

99. Abbaureaktionen an 3-[2'-(2"-Dimethylaminoäthyl)-phenyl]-isochromanen¹⁾

von **Wolfgang Wiegrebe**²⁾, **Hans Michael Stephan** und **Johann Fricke**

Pharmazeutisches Institut der Universität Bern

und **Urs Peter Schlunegger**

Organisch-chemisches Institut der Universität Bern, Laboratorium für Massenspektrometrie

Herrn Prof. Dr.Dr.h.c. *H.H. Inhoffen* zum 70. Geburtstag in Dankbarkeit und Verehrung gewidmet

(20. X. 75)

Degradation of 3-[2'-(2"-Dimethylaminoethyl)-phenyl]-isochromanes. – *Summary.* Degradation of the β -dimethylaminoethyl sidechain of properly substituted 3-aryl-isochromanes produce *inter alia* the amines **2**, the styrenes **3**, the aldehyde **5b** and the carboxylic acid **4b**. The racemates of the amine **15** and the aldehyd **5b** were resolved; the chiral center of the menthoxy-carbonyl-hydrazone was eliminated by ester interchange.

In früheren Veröffentlichungen [1–3] haben wir Synthesemöglichkeiten und die Frage der Entstehung von 3-Aryl-isochromanen vom Typ **1** aus 1-(*o*- α -Hydroxyalkyl-benzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolinen untersucht. Die Frage, ob diese Umsetzung über ein Carbeniumion oder als S_Ni-Reaktion abläuft, wurde anhand eines chiralen 1-(*o*-Hydroxymethyl-benzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolins geprüft. Das entstandene 3-Aryl-isochroman war optisch aktiv [1], doch kann über die optische Reinheit noch nichts Definitives ausgesagt werden. Zur Klärung des Reaktionsmechanismus müssen weiterhin die absoluten Konfigurationen des Eduktes und des Produktes bekannt sein. Daran arbeiten wir zur Zeit.

Die Racemat-Trennung am Amin **2b** scheiterte: Wir vermuten, dass die β -Dimethylaminoäthyl-Seitenkette zu labil ist. Demzufolge sollten sich Racemate leichter trennen lassen, wenn die Seitenkette verkürzt ist.

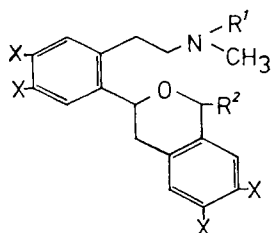
Wir beschreiben hier den Abbau der Seitenkette bis zur Carbonsäure (Teil A) und die Racematspaltung entsprechender Benzylamin- bzw. Aldehyd-Derivate (Teil B). 3-Aryl-isochromane sind Bisbenzyläther; dementsprechend wurden saure Reaktionsbedingungen im allgemeinen gemieden. Als Modellsubstanz diente **2a**, das aus Papaverin über Coralyn-sulfoacetat hergestellt wird [3]. Weitergehende Versuche, einschliesslich der Racemattrennung von Folgeprodukten, wurden an **2b** durchgeführt, das aus **1** [1] durch Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion [4] erhalten wurde.

A) Abbaureaktionen. – Quaternisierung der Substanzen **2** führte zu den entsprechenden Methojodiden, die durch *Hofmann*-Abbau in die Styrole **3** umgewandelt wurden.

1) 4. Mitt. über 3-Phenylisochromane; 3. Mitt. s. [1].

2) Neue Adresse: Fachbereich Chemie und Pharmazie der Universität, D-84 Regensburg, Deutschland.

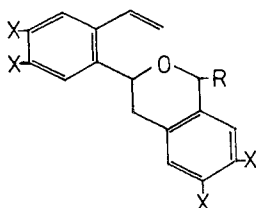
Schema 1



1 R¹ = CO-OC₂H₅, R² = H

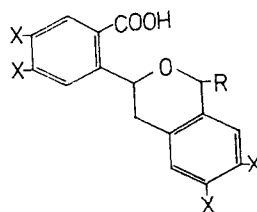
2a R¹ = R² = CH₃

2b R¹ = CH₃, R² = H



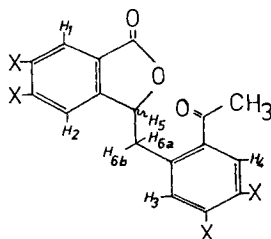
3a R = CH₃

3b R = H



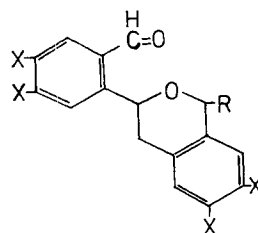
(**4a** R = CH₃)

4b R = H



6

X = OCH₃



5a R = CH₃

5b R = H

Das Massenspektrum von **3a** zeigt folgende Fragmentierung: im oberen Massenbereich Verlust von $\cdot\text{CH}_3$, H_2O und $\cdot\text{CH}_3 + \text{H}_2\text{O}$. Retro-Diels-Alder-Reaktion [5] führt zu m/e 178 ($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$)³. Den weiteren Zerfall dieses Ions und die Entstehung von m/e 206 haben wir bei einer ähnlichen Verbindung beschrieben [2] (Schema 2). Im NMR.-Spektrum von **3a** führt die Styrol-Partialstruktur zu folgenden Signalen: die zum Benzolring β -ständigen Protonen der Olefingruppe bilden durch Kopplung mit dem α -Proton und geminale Kopplung Doppeldublette. Das zum α -Proton *trans*-ständige Proton mit $J_{vic} = 17$ Hz und $J_{gem} = 1,5$ Hz erscheint bei $\delta = 5,58$ ppm, das *cis*-ständige bei $\delta = 5,26$ ppm ($J_{vic} = 11$ Hz, $J_{gem} = 1,5$ Hz). Das α -Proton bildet ein Doppeldublett, Zentrum bei $\delta = 7,08$ ppm, mit den Kopplungskonstanten 11 Hz und 17 Hz.

Wir versuchten vergeblich, **3a** mit Natriumperjodat/Kaliumpermanganat in *t*-Butylalkohol [6] zur Carbonsäure **4a** zu oxydieren. Die Umsetzungen der Styrole **3** mit Osmiumtetroxid/Natriumperjodat [7] führten zu den Aldehyden **5**; die Oxydation von **5a** mit Kaliumpermanganat in *t*-Butylalkohol/Kaliumcarbonat lieferte ein präparativ nicht verwertbares Gemisch, und die Umsetzung mit Dichromat/Schwefelsäure in Wasser/Aceton [8] verlief unter Öffnung des Isochromanringes zum Lacton **6**. Im MS. von **6** tritt neben $M^+ = 386$ (100%) im wesentlichen nur noch ein Pik bei m/e 193 (70%) auf, der auf die Fragmente $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_4$ und $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_3$ zurückzuführen ist (Schema 3). Die NMR.-Daten von **6** sind aus der Tabelle ersichtlich.

³) Ist von einem Ion die Summenformel angegeben, so wurde sie durch hochauflösende Massenspektrometrie bestimmt.

