

SYNTHESE HÖHERMOLEKULARER VERBINDUNGEN DURCH PHENOLDEHYDRIERUNG—IV¹ ZUM VERLAUF DER DEHYDRIERUNG STERISCH GEHINDERTER COCLAURIN-DERIVATE

A. RIEKER, H. KAUFMANN, D. BRÜCK,* R. WORKMAN† und E. MÜLLER
Aus dem Chemischen Institut der Universität Tübingen

(Received in Germany 23 March 1967; accepted for publication 11 April 1967)

Zusammenfassung—Die Synthese des 3',5'-Di-t-butyl-coclaurins und seiner N-Methyl- bzw. N,N-Dimethyl-Derivate wird beschrieben. Bei der Dehydrierung *in vitro* werden ESR-Spektren beobachtet, welche auf die Existenz intermediärer Aroxylye hinweisen. Die isolierten Endprodukte der Dehydrierung mit PbO₂ oder alkalischer K₃Fe(CN)₆-Lösung entstehen je nach dem Methylierungsgrad des Stickstoffs durch Spaltung an der "doppelten" Benzyl- —C—C-Bindung des Moleküls (>NH , >NCH_3) oder Reaktion zu chinonmethidartigen, ätherverbrückten, in der Natur bisher unbekanntem Isochinolinderivat $[\text{>N}^{\oplus}(\text{CH}_3)_2]$.

Abstract—3',5'-Di-t-butyl-coclaurine, its N-methyl and its N,N-dimethyl derivatives have been synthesized. The existence of intermediate phenoxy radicals on dehydrogenation *in vitro* is suggested by ESR spectra. Depending on the degree of methylation of the nitrogen atom the final products of the dehydrogenation with either PbO₂ or alkaline K₃Fe(CN)₆ solution are formed by fragmentation of the benzylic C—C bond of the molecule (>NH , >N—CH_3) and by a reaction leading to quinone methidic, oxygen bridged isoquinolines $[\text{>N}^{\oplus}(\text{CH}_3)_2]$, so far unknown in nature.

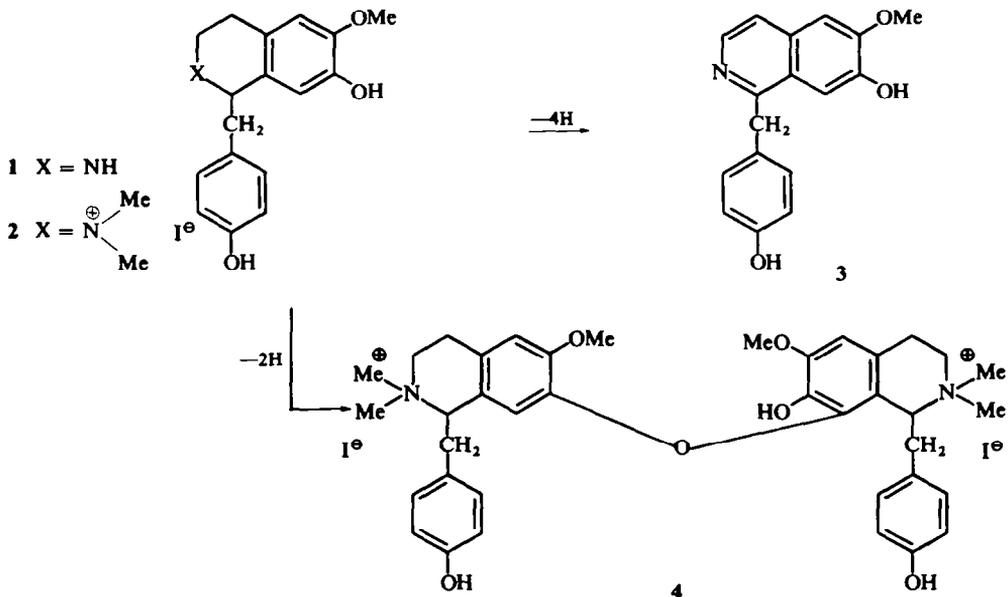
I. Oxydative Kupplung als Biosyntheseprinzip

