

73. Totalsynthese von Betalainen¹⁾

von Kurt Hermann²⁾ und Andre S. Dreiding

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Rämistrasse 76, CH-8001 Zürich

Zum ehrenden Andenken an Prof. Dr. Dr. h.c. *Hans Schmid*,
der am 24. März 1977 seinen 60. Geburtstag gefeiert hätte

(29. XII. 76)

Total Synthesis of Betalaines

Summary

cis-4-Oxo-2,6-piperidinedicarboxylic acid dimethyl ester (**10**) was transformed (44%) into the semicarbazone of 2,3-dihydrobetalamic acid dimethyl ester (**13/14**) by a modified *Horner-Wittig* reagent **12**. Oxidation of **13/14** afforded 41% of a mixture of stereoisomers of betalamic-acid-dimethyl-ester semicarbazone (**4**), key intermediate for the synthesis of betalaine pigments. The utility of **4** in this respect was demonstrated on a small scale by its conversion to the dimethyl ester of indicaxanthine (**9**, 11%) and to the trimethyl ester of betanidine (**7**, 87%). Hydrolysis of **7** gave betanidine (**6**).

We further describe the synthesis of the trimethyl ester of an oxidized form of betalamic acid (**20/21**) as well as model condensation reactions on the carbonyl group of cyclohexanone, *cis*-4-oxo-2,6-diphenylpiperidine (**23**) and its *N*-formyl derivative **27**.

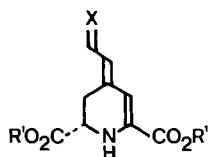
Reaction of 4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2,6-pyridinedicarboxylic-acid dimethyl ester (**40**) with acetic anhydride or with triethyloxonium tetrafluoroborate resulted in *O*-acylation or in *O*-alkylation along with dehydrogenative aromatization to yield the derivatives **39** or **42**, respectively, of chelidamic acid.

1. Einleitung. – Versuche zur Totalsynthese [2] von Betalainen (**1**) wurden bereits zu einer Zeit durchgeführt, als man noch glaubte, dass es sich bei diesen Farbstoffen um stickstoffhaltige Anthocyane handle [3]. Unterdessen konnte gezeigt werden, dass die in gewissen Centrospermen [4] vorkommenden wasserlöslichen Betalainfarbstoffe Iminiumderivate der Betalaminsäure (**2**) sind. Vor kurzem wurden auch im Fliegenpilz Betalaine gefunden [5]. Zu den Betalainen gehören die violetten Betacyane (z. B. Randenfarbstoff Betanin (**5**)) und die gelben Betaxanthine (z. B. Kaktusfarbstoff

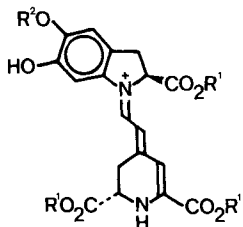
¹⁾ Vorläufige Mitt. siehe [1]. Aus der Dissertation von *K. Hermann*, Universität Zürich, 1976.

²⁾ Stipendiat des *Fonds zur Unterstützung von Doktoranden auf dem Gebiet der Chemie*. Gegenwärtige Adresse: Department of Organic Chemistry, University of Groningen, Zernikelaan, Groningen, Netherlands.

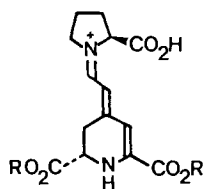
Indicaxanthin (8)). Betalaminsäure (2) selbst kommt in einigen Pflanzen [6] vor und wurde auch als Dimethylester (3) [5], sowie als Dimethylester-semicarbazon (4) [7] aus Betalainen (1) gewonnen.



- 1 $R^1 = H, X = \overset{+}{N}R^2R^3$
 2 $R^1 = H, X = O$
 3 $R^1 = CH_3, X = O$
 4 $R^1 = CH_3, X = NNHCONH_2$



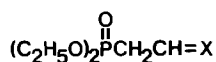
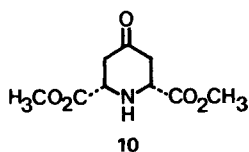
- 5 $R^1 = H, R^2 = \text{Glucose}$
 6 $R^1 = R^2 = H$
 7 $R^1 = CH_3, R^2 = H$



- 8 $R = H$
 9 $R = CH_3$

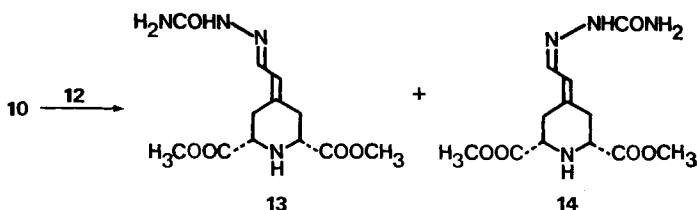
Zielprodukt unserer Synthese war das relativ stabile Betalaminsäurederivat 4, dessen Umwandlung in den Betalainfarbstoff 7 bereits bekannt war [7].

2. Synthese von Betalainen. – Als Edukt diente der *cis*-4-Oxo-2,6-piperidindicarbonylsäure-dimethylester (10), über dessen Synthese wir kürzlich berichtet haben [8]. Durch Umsetzung von 10 mit dem aus Diäthoxyphosphoryl-acetaldehyd (11) [9] in

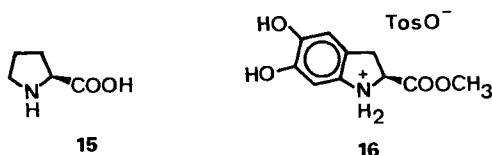


- 11 $X = O$
 12 $X = NNHCONH_2$

63% Ausbeute hergestellten Semicarbazon 12 unter *Horner-Wittig*-Bedingungen erhielten wir in 44% Ausbeute 2,3-Dihydrobetalaminsäure-dimethylester-semicarbazon, welches als (3:2)-Gemisch der *anti*- und *syn*-Isomeren 13 und 14 vorlag. Behandlung von 13 und 14 mit Trifluoressigsäure in Dimethylsulfoxid verwandelte das Gemisch in die reine *anti*-Form 13.

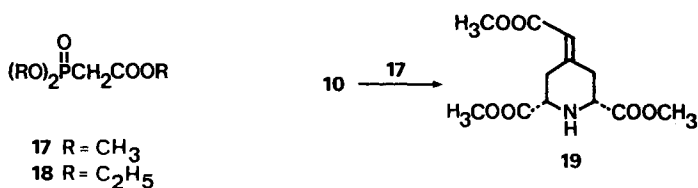


Das Betalaminsäure-dimethylester-semicarbazon (**4**) wurde aus **13/14** durch die von uns modifizierte *Pfitzner-Moffat*-Oxydation (vgl. [8]) erhalten. Aufgrund der im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zusätzlich zu den beschriebenen [7] Signalen in der Vinylprotonen-Region auftretenden Absorptionen muss es sich um ein (*E/Z*)-Isomerengemisch 1:1 von **4** handeln. **4** liess sich von dem in der Oxydation ebenfalls gebildeten *N,N'*-Dicyclohexylharnstoff nicht abtrennen; diese Verunreinigung störte aber bei den weiteren Reaktionen nicht. Die Ausbeute an **4** (41%) wurde nur UV.-spektroskopisch bestimmt.