Schema 2

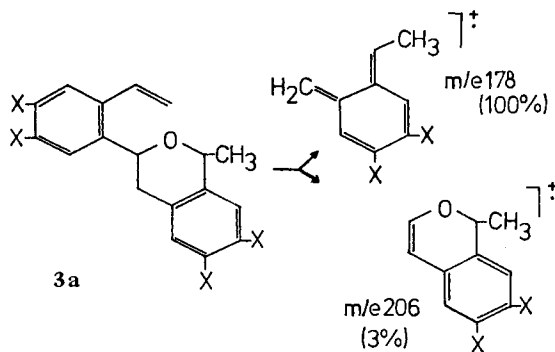


Tabelle. ¹H-NMR.-Spektrum der Verbindung **6** (s. Schema 1)

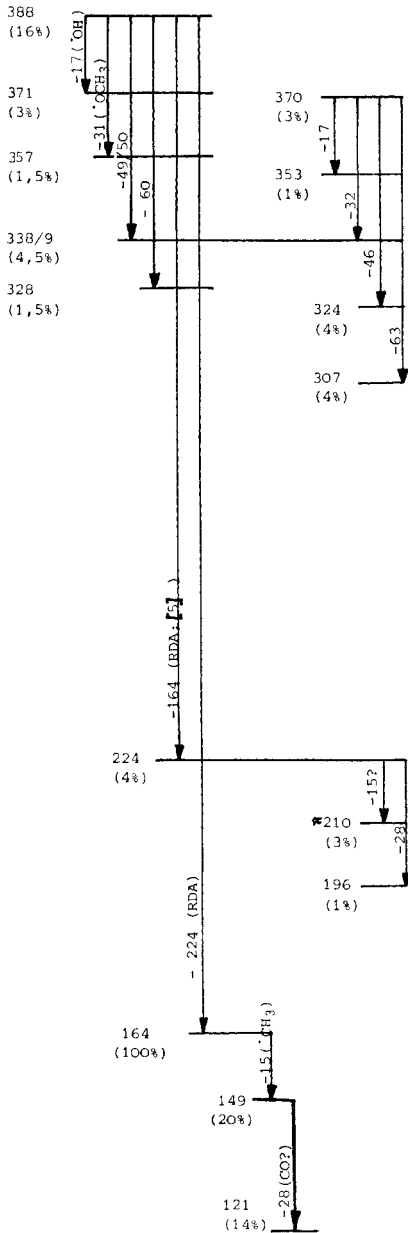
Protonen	δ (ppm) und J (Hz) (in CDCl ₃)
H ₁ , H ₂ , H ₃ , H ₄	7,26 (s, 1H); 7,17 (s, 1H); 7,04 (s, 1H); 6,75 (s, 1H)
H ₅	5,53 (d × d, 1H, J _{H₅, H_{6a}} = 3, J _{H₅, H_{6b}} = 8)
H _{6a}	3,83 (d × d, 1H, J _{H_{6a}, H_{6b}} = 14, J _{H_{6a}, H₅} = 3)
H _{6b}	2,86 (d × d, 1H, J _{H_{6b}, H_{6a}} = 14, J _{H_{6b}, H₅} = 8)
CH ₃ O	3,95 (s, 3H); 3,89 (s, 3H); 3,87 (s, 6H)
CH ₃	2,57 (s, 3H)

Beim Versuch, **5b** mit feuchtem Silberoxid in Dioxan/NaOH zur Carbonsäure **4b** zu oxydieren, erhielten wir **5b** fast quantitativ zurück; eine Carbonsäure war im DC nicht nachzuweisen. Wir hatten für dieses Experiment das von *Pearl* [9] beschriebene Verfahren so modifiziert, dass Vanillin auch im Milligramm-Maßstab quantitativ zu Vanillinsäure oxydiert wurde. Bei Verwendung äquimolarer Mengen Silberoxid wurde auch 3,4-Dimethoxy-benzaldehyd quantitativ zur entsprechenden Carbonsäure oxydiert, während **7** (Schema 4) überhaupt nicht zur Säure umgesetzt wurde. Aus 2,4,5-Trimethoxy-benzaldehyd entstand die entsprechende Carbonsäure nur in schlechter Ausbeute (3%). *Tollens*-Reagens [10] überführt dagegen **5b** bzw. **7** (auch 2,4,5-Trimethoxy-benzaldehyd) zu **50** bzw. 65% in die Carbonsäuren **4b** bzw. **11**, deren Struktur durch die Massenspektroskopie ihrer Methylester gesichert wurde (s. Figur).

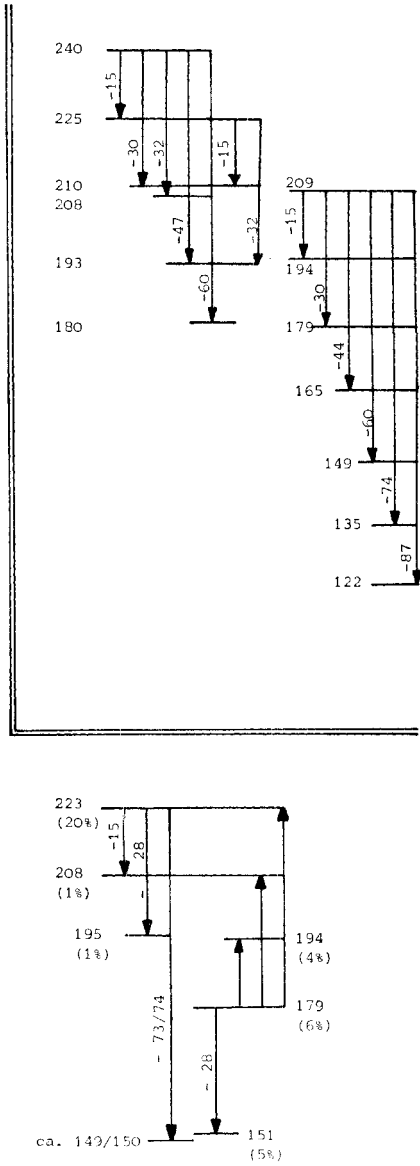
7 wurde folgendermassen hergestellt: *Clark-Eschweiler*-Methylierung von 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin [11] lieferte die entsprechende N-Methyl-Verbindung [12], die quaternisiert [13] und nach *Hofmann* zu **8** [11] abgebaut wurde. Erneute Quaternisierung ergab **9** [14], das mit Methylat zu **10** umgesetzt wurde. Spaltung mit Osmiumtetroxid/Natriumperjodat führte schliesslich zu **7**.

Ein weiterer Versuch, Carbonsäuren des Typs **4** zu erhalten, führte über die zugehörigen Nitrile. Zur Umwandlung von Aldehyden in Nitrile über die Oxime sind verschiedene Verfahren bekannt. Da wegen der vermuteten Säureempfindlichkeit alle im

4-Methylester

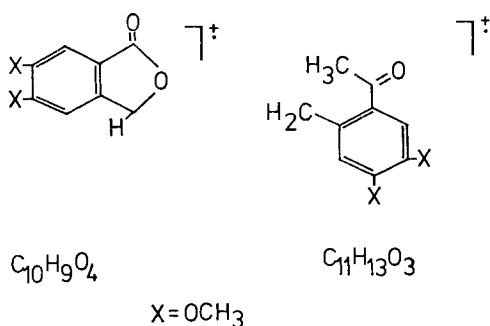


11-Methylester



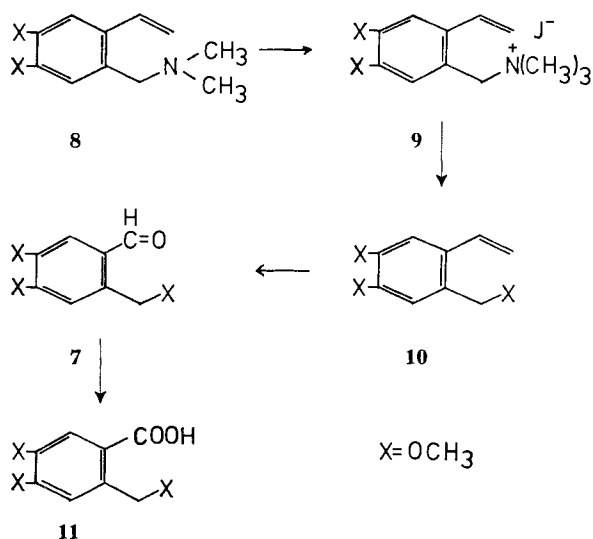
Durch DADI (Direct Analysis of Daughter Ions) und Barber-Elliott-Defokussierung [19] nachgewiesene Fragmentierungszüge der Methylester von **4** und **11**

Schema 3



sauren Bereich durchzuführenden Reaktionen ausgeschlossen wurden, erprobten wir die von *Goldschmidt* [15], *Mukaiyama* [16] und *Brady* [17] beschriebenen Wege zunächst am Veratrumaldehyd (3,4-Dimethoxybenzaldehyd): Veratrumaldehyd-oxim [18] reagierte mit Phenylisocyanat und Triäthylamin [16] nur in mässiger Ausbeute zum Nitril. Bei der Umsetzung von Veratrumaldehyd-oxim mit 2 Mol-Äquiv. Phenyl-