Die Entstehung zahlreicher natürlicher Benzylisochinolin-Alkaloide wird durch Dehydrierung einfacher hydroxylierter Benzylisochinoline gedeutet. Dabei sollen radikalische Zwischenstufen auftreten,² die sich innermolekular absättigen. Den einfachsten Vertreter dieser phenolischen Vorläufer stellt das Coclaurin dar, das sowohl im heterocyclischen Teil des Moleküls als auch im Benzylrest nur eine dehydrierbare Hydroxygruppe besitzt. Es lag also nahe, die Oxydation des Coclaurins *in vitro* durchzuführen, um die Möglichkeit einer Kupplung zu demonstrieren.

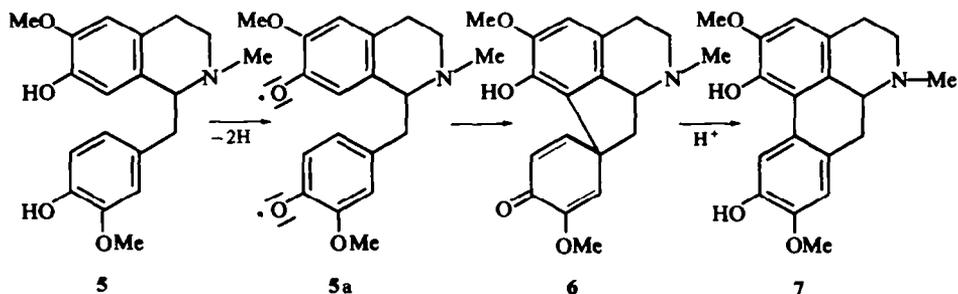
Nach Franck³ entsteht bei der Dehydrierung von Coclaurin (1) mit MnO₂ das Isochinolinderivat 3, während die Autoren³ von Magnocurarinjodid (2), dem quartären Coclaurin, durch Diphenylätherverknüpfung ein Dimeres (4) erhielten:

* z.Zt. MPI für Virusforschung, Tübingen.

† z.Zt. New York.



Dagegen bildet sich bei der Dehydrierung von Orientalin⁴ (5), bei dem die *ortho*-Stellung zur Hydroxylgruppe im Benzylring mit einer Methoxygruppe besetzt ist, durch Ringschluss ein chinoides Fünfringspiran (6), das sich durch Einwirkung von Säuren zum Isothebain (7) umlagert. Die intermediär angenommenen freien Radikale vom Aroxytyp 5a wurden hier jedoch, wie in anderen Fällen, bisher nicht direkt nachgewiesen.



In eigenen Versuchen konnten bei der Dehydrierung von Coclaurin (1) und N-Methyl-coclaurin (1, X = N—CH₃) mit Hilfe der ESR-Methode freie Radikale beobachtet werden, jedoch reichte die Intensität der Spektren zu einer exakten Analyse der HFS nicht aus.* Um eine grössere Stabilität der Radikale zu erreichen, schien nach den Untersuchungen an Aroxylen⁵ eine räumliche Blockierung der beiden *ortho*-Stellungen zur Hydroxylgruppe im Benzylrest günstig zu sein. Ausserdem sollte dann ein Spiran der Art 6 stabiler sein, da es sich aus sterischen Gründen nur schwer in 7 umlagern dürfte. Deshalb synthetisierten wir 3',5'-Di-*t*-butyl-coclaurin

* In Morpholin mit Bleidioxid erhält man bei der Dehydrierung von Coclaurin und N-Methylcoclaurin jeweils ein Signal aus 3 Komponenten.