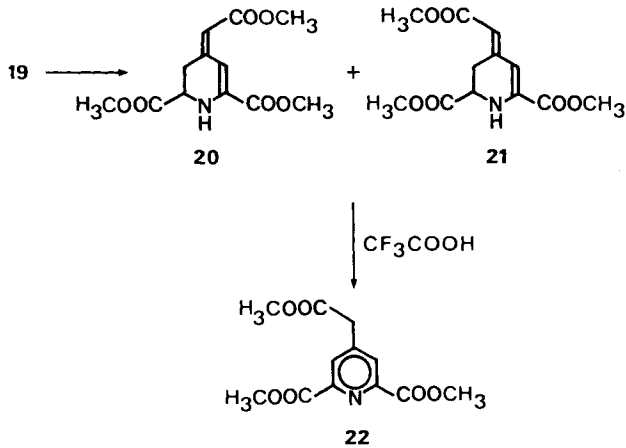
Zur weiteren Charakterisierung wurde **4** im Mikromaßstab mit L-Prolin (**15**) bzw. dem *p*-Toluolsulfonsäuresalz von L-Cyclodopa-methylester (**16**) [10] zum Indicaxanthin-dimethylester (**9**, 11%) bzw. zum Betanidin-trimethylester (**7**, 87%) umgesetzt. Durch saure Hydrolyse liess sich **7** in Betanidin (**6**), das Aglucon des Randenfarbstoffes Betanin (**5**), umwandeln. Die Produkte **9**, **7** und **6** wurden durch die Hauptbanden ihrer UV.-Spektren und durch ihre elektrophoretischen Wanderungstendenzen relativ zu Betanin (**5**) (E_B -Werte) identifiziert. Diese Werte entsprechen den beschriebenen von Indicaxanthin (**8**) [11] und von authentischen Präparaten von **7** [12] und **6** [13]. Die Ausbeuten von **9** und **7** wurden UV.-spektroskopisch bestimmt. Die Konfiguration der synthetischen Präparate **6**, **7** und **9** ist von uns bereits diskutiert worden [1].

3. Synthese der Trimethylester **20 und **21** von oxydierter Betalaminsäure.** – Bei der Umsetzung des Piperidinderivates **10** mit dem *Horner-Wittig*-Reagens **17** wurde in 79% Ausbeute der Trimethylester **19** erhalten, der durch die oben erwähnte modifizierte *Pfitzner-Moffat*-Oxydation [8] in ein (45:55)-Gemisch der (*Z*)- und (*E*)-Isomeren **20** und **21** des Trimethylesters von oxydierter Betalaminsäure umgewandelt

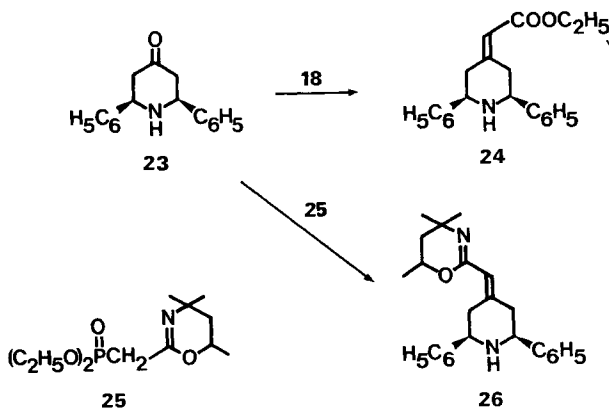


wurde (70% Ausbeute). Der Trimethylester **20/21** wurde in Chloroformlösung in Anwesenheit von Trifluoressigsäure unter Verlust von zwei Wasserstoffatomen zum bekannten [14] (2,6-Di(methoxycarbonyl)-4-pyridyl)essigsäure-methylester (**22**, 55%) aromatisiert.

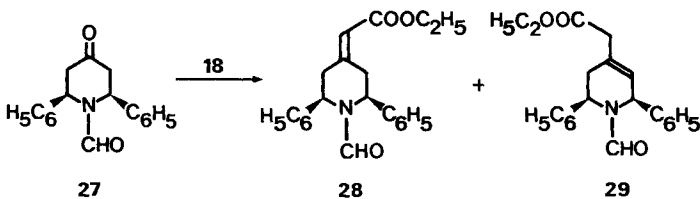
4. Modellversuche. – Im Verlauf der vorstehend beschriebenen Synthesen führten wir auch Modellversuche zur Einführung einer C_2 -Kette in *cis*-2,6-Diphenyl-4-piperidinon (**23**) [15], *cis-N*-Formyl-2,6-diphenyl-4-piperidinon (**27**) und Cyclohexanon (**30**) aus, wobei wir u.a. folgende Erfahrungen machten: a) Das Piperidinderivat **23**



gab bei Reaktion mit **18** bzw. **25** [16] die bezüglich der *exocyclischen* Lage ihrer Doppelbindungen einheitlichen Produkte **24** bzw. **26** in quantitativer Ausbeute;



b) hingegen wurde bei den *Horner-Wittig*-Reaktionen des *N*-Formylpiperidin-Derivates **27** mit **18** und von Cyclohexanon (**30**) mit **31** Gemische mit *endo*- und *exo*-cyclischer Doppelbindung erhalten: Aus **27** entstand 90% eines (3:2)-Gemisches von



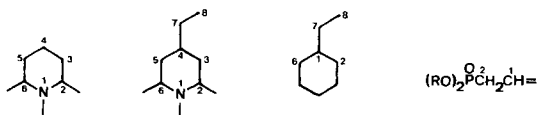
28 und **29** und aus **30** 45% eines Gemisches von **32** und **33**. Dies entspricht früheren Erfahrungen [17] mit anderen *Horner-Wittig*-Reaktionen an Cyclohexanon- und 4-Piperidinon-Derivaten.

verwendet werden, wenn es gelänge, die Carbonylgruppe des vinylogenen Amidsystems zu aktivieren. Beim Erhitzen von **40** in Acetanhydrid fanden wir allerdings nicht das erwünschte [21] *N*-Acetyl-Derivat **38**, sondern in 66% Ausbeute den durch eine dehydrierende Acetylierung entstandenen *O*-Acetyl-chelidamsäure-dimethylester (**39**). Diese Reaktion ist der Bildung eines Neobetandin-Derivates [12] aus dem Betandin-Derivat **7** durch Behandlung mit Acetanhydrid und Pyridin analog. In gleicher Weise wurde bei der Umsetzung von **40** mit Triäthylloxonium-tetrafluorborat [22] nach basischem Aufarbeiten nicht das *O*-Äthyl-dihydropyridin-Derivat **41**, sondern die aromatisierte Verbindung **42** in 28% Ausbeute erhalten.

Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und von der Firma Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, unterstützt. Wir danken den Herren Roger Martin und Hans Hilpert aus unserer Arbeitsgruppe für technische Hilfe und Herrn Dr. A. Kaiser von Hoffmann-La Roche & Co. AG, für *L*-Cyclodopa-methylester-*p*-toluolsulfonat.