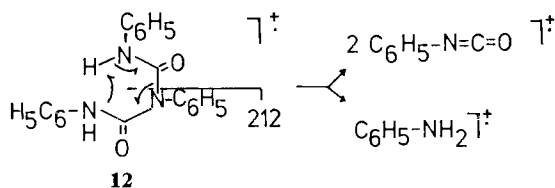
Schema 4



isocyanat erhielten wir neben dem Nitril eine Substanz, die im IR.-Spektrum (KBr) starke Banden bei 1710, 1530 und 3320 cm^{-1} zeigt und bei alkalischer Hydrolyse in N,N'-Diphenylharnstoff übergeht. Das MS. der unbekanntenen Substanz zeigt das Molekül-Ion bei m/e 331 (3%), welches unter Bildung von m/e 212 (16%, Diphenylharnstoff) Phenylisocyanat (m/e 119, 33%) abspaltet. Der Basispik (m/e 93, Anilin) entsteht aus m/e 212 durch Verlust von Phenylisocyanat. Diese Fragmentierungen wurden durch DADI-Methode (Direct Analysis of Daughter Ions) [19] nachgewiesen.

Die Entstehung des Anilins entspricht der Dimethylamin-Bildung bei der Fragmentierung von Trimethylharnstoff [20].

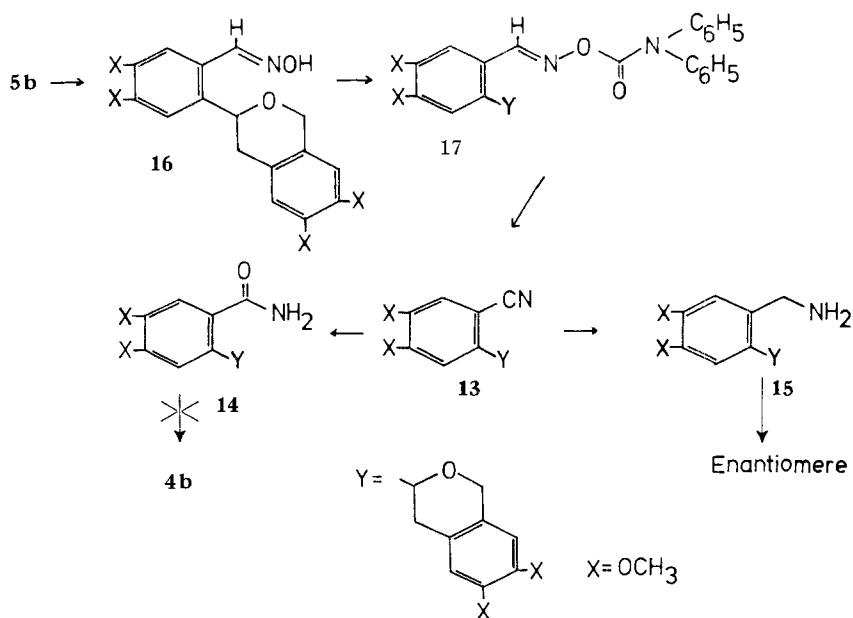
Schema 5



Aus diesen Befunden leiten wir für die unbekannte Verbindung die Formel **12** ab. Ihre Struktur wurde noch durch Vergleich mit einer Verbindung, die durch Umsetzung von N,N'-Diphenylharnstoff mit Phenylisocyanat erhalten wurde, bestätigt.

Wesentliche bessere Ausbeuten an Veratronitril erhielten wir durch Umsetzung von Veratrumaldehyd-oxim mit Diphenylcarbamylochlorid nach *Brady* [17]. Wir übertrugen diese Reaktionsbedingungen auf **5b** und erhielten das Nitril **13** in guter Ausbeute. **13** liess sich im alkalischen Milieu in verschiedenen Lösungsmitteln (Äthanol/Wasser, Dioxan/Wasser, Äthylenglykol/Wasser) nur bis zum Säureamid **14** hydrolysieren. Mit Lithiumalanat wurde **13** zu **15** reduziert. Die Verbindungen **16** und **17** sind im experimentellen Teil beschrieben.

Schema 6

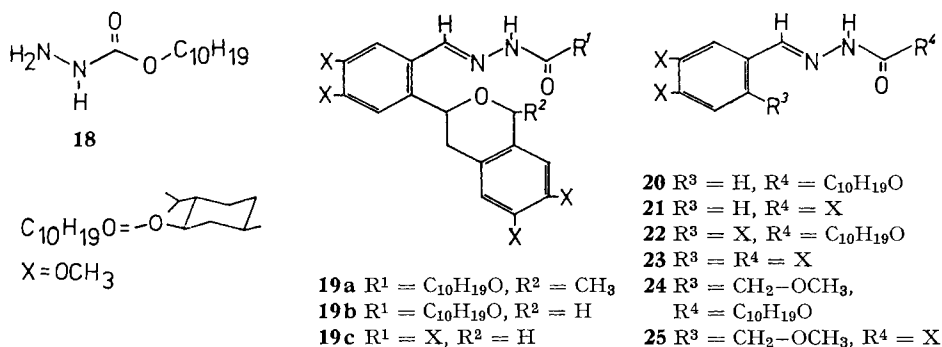


B) Racemattrennungen. – Das Racemat des Amins **15** liess sich mit Dibenzoyl-L-(+)-weinsäure in methanolischer Lösung spalten. Nach mehrfacher fraktionierter Umkristallisation des diastereomeren Salzes änderte sich der Drehwert des Amins

($[\alpha]_{365}^{25} = +64^\circ$) nicht mehr. **15** zersetzt sich teilweise während der Racemattrennung. Die Identität von (+) – **15** wurde durch IR.-Vergleich mit *rac*-**15** gesichert.

Carbonylverbindungen können mit dem von Woodward *et al.* [21] beschriebenen Reagens **18** in Enantiomere gespalten werden.

Schema 7



Wir setzten nach einem Vorversuch an **5a** (\rightarrow **19a**) den Aldehyd **5b** zum Menthoxy-carbonylhydrazone **19b** um, das bis zur Smp.-Konstanz umkristallisiert wurde. Derartige Hydrazone werden nach der Diastereomerentrennung durch Kochen mit 1proz. äthanolischer Schwefelsäure in die Carbonylverbindungen übergeführt [21]. Die Modells substanz **20** war jedoch nach 18 Std. nur teilweise zu Veratrumaldehyd hydrolysiert, der Rest war Ausgangsmaterial (DC.). Analoge Versuche an **19a**, **22** und **24** zeigten, dass auch diese Verbindungen nicht zu den entsprechenden Aldehyden hydrolysiert wurden: die Ausgangsmaterialien konnten weitgehend zurückgewonnen werden, durch DC. der Rohprodukte wurde Zersetzung nachgewiesen. Die Hydrazonegruppe in **19b** wäre also nur unter Bedingungen zu spalten, welche die Gefahr der Racemisierung durch säurekatalysierte Ätherspaltung hervorrufen, gegebenenfalls mit stereo-unspezifischer Recyclisierung. Wir verzichteten daher auf die Gewinnung des optisch reinen **5b** und entfernten statt dessen die chiralen Hilfszentren des Mentholteils. Der Versuch, an der Modells substanz **20** die Menthoxy-carbonyl-hydrazone-Gruppe wie bei Urethanen mit Lithiumalanat in Tetrahydrofuran [4] zu reduzieren, führte zu einem präparativ unbrauchbaren Gemisch. Mit Natriummethylat dagegen wurde durch Umesterung von **20** zu **21** Menthol abgespalten. Auf gleiche Weise reagierte **19b** zu **19c**. Letzteres war optisch aktiv ($[\alpha]_{578}^{24} = -97^\circ$) und zeigt im Carbonylbereich des IR.-Spektrums (KBr) zwei Banden bei 1725 bzw. 1745 cm^{-1} . Auch **21** weist diese Banden auf, während sie in **19b** bzw. **20** zum Bereich grösserer Wellenlängen (1710 und 1685 cm^{-1}) verschoben sind (in **19b** ist die Schwingung bei 1710 cm^{-1} nur als Schulter ausgebildet).