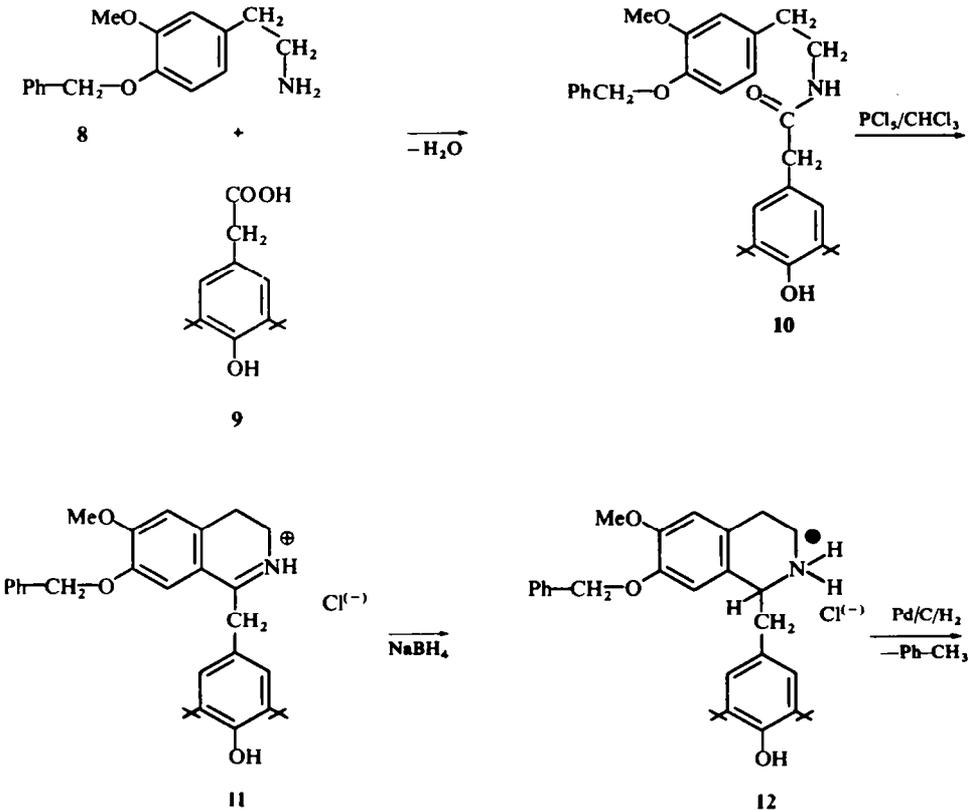
und seine N-Methylderivate und unterwarfen diese Verbindungen der Oxydation mit PbO_2 bzw. alkalischer $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ -Lösung.