Experimenteller Teil

1. Allgemeines. – Es werden die in [8] beschriebenen Notationen und Abkürzungen verwendet. In Ergänzung dazu gilt: Bei UV.-Spektren optische Dichte der Lösung, in 1-cm-Küvetten gemessen, als E_1 bezeichnet. Elektrophorese: E_B -Werte geben Wanderungstendenz relativ zu Betanin (**5**) an. Lösungsmittel für Oxydationsversuche, Horner-Wittig- und Reformatsky-Reaktionen getrocknet. Abkürzungen: Glym = 1,2-Dimethoxyäthan. Elementaranalysen: Ausgeführt mit allen rein isolierten neuen Verbindungen; dabei Analysenwerte mit maximal 0,4% Abweichung gefunden für **12**, **13/14**, **19**, **20/21**, **24**, **27**, **28/29**, **28**, **32**, **36**, **39** und **42**; grössere Abweichung für **37** (C 0,7%). Nicht ganz rein erhalten und deshalb nicht analysiert wurden **26** und **33**. Elementaranalysen und IR.-Spektren aus dem Mikrolaboratorium unseres Institutes (Leitung H. Frohofer). Massenspektren in unserem Laboratorium für Massenspektroskopie (Leitung Prof. M. Hesse) aufgenommen. Nummerierung der Verbindungen:



2. Synthese von Betalainen. – 2.1. *Diäthoxyphosphorylacetaldehyd-semicarbazon (12)*. Zu Lösung von 20,0 g (179 mmol) Semicarbazidhydrochlorid und 30,0 g (366 mmol) Natriumacetat in 200 ml H_2O 20,0 g (111 mmol) Diäthoxyphosphorylacetaldehyd (**11**) [9] gegeben, 15 Min. bei 95° erwärmt, über Nacht im Eisschrank aufbewahrt und 4mal mit 100 ml Chloroform extrahiert. Extrakte eingedampft, Rückstand in Hexan suspendiert, abfiltriert, getrocknet: 16,47 g (63%) NMR.-reines **12**, Smp. 122–127°. Analysenreines **12** durch Umkristallisation aus Essigester, Smp. 131,2–132,2°. – UV. (95proz. Äthanol): 233(13 800). – IR. (KBr): 3383 *m* br., 3300 *m*, 3190 *m*, 2988 *m*, 1695 *s*, 1607 *s*, 1520 *m*, 1445 *m*, 1390 *m*, 1350 *m*, 1267 *s*, 1210 *m*, 1143 *m*, 1108 *m* br., 1048 *s*, 1016 *s*, 963 *s*, 867 *m*, 806 *m*, 770 *m* br., 716 *m*. – NMR. (Methanol- d_4): 7,14 (*t* \times *d*, $J=6$ und 6, 1H, H-C(1)); 4,13 (*q* \times *d*, $J=7$ und 8, 4H, 2 CH_3CH_2O); 2,92 (*d* \times *d*, $J=6$ und 22, 2H, 2 H-C(2)); 1,32 (*t*, $J=7$, 6H, 2 CH_3CH_2O). – $C_7H_{16}N_3O_4P$ (237,2).

2.2. *anti- und syn-2,3-Dihydrobetalaminsäure-dimethylester-semicarbazon (13 und 14)*. Suspension von 905 mg (3,81 mmol) Diäthoxyphosphorylacetaldehyd-semicarbazon (**12**) und 162 mg (ca. 3,8 mmol) 55–60% NaH in 80 ml Glym unter N_2 20 Min. bei RT. gerührt, 917 mg (3,97 mmol) 90% reinen *cis*-4-Oxo-2,6-piperidindicarbonsäure-dimethylester (**10**) (Verunreinigung: *N,N'*-Diisopropylharnstoff aus der Herstellung von **10** [8]) zugegeben, 15 Std. bei RT. gerührt, Gemisch auf 200 ml Eiswasser gegossen, H_2O -Phase 3mal mit Pentan gewaschen, dann mehrmals mit Chloroform extrahiert. Extrakte eingedampft, SC. (50 g Kieselgel; Essigester/Methanol 9:1): Fraktion 1 mit hauptsächlich Edukt **10**, Fraktion 2 mit Produkt **13/14** und wenig **10**. Aus Fraktion 2 nach Behandlung mit Äther und Abfiltrieren des farblosen Festkörpers: 458 mg NMR.- und DC.-reines **13/14**.

Nach präp. DC. (Kieselgel; Aceton) der ätherlöslichen Bestandteile von Fraktion 2 und der Fraktion 1 (nach Abtrennung von *N,N'*-Diisopropylharnstoff durch fraktioniertes Lösen in Aceton): 33 mg **13/14**, 63 mg **10**, beide DC.-rein. Gesamtausbeute an **13** und **14** bezogen auf umgesetztes Edukt **10**: 44%. Analysenreines **13/14** 3:2, nach Umkristallisieren aus Methanol: Smp. 187–189° (Zers.). – UV. (95proz. Äthanol): 275 (32000). – IR. (KBr): 1744s (Ester); 3400m, 1681s, 1580s (α,β -unges. Semicarbazon); 3320m, 3200m, 3126m, 2962m, 1436s, 1421m, 1381m, 1347m, 1321m, 1284m, 1269m, 1246m, 1220s br., 1140s, 1019m, 1012m, 975m, 946m, 920m, 873m, 846m br., 764m. – NMR. (DMSO- d_6): charakteristische Signale von **13**: 9,89 (br. s, 1H, N–NH–CO); 7,87 (d, $J=9$, 1H, H–C(8)); 6,20 (br. s, 2H, CONH₂); 5,99 (br. d, $J=9$, 1H, H–C(7)); charakteristische Signale von **14**: 9,70 (br. s, 1H, N–NH–CO); 7,08 (d, $J=9$, 1H, H–C(8)); 6,59 (br. d, $J=9$, 1H, H–C(7)); 6,29 (br. s, 2H, CO–NH₂). NMR. – (DMSO- d_6 /TFE): nur *anti*-Isomer **13** vorhanden: 7,92 (d, $J=9$, 1H, H–C(8)); 6,20 (br. d, $J=9$, 1H, H–C(7)); 4,1–4,4 (m, 2H, H–C(2), H–C(6)); 3,86 (s, 6H, 2 COOCH₃); 2,2–3,4 (strukturiertes m, 4H, 2H–C(3), 2H–C(5)). – C₁₂H₁₈N₄O₅ (298,3).