Durch Vergleich mit **21** wird deutlich, dass die Pik-Intensitäten in den Massenspektren der Methoxycarbonyl-hydrazone **23**, **19c** und **25** durch den O-haltigen Substituenten in *o*-Stellung zur N-haltigen Seitenkette stark beeinflusst werden: In **21** verliert M^+ (m/e 238, 50%) durch *McLafferty*-Umlagerung $\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2$ unter Bildung des Nitrils m/e 163 (100%). Spaltung der (N-N-)Bindung führt zu m/e 164 (25%). Im Bereich niedriger Massenzahlen tritt m/e 43 (HNC O) deutlich hervor. In **23**

sind der Verlust von $C_2H_5NO_2$ aus M^+ (m/e 268) und die (N–N)-Spaltung deutlich zurückgedrängt. Statt dessen wird auf einem noch nicht bekannten Weg bevorzugt $C_2H_5N_2O_2$ abgespalten. $HNCO$ (m/e 43) wird zum Basispik.

Bei **25** zeigt M^+ (m/e 282, 7%, $C_{13}H_{18}N_2O_5$) zwei Hauptfragmentierungszüge: beim einen lässt sich nach einer partiellen Abspaltung der Hydrazin-Seitenkette ($C_2H_4NO_2$) zu m/e 208 (100%, $C_{11}H_{14}NO_3$) die Eliminierung von Methanol zu m/e 176 (70%, $C_{10}H_{10}NO_2$) durch DADI [19] belegen. Der andere Fragmentierungszug zeigt nach Methanol-Verlust zu m/e 250 (31%, $C_{12}H_{14}N_2O_4$) die teilweise Abspaltung der N-haltigen Seitenkette (C_2H_3NO) zu m/e 193 (19%, $C_{10}H_{11}NO_3$), wobei noch unbekannt ist, ob letztere ein einstufiger Prozess ist. Diese beiden Fragmentierungszüge deuten darauf hin, dass der Methanol-Verlust auf einen Bruch der (O–CH₂)-Bindung in der O-haltigen Seitenkette zurückzuführen ist. Daneben fanden sich aber zusätzlich noch Übergänge, die für eine Abspaltung von Methanol aus der N-Seitenkette sprechen, nämlich von m/e 250 ($M^+ - CH_3OH$) aus zu m/e 208 oder 207 (250 – CNO oder HCNO; breites DADI-Signal).

DADI-Analysen und Massenfnebestimmungen zeigten, dass M^+ der Verbindung **19c** (m/e 430, 5%, $C_{22}H_{26}N_2O_7$) Wasser zu m/e 412 (2%, $C_{22}H_{24}N_2O_6$), durch Bruch der (N–N)-Bindung $C_2H_4NO_2$ zu m/e 356 (19%, $C_{20}H_{22}NO_5$) und durch Spaltung der N-haltigen Seitenkette in Benzylstellung $C_2H_5N_2O_2$ zu m/e 341 (32%, $C_{20}H_{21}O_5$) verliert. Eine CO-Abspaltung aus dem Pik bei m/e 341 führt zu m/e 313 (16%, $C_{19}H_{21}O_4$). Diese CO-Gruppe stammt offenbar aus dem Hydropyranring des Isochromansystems, verliert doch m/e 313 neben CH_3 zu m/e 298 (4%) und OCH_3 zu m/e 282 (9%) Dimethoxybenzol $C_8H_{10}O_2$ zu m/e 175 (14%, $C_{11}H_{11}O_2$). Der Basispik bei m/e 164 (100%, $C_{10}H_{12}O_2$) ist auf eine Retro-Diels-Alder-Reaktion [5] des Isochromansystems zurückzuführen.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben. Die IR.-Spektren wurden mit dem Gerät Beckman IR 10, die Massenspektren mit dem Varian MAT CH 5-DF aufgenommen. UV.-Spektren: die λ_{max} sind in nm, die Intensitäten in $\log \epsilon$ angegeben. Smp. sind nicht korrigiert. Die Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium M. Beller, Göttingen (Deutschland) ausgeführt. Die optischen Drehungen wurden mit dem Polarimeter Perkin-Elmer 141 bestimmt.

A. *Quaternisierung des 1-Methyl-3-[2'-(2''-dimethylaminoäthyl)-4',5'-dimethoxyphenyl]-6,7-dimethoxyisochromans (2a).* 5,2 g **2a** wurden in 100 ml Aceton und 30 ml Benzol heiss gelöst. Nach Zugabe von 10 ml CH_3I wurde 1 Std. unter Rückfluss erhitzt, anschließend i. V. eingeeengt und der Rückstand umkristallisiert: die weissen Kristalle (5,2 g, 75%) schmolzen bei 150° nicht klar und zersetzten sich über 200°. – UV. (0,1 N HCl): 227 (4,46); 282 (3,86).

$C_{25}H_{36}INO_5$ (557,5) Ber. C 53,86 H 6,51% Gef. C 53,70 H 6,42

Quaternisierung des 3-[2'-(2''-Dimethylaminoäthyl)-4',5'-dimethoxyphenyl]-6,7-dimethoxyisochromans (2b). 7,5 g **2b** wurden unter Erwärmen in 100 ml Benzol gelöst. Nach Zugabe von 20 ml CH_3I fiel das quaternäre Salz aus. Es wurde noch 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die nach dem Einengen erhaltenen gelben Kristalle wurden mit Aceton und wenigen Tropfen Methanol ausgekocht. Umkristallisation aus Aceton/Methanol ergab 10 g (98%) weisse Kristalle, die sich ab 152° zusammenballen und nicht scharf schmelzen. – UV. (0,1 N HCl): 228 (4,31), 283 (3,69).

$C_{24}H_{34}INO_5$ (543,5) Ber. C 53,04 H 6,44% Gef. C 53,04 H 6,37%

Hofmann-Abbau von 2a-Methojodid zu 1-Methyl-3-(2'-vinyl-4',5'-dimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxyisochroman (3a). 5 g **2a**-Methojodid wurden in 300 ml Wasser unter Erwärmen gelöst und am stark basischen Anionenaustauscher (Merck) in die quaternäre Base übergeführt. Das Eluat wurde i. V. eingedampft und der Rückstand mit 150 ml 40proz. Kalilauge 2 Std. auf dem

siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherphase mit 1N HCl alkalifrei und mit Wasser säurefrei gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Abdestillieren des Äthers blieb ein Öl zurück, das aus Äther kristallisierte. Umkristallisation aus Petroläther und wenigen Tropfen Benzol ergab weisse Kristalle vom Smp. 115°: 2,5 g **3a** (75%). – UV. (MeOH): 264 (3,78), 288 (3,52, Sch.).

C₂₂H₂₆O₅ (370,5) Ber. C 71,33 H 7,07% Gef. C 71,45 H 7,07%

Hofmann-Abbau von **2b**-Methojodid zu 3-(2'-Vinyl-4',5'-dimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-isochroman (**3b**). 10 g **2b**-Methojodid wurden in 500 ml Wasser unter Erwärmen aufgelöst und wie oben in das quaternäre Salz übergeführt. Das Eluat wurde i. V. auf 50 ml eingengt und mit 200 ml 50proz. Kalilauge auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Die alkalische Lösung wurde von der zähen Masse abgossen, 3mal mit Chloroform ausgeschüttelt und der Rückstand in Chloroform aufgenommen. Die vereinigten organischen Phasen wurden alkalifrei und säurefrei gewaschen. Kristallisation und Umkristallisation aus Äther lieferte **3b** in weissen Schuppen, Smp. 80°: 5,6 g (86%). – UV. (MeOH): 263 (3,93), 286 (3,71, Sch.).

