) erhalten, die durch Mikroanalyse und IR.-Spektrum als die Säure VIc identifiziert wurden. IR. (CHCl_3): 3460, 3000, 2942, 1700, 1603, 1518 cm^{-1} . NMR. (CDCl_3): $\delta = 3,76, 3,81, 3,85$ (12) (4 CH_3O); 4,35 (2) (CH_2-O); 6,33, 6,50, 6,66, 6,93 (4) (arom.); 7,02 (2) (OH).

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_7$ (348,36) Ber. C 62,06 H 5,79% Gef. C 62,01 H 5,80%

*1,3-Dibrom-2,4,9,10-tetramethoxydibenz[*c,e*]oxepin-5(7H)-on (XIIb)*. Eine Lösung von 2,6 g (0,05 Mol) VIb in 10 ml Pyridin wurde bei 0° mit einer Lösung von 1,3 g *p*-Toluolsulfochlorid in 5 ml Pyridin tropfenweise versetzt. Nach 3tägigem Stehen bei 25° wurde das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Chloroform aufgenommen. Nach Waschen und Trocknen wurde das Chloroform abdestilliert und der halb feste Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. XIIb wurde in Form von weissen Nadeln vom Smp. 203–205° erhalten. Ausbeute 1,53 g (63%). IR. (KBr): 2927, 2847, 1734, 1613, 1550, 1520 cm^{-1} . NMR. (CDCl_3): $\delta = 3,93, 3,98, 4,00$ (12) (4 CH_3O); 4,87 (2) (CH_2-O); 6,97, 7,37 (2) (arom.).

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{O}_6$ (488,16) Ber. C 44,29 H 3,30 Br 32,74% Gef. C 44,15 H 3,27 Br 32,19%

XIIb wurde auch durch Sublimation von VIb bei 185°/0,1 Torr erhalten. Smp. 202–203° (aus Benzol-Cyclohexan).

Die Mikroanalysen wurden in unserm Mikrolabor (Leitung Dr. A. STEYERMARK) ausgeführt und die IR., NMR.- und Massen-Spektren in unserer physikochemischen Abteilung (Leitung Dr. P. BOMMER) aufgenommen. Herrn M. D. ROSENBERG und R. C. SUNBURY danken wir für ihre Mit-hilfe bei der Ausführung der Experimente.

SUMMARY

A convenient synthesis for the preparation of 3,5,4',5'-tetramethoxydiphenic acid is described, wherein veratralacetone is condensed with diethyl malonate and the resulting product converted to the ethyl ester of 4,6-dibromo-3,5-dihydroxy-3',4'-dimethoxybiphenyl-2-carboxylic acid. After methylation, the corresponding di-bromotetramethoxy ester is chloromethylated at the 2' position. This latter com-pound is successively hydrolyzed, oxidized, and debrominated to 3,5,4',5'-tetra-methoxydiphenic acid, identical in all respects with that obtained from protoste-phanine by degradation.

Chemical Research Department
HOFFMANN-LA ROCHE INC.
Nutley, New Jersey 07110
USA

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Übersicht: HANS-G. BOIT, «Ergebnisse der Alkaloid-Chemie bis 1960», Akademie-Verlag, Berlin 1961, S. 402–404. – A BROSSI & B. PECHERER, 4th International Symposium on the Chemistry of Natural Products, IUPAC Congress, Stockholm 1966, Abstract Book, p. 95.
[2] H. KONDO & K. TAKEDA, *Itsuu Kenkyusho Nempo* 9, 78 (1958); cf. Chem. Abstr. 54, 1580 (1960).
[3] H. KONDO & K. TAKEDA, *Itsuu Kenkyusho Nempo* 5, 51 (1954); cf. Chem. Abstr. 49, 15933 (1955).
[4] C. F. VAN DUIN, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* 45, 345 (1926).
[5] W. H. PERKIN, JR. & E. SCHIESS, *J. chem. Soc.* 1904, 163.

262. Magnetische Nicht-Äquivalenz von Protonen als Folge konformativer Chiralität Kinetik einer Racemisierung

von F. Conti¹⁾, C. H. Eugster und W. von Philipsborn

(5. IX. 66)

Im Rahmen der Konstitutionsaufklärung des Naturstoffes Fuerstion **1** wurde ein Umwandlungsprodukt der Struktur **2** mit einem Naphtalinring erhalten [1].

Die Protonenresonanzspektren von **2a** und **2b** zeigten nicht-äquivalente Methylgruppen für die an einem aromatischen Ring haftende Isopropylgruppe und zwei Singulette für die geminalen Methylgruppen an C-12 des achtgliedrigen Ringes. Diese Nicht-Äquivalenz wurde als Folge konformativer Chiralität [2] gedeutet [1], da die Molekel kein chirales Kohlenstoffatom aufweist und da erwartet werden kann, dass der nichtplanare achtgliedrige Ring zu Atropisomerie führt.

¹⁾ Ständige Adresse: Istituto di Chimica Fisica, Università di Roma.