2.3. *Betalaminsäure-dimethylester-semicarbazon* (**4**). Zu Lösung von 29 mg (0,097 mmol) 2,3-Dihydrobetalaminsäure-dimethylester-semicarbazon (**13/14**) und 250 mg (1,21 mmol) *N,N'*-Dicyclohexyl-carbodiimid in 1,0 ml (14,1 mmol) DMSO und 1,0 ml Benzol 0,035 ml (0,46 mmol) TFE gegeben, verschlossen 1 Std. bei RT. gerührt, leicht gelbes Gemisch. Daraus sehr kleine Probe entnommen, eingedampft und in Äthanol gelöst: UV.-Maximum bei 276 und keine Absorption von 320 aufwärts, nach Zugabe von wenig konz. Ammoniak neues UV.-Maximum bei 378 mit vergleichbarer Intensität. Überschüssiges *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid mit 136 mg (1,08 mmol) Oxalsäure-dihydrat zerstört, 1,0 ml konz. Ammoniak zugegeben, Gemenge wird stark gelb, filtriert und Rückstand mit Aceton gewaschen. Filtrate eingedampft, i.HV. bei 35° Hauptmenge an DMSO entfernt, klebriger Rückstand enthält **4** [7] als Gemisch verschiedener Stereoisomere. Rückstand in Äthanol gelöst und auf 500 ml verdünnt; Lösung zeigt UV.: 378 ($E_1=2,271$), 273 ($E_1=1,923$). ([7]: UV. (Äthanol): 375 ($\epsilon=28200$); 265 ($\epsilon=9940$)). Aufgrund dieser Werte enthält Rohprodukt 11,9 mg (41%) **4**. Rohprodukt in präp. DC. (Kieselgel; Essigester/Methanol 17:3) gibt breite Verteilung des gelben Materials. Zone von $R_f=0,4-0,5$ mit Methanol eluiert, eingedampft zu gelb-orange Rückstand: NMR. (DMSO- d_6 , 60 MHz) zeigt die in [7] beschriebenen Signale für **4** und daneben ein s bei 10,00 und ein d ($J \sim 10$) bei 8,02 ppm. Die Verdopplung dieser letzteren Signale im Verhältnis von 1:1 deutet auf Stereoisomerengemisch hin. NMR.-Spektrum zeigt auch Anwesenheit von viel *N,N'*-Dicyclohexylharnstoff.

2.4. *Indicaxanthin-dimethylester* (**9**). In Anlehnung an Vorschrift von Wilcox *et al.* [7] Lösung von 1,8 mg (0,006 mmol) Betalaminsäure-dimethylester-semicarbazon (**4**) und 27 mg (0,23 mmol) L-Prolin (**15**) in 6 ml 3proz. HCl/Methanol [23] und 1 ml Aceton entgast, 5 Min. auf 50° erwärmt und dann 7 Std. bei RT. stehengelassen. Gelbe Lösung i. HV. eingedampft, Rückstand als Film enthält **9**. Lösung des Rückstandes in 50 ml Methanol zeigt UV. 482 ($E_1=0,872$) ([11] für *Indicaxanthin* (**8**) in H₂O: 483 ($\epsilon=62000$)). Aufgrund dieser Werte enthält Rückstand 0,24 mg (11%) **9**. Elektrophorese des Rückstandes $E_B = -0,1$ in 0,05M Pyridiniumformiat und $E_B = -0,9$ in 0,1M Ameisensäure. Elektrophorese zeigt Gegenwart von wenig Nebenprodukt, welches *Indicaxanthin-trimethylesterhydrochlorid* sein könnte.

2.5. *Betanidin-trimethylester-hydrochlorid* (**7**). Lösung von 3,6 mg (0,012 mmol) Betalaminsäure-dimethylester-semicarbazon (**4**) in 10 ml 3proz. HCl/Methanol [23] entgast [7], nach Kühlung mit flüssigem N₂ 19 mg (0,050 mmol) *p*-Toluolsulfonsäuresalz des L-Cyclodopa-methylesters (**16**) [10] zugegeben, erneut entgast, 5 Min. auf 50° erwärmt. 3½ Std. bei RT. stehengelassen. Blauviolette Lösung mit Methanol auf 500 ml verdünnt zeigt UV. 550 ($E_1=0,757$) ([12]: 550 ($\epsilon=36000$)). Aufgrund dieser Werte enthält Rohprodukt 4,90 mg (87%) **7**. Elektrophorese des Rohproduktes in 0,1M Ameisensäure: $E_B = -1,4$ (identisch mit aus authentischem Betanidin hergestelltem **7**).

2.6. *Betanidin* (**6**). In qualitativem Versuch einen Teil der in 2.5 beschriebenen Methanol-lösung von **7** eingedampft und in ca. 3 ml konz. Salzsäure nach Entgasen 1½ Std. auf 50° erwärmt, i. HV. eingedampft. Säurebehandlung in gleicher Weise wiederholt. Aus dem Rückstand durch semi-präp. Elektrophorese auf dickem Papier in 0,1M Ameisensäure Rohprodukt aufgetrennt, blau-violette Zone eluiert, Eluat eingedampft: Rückstand (nicht gewogen) ist **6** mit $E_B=0,6$ in 0,1M Ameisensäure und UV. (H₂O): 540–541 ([13]: 542–546 ($\epsilon=51000$)). Das Produkt wurde nicht auf seinen Gehalt an Isobetanidin untersucht.

3. Synthese von Trimethylester 20 und 21. – 3.1. *cis*-2,6-Di(methoxycarbonyl)-4-piperidyliden)essigsäure-methylester (**19**). Zu 0,185 g (ca. 4,2 mmol) 55–60% NaH-Suspension in 20 ml Glym innerhalb 50 Min. 0,89 g (4,89 mmol) Dimethoxyphosphorylessigsäure-methylester (**17**) in 20 ml Glym getropft. Nach $1\frac{1}{4}$ Std. 0,905 g (4,20 mmol) *cis*-4-Oxo-2,6-piperidindicarbonsäure-dimethylester (**10**) in 25 ml Glym zugegeben. 4 Std. später auf 100 ml H₂O gegossen, wenig konz. Ammoniak zugegeben und 3mal mit 100 ml Äther extrahiert. Extrakte eingedampft und fast farblosen, festen Rückstand bei $120^{\circ}/10^{-3}$ Torr destilliert; 0,904 g (79%) **19** als farblosen Festkörper, Smp. 110,0–110,5°, keine Erhöhung nach Umkristallisation aus Aceton. – UV. (95proz. Äthanol): 211 (13200). – IR. (KBr): 3330 *m* (Amin); 1755 *s* br. (ges. Ester); 1720 *s* (α,β -unges. Ester); 1650 *m* (konj. C=C) 2960 *m*, 1437 *m*, 1419 *m*, 1376 *m*, 1340 *m*, 1270 *m*, 1220 *s*, 1208 *s*, 1169 *s*, 1069 *m*, 1023 *m*, 1002 *m*, 980 *m*, 951 *m*, 862 *m*, 810 *m*, 707 *m*. – NMR. (CDCl₃): 5,81 (br. *s*, 1H, H-C(7)); 4,21 (*d* \times *m*, *J* = 13,7, 1H, H_{äq}-C(3)); 3,77 (*s*, 6H, CH₃OOC-C(2), CH₃OOC-C(6)); 3,71 (*s*, 3H, CH₃OOC-C=C(4)); 3,3–3,5 (*m* mit 8 Linien, 2H, H_{ax}-C(2), H_{ax}-C(6)); 1,8–2,7 (*m*, 3H, H_{äq}-C(5), H_{ax}-C(3), H_{ax}-C(5)); ca. 2,5 (1H, H-N(1)). – C₁₂H₁₇NO₆ (271,3).