C₂₁H₂₄O₅ (356,4) Ber. C 70,77 H 6,79% Gef. C 70,90 H 6,89%

Umsetzung von **3a** zu 1-Methyl-3-(2'-formyl-4',5'-dimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-isochroman (**5a**). 1 g **3a** wurde in 5 ml Wasser und 15 ml Dioxan (über LiAlH₄ frisch destilliert) gelöst. Dazu wurden unter Rühren 10 mg OsO₄ gegeben. Nach 5 Min. war das Gemisch dunkelbraun. Dann wurden innerhalb 30 Min. 2 g feinpulvriges NaIO₄ so langsam zugegeben, dass die Innentemp. bei 25° gehalten wurde. Nach 1½ Std. Rühren wurde die gelb-braune Mischung mit Chloroform extrahiert, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und i. V. eingedampft. Der Rückstand wurde in Methanol aufgenommen; beim erneuten Einengen fiel der Aldehyd **5a** als schwach graue, amorphe Substanz an: 0,95 g (95%). Das wie üblich hergestellte 2,4-Dinitrophenylhydrazon von **5a** wurde aus Essigsäureäthylester umkristallisiert, Smp. 238–239°.

C₂₇H₂₈N₄O₉ (552,6) Ber. C 58,69 H 5,11% Gef. C 58,48 H 5,28%

Umsetzung von **3b** zu 3-(2'-Formyl-4',5'-dimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-isochroman (**5b**). 5,4 g **3b** wurden in 50 ml Dioxan und 20 ml Wasser gelöst und wie oben mit 50 mg OsO₄ versetzt. Nach 5 Min. wurden innerhalb 45 Min. 10 g NaIO₄ zugegeben (Innentemp. 25°). Anschliessend wurde 2 Std. gerührt, mit 50 ml Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde auf 50 ml eingengt und unter Rühren mit 50 ml 40proz. NaHSO₃-Lösung versetzt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Äther gewaschen und zur Spaltung des Bisulfit-Additionsproduktes 2 Std. mit Na₂CO₃-Lösung erwärmt. Dann wurde mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, mit Wasser säurefrei gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Einengen i. V. wurde aus Äthanol kristallisiert. Umkristallisation aus Äthanol/Dioxan ergab Kristalle, die bei 149–150° schmolzen: 3,5 g (67%) **5b**. – UV. (Dioxan): 236 (4,63), 2,83 (4,15), 312 (3,86). C₂₀H₂₂O₆ (358,4) Ber. C 67,03 H 6,19% Gef. C 66,96 H 6,23%

Oxydation von **5a** mit CrO₃ zum 1-(2'-Acetyl-4',5'-dimethoxybenzyl)-3-oxo-5,6-dimethoxy-phthalan (**6**). 300 mg **5a** wurden in 25 ml Aceton gelöst. Nach Abkühlen auf 0° wurden langsam 15 Tropfen Kiliani-Mischung (26,6 g CrO₃/23,0 ml konz. H₂SO₄/H₂O zu 100 ml) unter Umschütteln hinzugefügt. Der Ansatz wurde 30 Min. bei RT. stehen gelassen und dann mit 25 ml H₂O und 500 mg Natriumacetat versetzt. Das Aceton wurde abgedampft und die Lösung mehrmals mit Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wurde eingedampft und der kristalline Rückstand aus Aceton umkristallisiert: 250 mg (80%) **6**, Smp. 227–228°. – UV. (MeOH): 228 (4,59), 261 (4,14), 280 (4,06), 294 (4,05).

C₂₁H₂₄O₇ (386,4) Ber. C 65,28 H 5,74% Gef. C 65,21 H 5,88%

Versuch einer Oxydation des Aldehyds **5b** mit Silberoxid zur Carbonsäure **4b**. 60 mg AgNO₃ in 2 ml Wasser wurden unter Rühren mit einem Plätzchen NaOH versetzt. Nach 15 Min. wurde das Ag₂O abgesaugt und mit H₂O nachgewaschen, bis im Waschwasser kein NO₃⁻ mehr nachzuweisen war. Dem Niederschlag wurden 100 mg **5b** und ein Plätzchen NaOH in 2 ml Dioxan zugegeben. Es wurde 6 Std. bei 70–75° gerührt, das Dioxan abgedampft, mit 0,5N HCl angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Das Extrakt lieferte **5b** nahezu quantitativ zurück. DC. (Benzol/Aceton/Methanol 6:3:1): keine Carbonsäure sichtbar mit dem Säuren-Reagens nach Pásková & Munk [22].

Oxydation von 3,4-Dimethoxy-benzaldehyd zu 3,4-Dimethoxy-benzoesäure. 500 mg (ca. 3 mmol) 3,4-Dimethoxy-benzaldehyd in 10 ml Dioxan wurden mit Ag_2O (aus 1,02 g (6 mmol) AgNO_3) umgesetzt. Das Dioxan wurde i. V. abgedampft, der Rückstand in Wasser von 60° suspendiert und nach dem Abkühlen mit Äther extrahiert. Danach wurde die Wasserphase angesäuert und ausgeäthert. Im alkalischen Extrakt konnte Ausgangsmaterial nur noch im DC. (Toluol/Aceton/Methanol 6:3:1) nachgewiesen werden, aus dem sauren Extrakt kristallisierten 507 mg (93%) 3,4-Dimethoxy-benzoesäure vom Smp. 179–180° (Lit.: [23]: 181°).

Oxydation von 2,4,5-Trimethoxy-benzaldehyd zu 2,4,5-Trimethoxy-benzoesäure (Asaronsäure). 590 mg (ca. 3 mmol) Aldehyd wurden wie oben mit Ag_2O (aus 6 mmol AgNO_3) umgesetzt. Aus dem alkalischen Extrakt kristallisierte das Edukt zusammen mit einer hartnäckig anhaftenden gelben Verunreinigung, aus dem sauren Extrakt wurde ein nicht kristallisierendes Produkt (3%) erhalten, das durch Vergleich im DC. mit einer authentischen Probe als Asaronsäure anzusehen ist.

Oxydation von 2,4,5-Trimethoxy-benzaldehyd mit Tollens-Reagens. 10 ml Dioxan wurden mit 5 ml Tollens-Reagens 6 Std. bei RT. stehen gelassen, vom Niederschlag abgegossen und zum Lösen des Aldehyds (590 mg) verwendet. Diese Lösung wurde mit Tollens-Reagens (aus 6 mmol AgNO_3) versetzt. Es bildete sich ein Niederschlag, der sich beim Erwärmen auf 75° löste. Nach 6 Std. bei 75° hatte sich helles Schwammsilber abgeschieden, das abgenutscht und mit Wasser und Methanol gewaschen wurde. Das alkalische Filtrat wurde wie oben aufgearbeitet. 2,4,5-Trimethoxy-benzaldehyd war nur noch im DC. nachweisbar, Asaronsäure wurde in 94proz. Ausbeute erhalten: Smp. 142° (Lit. [24]: 144°), keine Depression des Misch-Smp., IR-Spektrum identisch mit demjenigen von authentischem Material.

Oxydation des Aldehyds 5b mit Tollens-Reagens. 5 ml Dioxan *p. a.* wurden mit 2 ml Tollens-Reagens (aus 100 mg AgNO_3) 2 Tage lang stehen gelassen. Nach Abfiltrieren löste man im Filtrat 90 mg **5b**, versetzte mit 2 ml Tollens-Reagens, rührte 5 Std. bei 75°, dampfte i. V. das Dioxan ab, versetzte mit 2N NaOH und schüttelte mit Chloroform aus. Die wässrige Phase wurde angesäuert und mit Chloroform/Äther 1:1 ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Abdampfen des Lösungsmittels betrug die Ausbeute 40 mg. Ein Teil davon wurde in 2 ml Methanol gelöst und mit 0,2 ml Wasser und ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach Stehen über Nacht wurde i. V. eingedampft, der Rückstand in Chloroform aufgenommen, mit 1N NaOH und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Chloroform i. V. entfernt: das Öl (Methylester von **4b**) kristallisierte aus Methanol und wurde aus Methanol umkristallisiert: Smp. 158°.