3.2. (*Z*)- und (*E*)-(2,6-Di(methoxycarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4-pyridyliden)essigsäure-methylester (**20** und **21**). Gemisch aus 600 mg (2,21 mmol) *cis*-2,6-Di(methoxycarbonyl)-4-piperidyliden)essigsäuremethylester (**19**), 2,87 g (6,77 mmol) N-[β -(N-Cyclohexylcarbodiimidoethyl)-N-methyl-morpholinium-*p*-toluolsulfonat (CMCT), 0,28 ml (3,68 mmol) TFE, 3,85 ml DMSO und 11 ml Benzol 20 Min. bei RT. gerührt, 923 mg (7,32 mmol) Oxalsäure-dihydrat zugegeben, nach 10 Min. mit 10 ml konz. Ammoniak versetzt. Filtriert, Rückstand mit Aceton gewaschen, Filtrate eingedampft, Rückstand in 80 ml H₂O aufgenommen und 5mal mit 100 ml Chloroform extrahiert. Extrakte eingedampft, i. HV. von DMSO und durch fraktioniertes Lösen in Aceton von nicht umgesetztem oder hydratisiertem CMCT befreit. Nach Umkristallisieren aus Essigester 290 mg (49%) **20** und **21** als gelbes, mit Nadeln durchsetztes Pulver, Smp. 99–107°. Aus Mutterlauge kristallisieren 78 mg (13%), Smp. 99–107°. Aus der weiteren Mutterlauge durch präp. DC. 50 mg (8%), Smp. 99–107°, isoliert. Gesamtausbeute an NMR.-reinem Isomerenmisch **20** und **21**: 70%. – UV. (95proz. Äthanol): Max. 366 (13520); Max. 230 (7990), Schulter 265–270 (2320). – IR. (KBr): 3380 *s* (Amin); 1745 *s* (ges. Ester); 1725 *s* (α,β -unges. Ester); 1600 *m* (C=C). – NMR. (CDCl₃, **20/21** ca. 45:55): 2mal mit D₂O geschüttelt, da Signal für H-N mit dem für H-C(7) zusammenfällt; Signale von **20**: 5,44 (br. *s*, H-C(7)); 7,37 (*s*, H-C(5)); Signale von **21**: 5,44 (br. *s*, H-C(7)); 6,08 (*s*, H-C(5)); Signale von **20** und **21** zusammenfallend: 3,84, 3,77 und 3,71 (3 *s*, je 3H, 3 COOCH₃); 4,2–2,7 (*m*, z.T. verdeckt durch COOCH₃-Signale, H-C(2), 2H-C(3)). – C₁₂H₁₅NO₆ (269,3). – MS.: 269 (21, *M*), 238 (14), 210 (80), 178 (100).

3.3. Aromatisierung von **20** und **21** mit Trifluoressigsäure. Lösung von 38 mg des Isomerenmisch **20** und **21** in 0,5 ml CDCl₃ und 2 Tropfen TFE bei RT. stehengelassen, Reaktion ¹H-NMR.-spektroskopisch verfolgt. Nach ca. 4 Std. Edukt-Signal zur Hälfte seiner Intensität abgesunken und Produkt-Signale entsprechend entstanden. Nach 5 Tagen eingedampft, präp. DC. (Kieselgel; Essigester, R_f = 0,44): 21 mg (55%) ¹H-NMR.-reinen (2,6-Di(methoxycarbonyl)-4-pyridyl)essigsäure-methylester (**22**) als farblosen Festkörper, Smp. 109–111,5°. Smp. und ¹H-NMR.-Spektren mit den in [14] beschriebenen identisch.

4. Modellversuche. – 4.1. *cis*-N-Formyl-2,6-diphenyl-4-piperidinon (**27**). Unter Abänderung einer Vorschrift von Büchi *et al.* [24] zu 4,49 g (96 mmol) 99% Ameisensäure und 10,60 g (104 mmol) Acetanhydrid 5,03 g (20 mmol) *cis*-2,6-Diphenyl-4-piperidinon (**23**) [15] in 20 ml trockenem THF gegeben. 19 Std. bei RT., in verschlossenem Gefäß stehengelassen, eingedampft, Rückstand in 30 ml ges. wässriger NaHCO₃-Lösung aufgenommen und 3mal mit 50 ml Chloroform extrahiert. Extrakte eingedampft, leicht klebrigen Rückstand mit Petroläther (30–60°) verrieben. Nach Filtration und Trocken 5,39 g (96%) fast farbloses **27**, Smp. 88–89°, nach Umkristallisation aus Äthanol Smp. 93–94°. – IR. (KBr): 1710 *m* (Keton); 1652 *s* (N-Formyl); 1497 *m*, 1450 *m*, 1410 *s*, 1320 *m*, 1275 *m*, 1250 *m*, 1221 *m*, 1163 *m*, 1030 *m*, 1016 *m*, 759 *m*, 688 *s*, 660 *m*. – NMR. (CDCl₃): 8,39 (*s*, 1H, H-CO-N(1)); 7,0–7,4 (*m*, 10H, H₅C₆-C(2), H₅C₆-C(6)); 5,8–6,2 (*m*, 1H, H_{ax}-C(2)); 5,0–5,4 (*m*, 1H, H_{ax}-C(6)); 2,5–3,4 (*m*, 4H, 2H-C(3), 2H-C(5)). – C₁₈H₁₇NO₂ (279,4).

4.2. *cis*-(2,6-Diphenyl-4-piperidyliden)essigsäure-äthylester (**24**). Unter Rühren und N₂ 5,88 g (26,2 mmol) Diäthoxyphosphorylessigsäure-äthylester (**18**) innerhalb 50 Min. zu 0,526 g (20,7 mmol) 95% NaH in 40 ml Glym getropft. Nach $7\frac{1}{2}$ Std. (H₂-Entwicklung beendet) unter leichter Kühlung 2,613 g (10,4 mmol) *cis*-2,6-Diphenyl-4-piperidinon (**23**) in 50 ml Glym zugetropft, 1 Std. bei RT.

gerührt, auf 150 ml H₂O gegossen und 3mal mit 100 ml Äther extrahiert. Organische Phasen eingedampft; 4,3 g Gemisch aus Reagens **18** und Produkt **24**. SC. (50 g Kieselgel; Äther): 3,32 g (99%) NMR.-reines **24** als hellgelber, viskoser Rückstand. Nach Zugabe von Äthanol und Kühlen: farblose Kristalle, Smp. 86,5–87,5°; keine Smp.-Erhöhung nach Umkristallisation aus Äthanol. – UV. (95proz. Äthanol): 205,5 (29600). – IR. (KBr): 3420_w br., 3302_m (Amin); 1730_s (α , β -unges. Ester); 1654_s (konj. C=C); 1604_w, 1494_m, 1494_m, 858_m, 760_s, 700_s (Phenyl), 1456_m, 1435_m, 1374_m, 1300_m, 1244_s, 1218_s, 1192_s, 1160_s, 1144_s, 1050_s, 1029_m, 811_m, 663_m. – NMR. (CDCl₃): 7,2–7,6 (*m*, 10H, H₅C₆-C(2), H₅C₆-C(6)); 5,75 (br. *s*, 1H, H-C(7)); 4,17 (*q*, *J*=7, 2H, CH₃CH₂O); 3,8–4,0 (*m*, 3H, H_{ax}-C(2), H_{aq}-C(3), H_{ax}-C(6)); 1,8–2,6 (*m*, 4H, H-N(1), H_{ax}-C(3), 2H-C(5)); 1,28 (*t*, *J*=7, 3H, CH₃CH₂O). – C₂₁H₂₃NO₂ (321,4).

4.3. *cis*-4-((4',4',6'-Trimethyl-4',5'-dihydro-6'-H-1',3'-oxazin-2'-yl)methyliden)-2,6-diphenylpiperidin (**26**). Unter Abwandlung einer Vorschrift von *Malone & Meyers* [16] zu 1,014 g (*ca.* 24 mmol) 55–60% NaH-Suspension in 30 ml Glym unter N₂ 6,95 g (25,1 mmol) 2-(Diäthoxyphosphorylmethyl)-4,4,6-trimethyl-4,5-dihydro-6H-1,3-oxazin (**25**) im Verlauf von 1/4 Std. getropft, 2 Std. bei RT., 1 1/2 Std. bei *ca.* 30° gerührt, 10 Tropfen Methanol zugegeben, weitere 2 Std. bei 30° gerührt. Unter Kühlung 6,30 g (25,1 mmol) *cis*-2,6-Diphenyl-4-piperidinon (**23**) in 30 ml Glym zugetropft, 4 Std. bei RT. gerührt, 300 ml Eiswasser zugegeben, mit verd. Salzsäure angesäuert und 3mal mit 100 ml Petroläther (30–60°) gewaschen. H₂O-Phase mit konz. Ammoniak auf pH 9 gebracht, 3mal mit 200 ml Äther extrahiert. Aus Extrakten nach Eindampfen und Trocknen 8,93 (*ca.* 100%) nach NMR. und DC. nur geringfügig mit **23** verunreinigtes **26** als hellgelben Festkörper, langsame Zersetzung bei RT. – NMR. (CCl₄/CDCl₃ 1:1): 7,0–7,6 (*m*, 10H, H₅C₆-C(2), H₅C₆-C(6)); 5,58 (br. *s*, 1H, H-C(7)); 3,6–4,3 (*m*, 4H, H_{ax}-C(2), H_{aq}-C(3), H_{ax}-C(6), H-C(6')); 1,1–2,6 (*m*, 15H, H-N(1), H_{ax}-C(3), 2H-C(5), 2H₃C-C(4'), 2H-C(5')), H₃C-C(6')).

Analoge Reaktion mit *cis*-4-Oxo-2,6-piperidindicarbonsäure-dimethylester (**10**) als Substrat: **10** vollständig zerstört, hauptsächlich Reagens **25** zurückgewonnen.

4.4. *cis*-(*N*-Formyl-2,6-diphenyl-4-piperidyliden)essigsäure-äthylester (**28**) und *cis*-(*N*-Formyl-2,6-diphenyl-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridyl)essigsäure-äthylester (**29**). Innerhalb 40 Min. 6,73 g (30,0 mmol) Diäthoxyphosphorylessigsäure-äthylester (**18**) zu gerührter Suspension von 0,72 g (30 mmol) NaH in 50 ml Glym getropft (Aussenkühlung, Temp. unter 30°). Nach 7 1/2 Std. weitere 0,70 g (3,1 mmol) **18** zugegeben, gelegentlich leicht erwärmt. 1 1/4 Std. später fast alles NaH verschwunden. 8,38 g (30,0 mmol) *cis*-*N*-Formyl-2,6-diphenyl-4-piperidinon (**27**) in 50 ml Glym im Verlauf von 1/2 Std. unter Kühlung zugegeben. 1 Std. bei RT. gerührt, mit 200 ml H₂O versetzt, 3mal mit 100 ml Äther extrahiert, organische Phase eingedampft: 12,5 g leicht gelbe, viskose Flüssigkeit. SC. (200 g Kieselgel; Äther, Äther/Essigester 1:1, Essigester) gab 9,84 g (90%) eines nach NMR. fast reinen Gemisches aus *ca.* 60% **28** und *ca.* 40% **29**. Daraus durch 2mal Kugelrohrdestillation bei 160°/10⁻³ Torr analysenreine Probe des Isomerengemisches **28** und **29** als farbloses Öl. Aus Isomerengemisch reines **28** ausgefällt durch Zugabe von Äthanol, Smp. 104–105°; keine Smp.-Erhöhung nach Umkristallisation aus Äthanol. – UV. (95proz. Äthanol): 208 (28900). – IR. (KBr): 3087_w, 3060_w, 3032_w, 1498_m, 1457_m, 728_m, 703_m (Aromat); 1707_s (α , β -unges. Ester); 1674_s (*N*-Formyl); 1647_s (konj. C=C); 2875_m, 1451_m, 1417_m, 1374_s, 1359_s, 1304_m, 1280_m, 1231_s, 1218_s, 1208_m, 1153_s, 1138_m, 1098_m, 1034_m, 980_m, 890_m, 854_m, 788_m, 764_m. – NMR. (Aceton-*d*₆): 8,32 (*s*, 1H, H-CO-N(1)); 7,0–7,4 (*m*, 10H, H₅C₆-C(2), H₅C₆-C(6)); 5,94 (*d* × *d* × *d* × *d*, *J*=1,5, 1,5, 1,5 und 1,5, 1H, H-C(7)); 4,9–5,9 (br. *m*, 2H, H_{ax}-C(2), H_{ax}-C(6)); 4,11 (*q*, *J*=7, 2H, CH₃CH₂O); 2,6–3,8 (br. *m*, 4H, 2H-C(3), 2H-C(5)); 1,22 (*t*, *J*=7, 3H, CH₃CH₂O). – C₂₂H₂₃NO₃ (349,4).

Isomeren Ester **29** u.a. durch folgende separat sichtbare Spektrallinien im (3:2)-Gemisch identifiziert. – IR. (Film): 1730_s (ges. Ester). – NMR. (CCl₄): 8,42 und 8,30 (2*s*, 1H, H-CO-N(1)); 4,16 (*q*, *J*=7, 2H, CH₃CH₂O); 3,18 (br. *s*, 2H, 2H-C(7)); 1,27 (*t*, *J*=7, 3H, CH₃CH₂O).

Durch 48 Std. Erwärmen auf 50° von 350 mg (1,0 mmol) **28** in 1 ml wenig H₂O enthaltender 1*N* HCl in Methanol und anschliessender extraktiver und chromatographischer Aufarbeitung *cis*-(2,6-Diphenyl-4-piperidyliden)essigsäure-äthylester (**24**) als hellgelbe, viskose Flüssigkeit in 91% Ausbeute, nach NMR. identisch mit Produkt aus 4.2.