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_7$ (388,4) Ber. C 64,94 H 6,23% Gef. C 64,89 H 6,22%

Oxydation des Aldehyds 7 mit Tollens-Reagens. 75 mg **7** wurden wie oben mit Tollens-Reagens (aus 100 mg AgNO_3) behandelt und aufgearbeitet. Das Produkt **11** (65%) wurde aus Methanol umkristallisiert: Smp. 189°.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_5$ (226,2) Ber. C 58,40 H 6,24% Gef. C 58,53 H 6,24%

Ein Teil von **11** wurde mit Diazomethan in den Methylester übergeführt, der aus Petroläther umkristallisiert wurde: Smp. 74°.

2-Methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin. 9,67 g 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin [**11**] wurden in 15 g 90proz. Ameisensäure gelöst und mit 15 ml 37proz. Formalinlösung 20 Std. auf 100° (Badtemp.) erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzte man mit 25 ml 4N HCl und dampfte i. V. zur Trockne ein. Der Rückstand wurde in 100 ml Wasser aufgenommen, mit Äther ausgeschüttelt, alkalisch gestellt und erneut mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen wurde diese Ätherphase eingedampft, der Rückstand aus Cyclohexan kristallisiert und aus Petroläther/Cyclohexan umkristallisiert. Ausbeute 74%, Smp. 77° (Lit. [12]: 81°).

1-Methoxymethyl-2-vinyl-4,5-dimethoxybenzol (10). 6,85 g Methojodid **9** [14] wurden in 400 ml warmem Wasser gelöst und nach dem Erkalten über einen Ionenaustauscher (Merck III, stark basisch) in das Hydroxid übergeführt. Das Eluat wurde i. V. bei einer 40° nicht übersteigenden Badtemp. zur Trockne eingedampft. Eine Natriummethylat-Lösung aus 5 g Na in 30 ml Dioxan und 20 ml Methanol in 90 ml Dioxan und die Lösung des Hydroxids in 10 ml Methanol wurden 16 Std. unter Rückfluss gerührt (Innentemp. 85°). Danach versetzte man mit 50 ml Wasser, dampfte die organischen Lösungsmittel i. V. ab, schüttelte den Rückstand mit Chloroform aus, trocknete über Na_2SO_4 und dampfte i. V. ein. Das zurückbleibende Öl wurde im Kugelrohr bei 110°/0,008 Torr destilliert: 73% **10**. Das Destillat erstarrte nach einiger Zeit, Smp. 27°.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (208,3) Ber. C 69,21 H 7,75% Gef. C 69,30 H 8,04%

2-Methoxymethyl-4,5-dimethoxybenzaldehyd (7) [25]. Eine Lösung von 1,1 g **10** in 30 ml Tetrahydrofuran und 6 ml Wasser wurde mit 50 mg OsO₄ 5 Min. gerührt, mit 3,6 g NaIO₄ portionenweise so versetzt, dass die Innentemp. nicht über 20° stieg, und dann noch 1 Std. bei RT. gerührt. Danach wurde vom Niederschlag abfiltriert, 2mal mit Tetrahydrofuran gewaschen, das Filtrat mit 50 ml Wasser versetzt und das Tetrahydrofuran i. V. weitgehend abgedampft. Die wässrige Phase wurde mit Chloroform ausgeschüttelt, die Lösung über Na₂SO₄ getrocknet und i. V. eingedampft. Das zurückbleibende Öl kristallisierte aus Diisopropyläther in der Kälte. Nach Umkristallisieren aus Diisopropyläther/Cyclohexan 1:5 schmolz die Substanz **7** bei 55°, Ausbeute 60%.

C₁₁H₁₄O₄ (210,2) Ber. C 62,85 H 6,71% Gef. C 62,90 H 6,82%

Veratronitril aus Veratrumaldehyd-oxim. 0,9 g Veratrumaldehyd-oxim [18] wurden in 5 ml trockenem Benzol gelöst, mit 1,2 g Phenylisocyanat in 3 ml Benzol versetzt und zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von 0,1 ml Triäthylamin wurde 3 Std. erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der N,N'-Diphenylharnstoff abfiltriert, 2mal mit Benzol gewaschen, das Filtrat i. V. eingengt und das zurückbleibende Öl im Kugelrohr bei 131–133°/0,3 Torr destilliert: Ausbeute 30%. Nach Umkristallisieren aus Äther schmolz das Nitril bei 67°. Es gab keine Depression des Misch-Smp. mit authentischem Material.

1,3,5-Triphenyl-biuret (12). 0,9 g Veratrumaldehyd-oxim wurden in 5 ml trockenem Benzol gelöst und mit 2,4 g Phenylisocyanat und 0,1 ml Triäthylamin wie oben behandelt. Beim Erkalten kristallisierte **12** in langen Nadeln, aus dem Filtrat konnte nach dem Einengen noch mehr **12** gewonnen werden. Nach Umkristallisieren aus Äthanol schmolz die Substanz bei 148° [26].

C₂₀H₁₇N₃O₂ (331,3) Ber. C 72,49 H 5,17% Gef. C 72,48 H 5,40%

12 entsteht auch durch 3 Std. Erhitzen von 210 mg Diphenylharnstoff mit 400 mg Phenylisocyanat und 0,1 ml Triäthylamin in 5 ml Benzol. DC. (Kieselgel PF₂₅₄): Benzol/Äthylacetat 2:1; Nachweis mit Cl₂/o-Tolidin.

Veratrumaldehyd-oximester der N,N'-Diphenylcarbaminsäure. 0,98 g Veratrumaldehyd-oxim wurden in abs. Äther gelöst und mit 1 Mol-Äquiv. Natriumäthylat versetzt. Nach 1 Std. Rühren wurde unter Feuchtigkeitsausschluss filtriert, das Salz in trockenem Chloroform suspendiert, mit 1,32 g Diphenylcarbamoylechlorid [27] versetzt und 7 Std. unter Rückfluss erhitzt. Es wurde mit Chloroform verdünnt, 2mal mit Wasser gewaschen, die organische Phase mit Na₂SO₄ getrocknet und i. V. eingedampft. Umkristallisieren aus Äthanol bei 50° ergab in 75proz. Ausbeute Kristalle vom Smp. 154–155° (Zers.).

C₂₂H₂₀N₂O₄ (376,4) Ber. C 70,20 H 5,35% Gef. C 69,79 H 5,11%

Umsetzung des Carbaminsäure-esters aus Veratrumaldehyd-oxim zu Veratronitril. 300 mg Carbaminsäure-ester wurden in wenig Äthanol gelöst und mit 5 ml 2N NaOH 3 Std. unter Rückfluss erhitzt. Es wurde mit Wasser verdünnt, mit Äther ausgeschüttelt, die ätherische Lösung mit verd. Salzsäure gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Das in nahezu quantitativer Ausbeute anfallende Veratronitril wurde durch IR.-Spektrum, Smp. und Misch-Smp. mit authentischem Nitril charakterisiert.

Oxim 16. 1,37 g **5b** wurden in 50 ml Äthanol und 5 ml Dioxan unter Erwärmen gelöst und mit 0,3 g Hydroxylammoniumchlorid in 3 ml Wasser versetzt. Dazu wurden unter Rühren 1,2 g 50proz. Kalilauge getropft und 1 Std. bei 70–80° gerührt. Dann wurde in Eiswasser gegossen und CO₂ bis zur annähernd neutralen Reaktion eingeleitet. Dabei bildete sich ein feinkristalliner Niederschlag, der nach Stehen über Nacht in der Kälte abfiltriert und aus Äthanol/Methanol umkristallisiert wurde: 83% **6**, Smp. 173–175°.

C₂₀H₂₃NO₆ (373,4) Ber. C 64,33 H 6,21% Gef. C 64,12 H 6,25%

Carbaminsäureester 17. 1,2 g **16** wurden mit 1 Mol-Äquiv. Natriumäthylat in abs. Äther 1 Std. unter Erwärmen gerührt, mit 1,55 g Diphenylcarbamoylechlorid versetzt und 4 Std. unter Rückfluss gerührt. Nach dem Erkalten wurde durch eine G-4-Fritte filtriert und 2mal mit Äther gewaschen. Das Filtrat wurde i. V. eingedampft und der Rückstand aus Äthanol (Temp. < 50°) umkristallisiert: 85% **17**, Smp. 133° (Zers.).