4.5. Cyclohexyldenessigsäure-phenylester (**32**) und (*1*-Cyclohexenyl)essigsäure-phenylester (**33**). Unter Ar zu 3,59 g (*ca.* 85 mmol) 55–60% NaH-Suspension in 180 ml Äther unter Rühren innerhalb 1/2 Std. 24,22 g (89 mmol) Diäthoxyphosphorylessigsäure-phenylester (**31**) [25] in 100 ml Äther getropft, zu klarer Lösung 8,08 g (82 mmol) Cyclohexanon (**30**) in 175 ml Äther und 50 ml Benzol

gegeben, 31 Std. unter Rückfluss gekocht, filtriert, Rückstand 2mal mit 100 ml Äther gewaschen. Filtrate mit verd. Salzsäure, verd. wässriger NaHCO_3 - und 120 ml ges. wässriger NaCl -Lösung gewaschen, Rückstand nach Eindampfen und Trocknen zur Entfernung von Phenol in Äther gelöst und mit 10% wässriger NaOH - und mit ges. wässriger NaCl -Lösung gewaschen, organische Phase eingedampft und Rückstand bei $155\text{--}170^\circ/10$ Torr destilliert: 7,92 g (45%) nach NMR. fast reines Gemisch mit viel **32** und wenig **33** als farblose, viskose Flüssigkeit mit wenig Festkörper. Durch Zugabe von Äthanol **32** ausgefällt, Smp. $44\text{--}45^\circ$ nach Umkristallisation aus Äthanol. – IR. (CCl_4): 1746 s (Ester); 1650 m (C=C); 2940 m, 2860 m, 1600 m, 1497 s, 1453 m, 1447 m, 1384 m, 1201 s, 1163 m, 1140 s, 1120 s, 1103 m, 992 m, 958 m, 688 m. – NMR. (CCl_4): 6,9–7,4 (m, 5H, COOC_6H_5); 5,7–5,8 (m mit Feinstruktur, 1H, H-C(7)); 2,7–3,0 (m, 2H, 2H-C(2)); 2,1–2,4 (m, 2H, 2H-C(6)); 1,5–1,9 (m, 6H, 2H-C(3), 2H-C(4), 2H-C(5)). – $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (216,3). – NMR. (CCl_4) von angereichertem **33** im Gemisch mit **32** durch die folgenden separat sichtbaren Signale identifiziert: 5,5–5,7 (symmetrisches m, 1H, H-C(2)); 3,07 (br. s, 2H, H-C(7)); 1,9–2,2 (m, 4H, 2H-C(3), 2H-C(6)); 1,1–1,4 (m, 4H, 2H-C(4), 2H-C(5)).

4.6. Versuch einer modifizierten Wittig-Reaktion an *cis*-*N*-Formyl-2,6-diphenyl-4-piperidinon (**27**). Unter Abwandlung einer Vorschrift von Buddrus [18] 2,82 g (10,1 mmol) *cis*-*N*-Formyl-2,6-diphenyl-4-piperidinon (**27**) und 2,70 g (10,3 mmol) Triphenylphosphin (**35**) in Hochdruckreaktionsgefäß vorgelegt. Bei Eiskühlung 1,73 g (10,4 mmol) Bromessigsäure-äthylester (**34**) und ca. 10 ml Äthylenoxid zugegeben. Verschlussenes Gefäß 22 Std. auf 100° erwärmt, Gemisch in 250 ml Äther und 5 ml Äthanol aufgenommen, Lösung von Fällung abdekantiert und eingedampft: 6,60 g Rückstand. Daraus durch SC. (180 g Kieselgel; Chloroform/Aceton 19:1) 2,08 g (64%) DC.- und NMR.-reines *cis*-4,4-Äthylendioxy-*N*-formyl-2,6-diphenylpiperidin (**36**). Nach Umkristallisation aus Aceton farbloser, analysenreines **36**, Smp. $122,5\text{--}123,5^\circ$. – IR. (KBr): 2795 w, 2780 w, 2768 w, 1120 s (Acetal); 1688 s br., (*N*-Formyl); 2982 m, 2895 m, 2868 m, 1502 m, 1460 m, 1453 m, 1400 s, 1358 m, 1309 m, 1258 m, 1246 m, 1218 m, 1182 m, 1150 m, 1046 m, 1037 m, 1021 s, 997 m, 953 m, 766 m, 731 m, 705 s. – NMR. (Aceton- d_6): 8,24 (s, 1H, H-CO-N(1)); 7,0–7,5 (m, 10H, $\text{H}_5\text{C}_6\text{-C}(2)$, $\text{H}_5\text{C}_6\text{-C}(6)$); 5,26 (X-Teil von *ABX*-System, $J=7,9$ und 5,5, 2H, H-C(2), H-C(6)); 2,48 (A-Teil von *ABX*-System, $J=14,5$ und 7,9, 2H, H-C(3), H-C(5)); 2,22 (B-Teil von *ABX*-System, $J=14,5$ und 5,5, 2H, H-C(3), H-C(5)). Relativ kleiner Unterschied zwischen *AX*- und *BX*-Kopplung, vielleicht auf Ausflachung des Piperidinringes zurückzuführen, weshalb H_{ax} und $\text{H}_{\text{äq}}$ an C(3) und C(5) nicht zugeordnet. – $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (323,4).

4.7. ($2R^*$, $6S^*$)-(N-Formyl-4-hydroxy-2,6-diphenyl-4-piperidyl)essigsäure-äthylester (**37**). Unter N_2 zu 1,308 g (20 mmol) aktivierte [26] Zn-Folie und 5,58 g (20,0 mmol) *cis*-*N*-Formyl-2,6-diphenyl-4-piperidinon (**27**) in 40 ml Benzol im Verlauf von 25 Min. 3,40 g (20,3 mmol) Bromessigsäure-äthylester (**34**) in 25 ml Benzol gegeben. Da Reaktion auch nach Zugabe von J_2 nicht anlief, 6 Std. auf 80° erwärmt. Nach Abkühlen 50 ml H_2O , 30 ml konz. Ammoniak und 50 ml Äther zugegeben, organische Phase abgetrennt und H_2O -Phase 2mal mit Äther extrahiert. Extrakte mit 25proz. wässriger NaHSO_3 -Lösung und H_2O gewaschen, eingedampft. Aus Rückstand durch SC. (200 g Kieselgel; Äther) und präp. DC. (Kieselgel; Äther) einer Mischfraktion aus SC. 4,49 g (71%) NMR.-reines **37** als einheitliches Stereoisomeres, Konfiguration an C(4) nicht zugeordnet. Nach Destillation bei $100^\circ/10^{-4}$ Torr **37** als leicht gelbes Öl. – IR. (CHCl_3): 3490 m br. (Alkohol); 1710 s (Ester); 1660 s (*N*-Formyl); 2980 m, 1496 m, 1450 m, 1394 m, 1370 m, 1330 m, 1180 m, 1065 m, 1020 m. – NMR. (CDCl_3): 8,26 (s, 1H, H-CO-N(1)); 7,2–7,4 (m, 10H, $\text{H}_5\text{C}_6\text{-C}(2)$, $\text{H}_5\text{C}_6\text{-C}(6)$); 4,8–5,3 (m, 2H, $\text{H}_{\text{ax}}\text{-C}(2)$, $\text{H}_{\text{ax}}\text{-C}(6)$); 4,22 (q, $J=7$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3,92 (br. s, 1H, HO-C(4)); 2,71 (s, 2H, 2H-C(7)); 2,44–2,67 (A-Teil von *ABX*-System, $J_{AB}=15$, 2H, H-C(3), H-C(5)); 2,01–2,22 (B-Teil von *ABX*-System, $J_{AB}=15$, 2H, H-C(3), H-C(5)); 1,30 (t, $J=7$, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$). – $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ (367,6).

Dehydratisierungsversuch an **37** unter Verwendung einer Vorschrift von Alexandre & Rouessac [27] mit *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid und CuCl als Katalysator: bei Erhitzen in Benzol oder Chlorbenzol **37** zurückgewonnen.