C₃₃H₃₂N₂O₇ (568,6) Ber. C 69,70 H 5,67% Gef. C 69,50 H 5,61%

Nitril 13. Das Nitril **13** kann ohne Isolierung von **17** aus **16** gewonnen werden. Man erhitzt den Rückstand nach Abdampfen des Äthers (**17** und NaCl) 3 Std. in Toluol unter Rückfluss, dampft

i. V. ein und schüttelt den Rückstand mit Äthanol aus. Nach Filtrieren und Abdampfen wird der Rückstand des Filtrates aus Methanol/Dioxan umkristallisiert: 80% **13**, bezogen auf **16**, Smp. 183°.

$C_{20}H_{21}NO_5$ (355,4) Ber. C 67,59 H 5,96% Gef. C 67,55 H 6,12%

Amid 14. 420 mg **13** wurden in 10 ml Dioxan gelöst und mit 10 ml 50proz. wässriger Kalilauge 10 Std. unter Rückfluss erhitzt. Danach wurde mit Wasser verdünnt, mit Salzsäure angesäuert, mit Chloroform ausgeschüttelt und nach Trocknen über Na_2SO_4 eingedampft. Der Rückstand wurde aus Äthanol umkristallisiert: 70% **14**, Smp. 229° (Zers.).

$C_{20}H_{23}NO_6$ (373,4) Ber. C 64,33 H 6,21% Gef. C 64,23 H 6,12%

Amin 15. 1 g **13** wurde in 25 ml wasserfreiem Dioxan gelöst und mit 25 ml trockenem Äther verdünnt. Die Lösung wurde unter Rühren langsam zu einer Suspension von 900 mg $LiAlH_4$ im gleichen Lösungsmittelgemisch getropft. Man rührte 4 Std. unter Erwärmen. Anschliessend wurde mit der zur Ausfällung gerade ausreichenden Menge Wasser versetzt und filtriert. Der Niederschlag wurde mit Methanol ausgekocht und abfiltriert. Die vereinigten Filtrate wurden i. V. eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und CO_2 bis zur schwach alkalischen Reaktion eingeleitet. Das Wasser wurde i. V. abgedampft und der Rückstand mit Methanol extrahiert: Umkristallisieren aus Methanol am Durchlaufextraktor ergab 75% **15**, Smp. 163°.

$C_{20}H_{25}NO_5$ (359,7) Ber. C 66,78 H 7,01% Gef. C 66,94 H 7,03%

B. Enantiomeren-Trennung des Amins 15. 560 mg **15** wurden zusammen mit 600 mg Dibenzoyl-L-(+)-weinsäure in 18 ml Methanol unter Erwärmen und Gelbfärbung gelöst. Nach 3 Tagen wurden 615 mg Salz (575 mg entsprechen 50% Salz) abfiltriert, das bei 164° schmolz. Nach Umkristallisieren aus Methanol bis zu konstanter optischer Drehung ($[\alpha]_{365}^{25} = -239$, Smp. 171°) wurde es in 70proz. Methanol gelöst und das Amin über einen Anionenaustauscher freigesetzt. Die Racematspaltung wurde noch 3mal wiederholt. Nach der 3. Spaltung änderte sich die optische Drehung des Amins praktisch nicht mehr; die Werte nach der 3. bzw. 4. Spaltung betragen: $[\alpha]_{365}^{25} = 64,1$ bzw. $66,1$ ($c = 0,0013$ bzw. $0,0039$; Methanol).

N-(–)-Menthoxycarbonyl-hydraxon des 1-Methyl-3-(2'-formyl-4',5'-dimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-isochromans (19a). 150 mg **5a** wurden unter Erwärmen in 10 ml einer Lösung von 2 g Natriumacetat und 1 ml Essigsäure in 100 ml Äthanol gelöst und mit 100 mg **18** versetzt. Das Gemisch wurde 5 Std. unter Rückfluss erhitzt, in der Hitze bis zur Trübung mit Wasser versetzt und abgekühlt. Der Niederschlag wurde aus Äthanol umkristallisiert: 170 mg (69%) **19a**, weisse Kristalle vom Smp. 210–211°. – UV. (Dioxan): 233 (4,28), 290 (4,26), 313 (4,10).

$C_{32}H_{44}N_2O_7$ (568,7) Ber. C 67,58 H 7,80% Gef. C 67,71 H 7,82%

N-(–)-Menthoxycarbonyl-hydraxon des 3-(2'-Formyl-4',5'-dimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-isochromans (19b). 1 g **5b** wurde in 50 ml Acetatlösung mit 600 mg **18** wie oben behandelt: 900 mg (58%) **19b**, weisse Kristalle vom Smp. 201° (aus Äthanol). – UV. (Dioxan): 233 (4,09), 290 (4,05), 311 (3,89, Sch.).

$C_{31}H_{42}N_2O_7$ (554,7) Ber. C 67,13 H 7,63% Gef. C 67,08 H 7,62%

N-(–)-Menthoxycarbonyl-hydraxon des Veratrumaldehyds (20). **20** wurde aus 5 g Veratrumaldehyd und 6,5 g **18** in 50 ml Acetatlösung wie oben durch 1 Std. Erhitzen unter Rückfluss hergestellt. 10,5 g (96%) weisse Kristalle, Smp. 170–171° (aus Äthanol).

$C_{20}H_{30}N_2O_4$ (362,5) Ber. C 66,27 H 8,34% Gef. C 66,28 H 8,36%

N-(–)-Menthoxycarbonyl-hydraxon des 2,4,5-Trimethoxy-benzaldehyds (22). **22** wurde aus 2,36 g Trimethoxy-benzaldehyd und 2,6 g **18** in 20 ml Acetatlösung wie oben durch 3 Std. Erhitzen unter Rückfluss hergestellt: aus Äthanol weisse Kristalle, Smp. 186–187°.

$C_{21}H_{32}N_2O_5$ (392,5) Ber. C 64,26 H 8,22% Gef. C 64,33 H 8,04%

N-(–)-Menthoxycarbonyl-hydraxon des 2-Methoxymethyl-4,5-dimethoxybenzaldehyds (24). 640 mg Aldehyd **7** und 650 mg **18** wurden wie oben 5 Std. in 20 ml Acetat-Lösung erhitzt: 1,1 g Kristalle aus 70proz. Äthanol, Smp. 182°.

$C_{22}H_{34}N_2O_5$ (406,5) Ber. C 65,00 H 8,43% Gef. C 64,66 H 8,25%

N-Menthoxycarbonyl-hydraxon des 2,4,5-Trimethoxy-benzaldehyds (23). 920 mg **22** wurden in 23 ml Dioxan gelöst und mit einer Lösung von 1,8 g Na in 23 ml Methanol 24 Std. unter Rückfluss

gekocht. Danach wurde mit wässriger Salzsäure neutralisiert und im RV. bei 60° Badtemp. i. V. eingengt. Der dabei entstehende Niederschlag wurde mit viel Chloroform extrahiert, die Lösung getrocknet und eingedampft. Versuche, eine stark gelbe Verunreinigung durch Umkristallisation, auch durch Zusatz von Aktivkohle, abzutrennen, scheiterten. Sie wurde durch Schichtchromatographie (Kieselgel PF₂₅₄; Toluol/Methanol/Aceton 7:1:2) entfernt, **23** kristallisierte aus Äthylacetat, Smp. 182°; nach Umkristallisation Smp. 183°.

$C_{12}H_{16}N_2O_5$ (268,1059) Gef. 268,1065 (massenspektrometrisch).

N-Methoxycarbonyl-hydraxon des Veratrumaldehyds (**21**). 1 g **20** wurde in 25 ml Dioxan gelöst und mit 2 g Na in 25 ml Methanol 25 Std. unter Rückfluss erhitzt. Aufarbeitung nach Neutralisation wie oben: der aus der organischen Phase (Äther) kristallisierende Niederschlag wurde aus Äthylacetat umkristallisiert: 600 mg (91%) **21**, Smp. 156°. – UV. (MeOH): 280 (4,11, Sch.), 286 (4,13), 309 (4,10).

$C_{11}H_{14}N_2O_4$ (238,3) Ber. C 55,46 H 5,92 N 11,76% Gef. C 55,77 H 5,38 N 11,73%

N-Methoxycarbonyl-hydraxon des 2-Methoxymethyl-4,5-dimethoxy-benzaldehyds (**25**). 500 mg **24** wurden in 7 ml Methanol mit 1,0 g Na in 17 ml Methanol 24 Std. unter Rückfluss erhitzt. Umkristallisation aus Äthylacetat/Äther lieferte weisse Kristalle vom Smp. 155°.

$C_{13}H_{18}N_2O_5$ (282,3) Ber. C 55,31 H 6,43% Gef. C 55,38 H 6,42%

(–)-*N*-Methoxycarbonyl-hydraxon des 3-(2'-Formyl-4,5-dimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-isochromans (**19c**). 200 mg **19b** wurden in 6,0 ml Dioxan und 7,9 ml methanolischer Natriummethylat-Lösung 24 Std. gekocht. Aufarbeitung wie oben. Der Rückstand wurde aus Methanol/Dioxan fraktioniert kristallisiert. Neben Spuren nicht identifizierter Substanz vom Smp. 252° wurde **19c** vom Smp. 184° isoliert und anhand des UV.-Spektrums (entspricht **20**) und durch MS. identifiziert. $[\alpha]_{D}^{25} = -97^\circ$ ($c = 0,0039$, Chloroform).

$C_{22}H_{26}N_2O_7$ (430,1740) Gef.: 430, 1740 (massenspektrometrisch).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] W. Wiegrebbe, H. Reinhardt & J. Fricke, Pharm. Acta Helv. 48, 420 (1973).
- [2] W. Wiegrebbe, J. Fricke, H. Budzikiewicz & L. Pohl, Tetrahedron 28, 2849 (1972).
- [3] W. Wiegrebbe, Arch. Pharmaz. 301, 672 (1968).
- [4] vgl. F. v. Bruchhausen & J. Knabe, Arch. Pharmaz. 287, 601 (1954).
- [5] H. Budzikiewicz, J. I. Brauman & C. Djerassi, Tetrahedron 21, 1855 (1965).
- [6] vgl. R. U. Lemieux & E. v. Rudloff, Canad. J. Chemistry 33, 1701, 1710 (1955); E. v. Rudloff, ibid. 33, 1714 (1955).
- [7] vgl. R. Pappo, D. S. Allen jr., R. U. Lemieux & W. S. Johnson, J. org. Chemistry 21, 478 (1956).
- [8] vgl. K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones & B. C. L. Weedon, J. chem. Soc. 1946, 39.
- [9] I. A. Pearl, Org. Synth. 30, 101 (1950).
- [10] B. Tollens, Ber. deutsch. chem. Ges. 15, 1635 (1882).
- [11] H. C. Lacey & K. L. Erickson, Tetrahedron 29, 4025 (1973).
- [12] B. Olesch & H. Böhm, Arch. Pharmaz. 305, 222 (1972).
- [13] M. Tomita, K. Fujitani, Y. Masaki & K. H. Lee, Chem. pharm. Bull. 16, 251 (1968).
- [14] F. E. King & Ph. L'Ecuyer, J. chem. Soc. 1937, 427.
- [15] H. Goldschmidl, Ber. deutsch. chem. Ges. 22, 3101 (1889).
- [16] T. Mukaiyama & H. Nohira, J. org. Chemistry 26, 782 (1961).
- [17] O. L. Brady & G. P. McHugh, J. chem. Soc. 127, 2414 (1925).
- [18] J. S. Buck & W. S. Jde, Org. Synth., Coll. Vol. II, 622 (1943).
- [19] U. P. Schlunegger, Angew. Chemie 87, 731 (1975); W. Wiegrebbe, U. P. Schlunegger & E. G. Herrmann, Pharm. Acta Helv. 49, 253 (1974).
- [20] M. A. Baldwin, A. Kirkien-Konasiewicz, A. G. Loudon, A. Maccoll & D. Smith, zitiert in H. Budzikiewicz, C. Djerassi & D. H. Williams, 'Mass Spectrometry of Organic Compounds', S. 504, Holden Day Inc., San Francisco 1967.
- [21] R. B. Woodward, T. P. Kohman & G. C. Harris, J. Amer. chem. Soc. 63, 120 (1941).
- [22] Paskova & Munk, J. Chromatog. 4, 241 (1960).

- [23] *R. L. Shriner, R. C. Fuson & D. Y. Curtin*, 'The Systematic Identification of Organic Compounds', S. 279, John Wiley & Sons, Inc. New York 1956.
- [24] *D'Ans-Lax*, «Taschenbuch für Chemiker und Physiker», 3. Aufl. Band. II, S. 874, Springer-Verlag, Berlin 1964.
- [25] vgl. *D. L. Brink, Y. T. Wu, H. P. Naveau, J. G. Bicho & M. M. Merriman*, *Tappi* **55**, 719 und 1356 (1972); *Chem. Abstr.* **77**, 50408 z und 166 378 u (1972).
- [26] *E. Dyer & R. B. Pinkerton*, *J. appl. Polymer Sci.* **9**, 1713 (1965); *Chem. Abstr.* **63**, 6967 h (1965).
- [27] *S. Petersen* in *Houben-Weyl*, «Methoden der organischen Chemie», Band VIII, S. 117, G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1952.

100. The *Clemmensen* Reduction of α, β -Unsaturated Ketones

by **Charles W. Jefford** and **André F. Boschung**

Département de Chimie Organique, Université de Genève
30, quai Ernest Ansermet, 1211 Genève 4

(11. II. 76)

Summary. Eleven structurally different α, β -unsaturated ketones were subjected to the *Clemmensen* reduction under anhydrous conditions using amalgamated zinc, hydrogen chloride in a solution of ethyl ether, and acetic anhydride. In all cases but one the formation of cyclopropyl acetates was observed. 4-Methyl-3-penten-2-one, methyl vinyl ketone, 2-isopropylidene-1-cyclopentanone, and 2-cyclohepten-1-one led to substituted cyclopropyl acetates. Stereospecific reactions were found with 2-ethylidene-1-cyclopentanone, 2-benzylidene-1-cyclohexanone, and methyl 1-cyclohexenyl ketone, whereas 3-penten-2-one, 3-methyl-3-buten-2-one, and 2-methyl-2-cyclohexen-1-one afforded mixtures of the isomeric cyclopropyl acetates.

These results are interpreted in terms of the initial formation of an allylic anion which undergoes electrocyclic closure. A stereospecific course is followed when geometric constraints permitted. Exceptions are discussed.

Introduction. – The *Clemmensen* reduction, which uses amalgamated zinc and aqueous hydrochloric acid, is a standard laboratory method for the conversion of aldehydes and ketones to their corresponding hydrocarbons [1]. The reduction usually proceeds in high yield as long as the substrates are not sensitive to acid and provided that certain functional groups are absent. α, β -Unsaturated ketones are also reduced by this method, however reduction occurs only at the double bond accompanied by skeletal rearrangement [2]. The behaviour of 4-methyl-3-penten-2-one (**1**) is typical in that two isomeric ketones are obtained, namely 4-methyl-2-pentanone (**3**) and 3,3-dimethyl-2-butanone (**4**) in a ratio of 28:73 [3]. In order to account for the formation of the rearranged ketone the intermediacy of 1,2,2-trimethylcyclopropanol (**2**) has been postulated. In acidic medium the three-membered ring in **2** could open up in two ways to give the ketones **3** and **4**. In fact the independent synthesis of **2** followed by acidic hydrolysis afforded the ketones **3** and **4** in exactly the same proportions as those observed in the *Clemmensen* reduction itself [4].