5. Dehydrierende Reaktionen von 4-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2,6-pyridindicarbonsäure-dimethylester (**40**). – 5.1. Acetylierung. Nach Methode von Winemann *et al.* [21] zur *N*-Acetylierung eines Lactams: Lösung von 132 mg (0,62 mmol) 4-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2,6-pyridindicarbonsäure-dimethylester (**40**) [8] in 10,2 g Acetanhydrid während 50 Std. auf 115° erhitzt. Eindampfen und Sublimation des festen Rückstandes bei $85^\circ/10^{-2}$ Torr: 103 mg (66%) *O*-Acetyl-chelidamsäure-dimethylester (**39**), Smp. 144° ; nach Umkristallisation aus Methanol Smp. $148,5\text{--}149,5^\circ$. – IR.

(KBr): 3100w, 3002w, 1601s, 1580m, 1448s, 987m (Pyridinderivat); 1770s (O-Acetyl); 1724s (Ester); 2980m, 1364s, 1276m, 1261s, 1241s, 1204s, 1141m, 1100s, 1021s, 936m, 910m, 892m, 785m, 740m. – NMR. (CDCl₃): 8,10 (s, 2H, H-C(3), H-C(5)); 4,02 (s, 6H, 2COOCH₃); 2,37 (s, 3H, H₃C-CO-O-C(4)). – C₁₁H₁₁NO₆ (253,2).

39 wurde auch unter denselben Bedingungen aus Chelidamsäure-dimethylester in 97% Ausbeute erhalten.

5.2. *Äthylisierung*. In 2,6 ml trockenem Methylenchlorid 1,120 g (5,25 mmol) 4-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2,6-pyridindicarbonsäure-dimethylester (40) und 0,902 g (4,75 mmol) Triäthylxonium-tetrafluorborat 14 Tage stehen gelassen. Rote Lösung mit 50 ml Methylenchlorid verdünnt, mit 70 g 15proz. wässriger K₂CO₃-Lösung geschüttelt, organische Phase abgetrennt, wässrige Phase noch 4mal mit 150 ml Methylenchlorid extrahiert. Eindampfen der Extrakte und SC. (50 g Kieselgel; Chloroform, Chloroform/Aceton 9:1) des Rückstandes: 512 mg (46%) NMR.-reines Edukt 40 und 193 mg GC.-reinen O-Äthyl-chelidamsäure-dimethylester (42); Ausbeute 28% bezogen auf umgesetztes 40. Analysenreines 42, Smp. 116,0–117,5°, erhalten durch Destillation bei 120°/10⁻³ Torr. – IR. (KBr): 3090w, 3080m, 3003w, 1597s, 1441s, 1003s (Pyridinderivat); 1747s, 1715s (Ester); 1106s (Äther); 2991m, 2960m, 1401m, 1384s, 1350s, 1281m, 1250s, 1237m, 1188s, 1160s, 1047s, 891m, 883m, 866m, 797s, 789s, 734m, 701m. – NMR. (CDCl₃): 7,79 (s, 2H, H-C(3), H-C(5)); 4,23 (q, J=7, 2H, CH₃CH₂O); 4,01 (s, 6H, 2COOCH₃); 1,49 (t, J=7, 3H, CH₃CH₂O). – C₁₁H₁₃NO₅ (239,2).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] K. Hermann & A. S. Dreiding, *Helv.* 58, 1805 (1975).
- [2] A. M. Robinson & R. Robinson, *J. chem. Soc.* 1933, 25.
- [3] G. Schudel, Dissertation ETH Zürich, 1918; W. J. C. Lawrence, J. R. Price, G. M. Robinson & R. Robinson, *Phil. Trans. B* 230, 149 (1939–1941).
- [4] A. S. Dreiding, «Recent Developments in the Chemistry of Natural Phenolic Compounds», herausgegeben von W. D. Ollis, Pergamon Press, London 1961, S. 194; T. J. Mabry & A. S. Dreiding, «Recent Advances in Phytochemistry», herausgegeben von T. J. Mabry, R. E. Alston & V. C. Runeckles, Appleton-Century-Crofts, New York 1968, S. 145; T. J. Mabry & J. A. Mears, «Chemistry of the Alkaloids», herausgegeben von S. W. Pelletier, van Nostrand Reinhold Company, New York 1970, S. 719; H. Wyler, *Chemie in unserer Zeit* 3, 146 (1969).
- [5] H. Döpp & H. Musso, *Chem. Ber.* 106, 3473 (1973); H. Döpp & H. Musso, *Naturwiss.* 60, 477 (1973).
- [6] L. Kimler, R. A. Larson, L. Messenger, J. B. Moore & T. J. Mabry, *Chem. Commun.* 1971, 1329.
- [7] M. E. Wilcox, H. Wyler & A. S. Dreiding, *Helv.* 48, 1922 (1965).
- [8] K. Hermann & A. S. Dreiding, *Helv.* 59, 626 (1976).
- [9] N. D. Dawson & A. Burger, *J. Amer. chem. Soc.* 74, 5312 (1952).
- [10] H. Wyler & J. Chiovini, *Helv.* 51, 1476 (1968); U. Wölcke, A. Kaiser, W. Koch & M. Scheer, *ibid.* 53, 1704 (1970).
- [11] H. Wyler, M. E. Wilcox & A. S. Dreiding, *Helv.* 48, 361 (1965).
- [12] T. J. Mabry, H. Wyler, I. Parikh & A. S. Dreiding, *Tetrahedron* 23, 3111 (1967).
- [13] M. E. Wilcox, H. Wyler & A. S. Dreiding, *Helv.* 48, 1134 (1965).
- [14] B. Badgett, I. Parikh & A. S. Dreiding, *Helv.* 53, 433 (1970).
- [15] M. Balasubramanian & N. Padma, *Tetrahedron* 19, 2135 (1963).
- [16] G. R. Malone & A. I. Meyers, *J. org. Chemistry* 39, 623 (1974).
- [17] L. D. Quin, J. W. Russell, Jr., R. D. Prince & H. E. Shook, Jr., *J. org. Chemistry* 36, 1495 (1971); R. F. Borne & H. Y. Aboul-Enein, *J. heterocycl. Chemistry* 9, 869 (1972).
- [18] J. Buddrus, *Angew. Chem.* 80, 535 (1968).
- [19] F. Nerdel, J. Buddrus, G. Scherowsky, D. Klamann & M. Fligge, *Liebigs Ann. Chem.* 710, 85 (1967).
- [20] M. Guetté & M. Lucas, *Bull. Soc. chim. France* 1975, 2759.
- [21] R. J. Wineman, E.-P. T. Hsu & C. E. Anagnostopoulos, *J. Amer. chem. Soc.* 80, 6233 (1958).
- [22] H. Meerwein, W. Florian, N. Schön & G. Stopp, *Liebigs Ann. Chem.* 641, 1 (1961).
- [23] L. F. Fieser & M. Fieser, «Reagents for Organic Synthesis», Vol. 1, Wiley & Sons, Inc. New York 1967, S. 11.
- [24] G. Büchi, S. J. Gould & F. Näf, *J. Amer. chem. Soc.* 93, 2492 (1971).
- [25] N. N. Mel'nikov, Y. A. Mandel'baum & V. I. Lomakina, *Ž. obšč. Chim.* 29, 3289 (1959).
- [26] L. F. Fieser & W. S. Johnson, *J. Amer. chem. Soc.* 62, 575 (1940).
- [27] C. Alexandre & F. Rouessac, *Bull. Soc. chim. France* 1971, 1837.