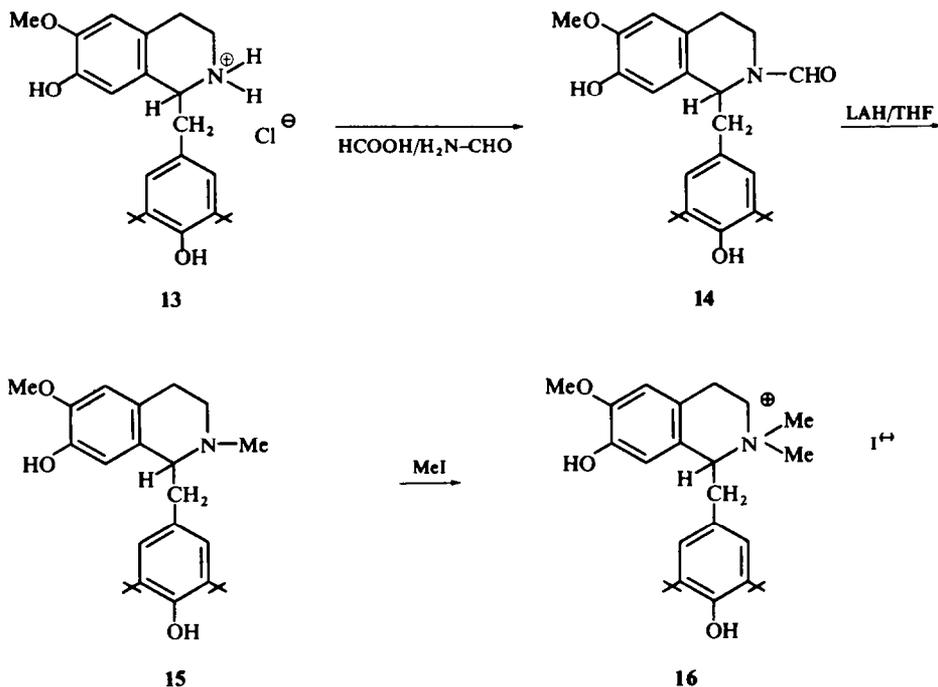
II. Darstellung der Coclaurinderivate

Die Kondensation des Äthylamins (8)⁶ mit 4-Hydroxy-3,5-di-t-butyl-phenyl-essigsäure (9)⁷ in Xylol führt in guten Ausbeuten zum Acetamid (10), aus dem man durch Ringschluss nach Bischler-Napieralski das Dihydroisochinolin-hydrochlorid (11) erhält. Durch Hydrierung der CN-Doppelbindung in 11 mit Natriumboranat in Methanol entsteht das 7-Benzoyloxy-3',5'-di-t-butyl-coclaurinhydrochlorid (12).

Die Abspaltung der Benzylgruppe gelingt durch Kochen mit 20-proz. Salzsäure in Eisessig. Jedoch liefert die katalytische Entbenzylierung mit Pd/C als Katalysator das 3',5'-Di-t-butyl-coclaurin-hydrochlorid (13) in reinerer Form.

Die Herstellung der N-Methylderivate erfolgte auf dem Umweg über die N-Formylverbindung⁸ (14), da 7-Benzoyloxy-3',5'-di-t-butyl-coclaurin-hydrochlorid (12) völlig unerwartet weder mit Methyljodid noch mit Diazomethan/ BF_3 reagiert. Die N-Formylverbindung (14) dagegen erhält man durch Erhitzen des Hydrochlorids 13 mit Ameisensäure in Formamid. Sie lässt sich in THF mit Lithiumalanat zum N-Methyl-3',5'-di-t-butyl-coclaurin (15) reduzieren, aus dem durch längeres Einwirken von Methyljodid das quartäre Salz 16 entsteht. Die Konstitution der Coclaurinderivate (13, 15 und 16) wurde durch NMR- und Massenspektren gesichert.





Das NMR-Spektrum von **13** zeigt bei $\tau = 8.63$ 2 tertiäre Butylgruppen, bei $\tau = 6.18$ die OCH_3 -Gruppe, bei $\tau = 4.85$ eine sterisch gehinderte OH-Gruppe und zwischen $\tau = 6.5$ und 7.3 ein Multiplett mit der relativen Intensität 6.85, das den 7 aliphatischen Protonen im Molekül entspricht. Im NMR-Spektrum von **15** findet man zusätzlich bei $\tau = 7.51$ die N-Methylgruppe.

Die Massenspektren von **13**, **15** und **16** zeigen den jeweiligen Molekülpeak nur in geringer Intensität. Die mit grösster Intensität auftretenden Peaks entsprechen den heterocyclischen Fragmenten der Moleküle, die nach Abspaltung des Hydroxybenzylrestes verbleiben und sich in der Reihenfolge **13**, **15**, **16** um je 15 Masseneinheiten einer Methylgruppe unterscheiden.

Die leichte Abspaltung des Hydroxybenzylrestes scheint für derartige Benzylisochinolininderivate typisch zu sein, während bei Verbindungen mit erfolgtem Ringschluss (wie z.B. beim Aporphin) die Intensität des Molekülpeaks wesentlich grösser ist.⁹

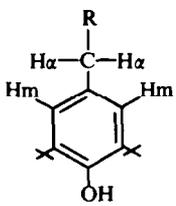
III. ESR-Untersuchungen der oxydierten Proben von **13**, **15** und **16**

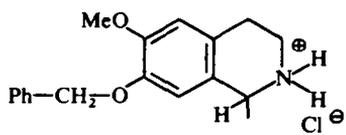
Die Strukturen der Coclaurinderivate **13**, **15** und **16** lassen durch Dehydrierung der Hydroxylgruppen im Benzylrest und im heterocyclischen Teil des Moleküls ein Doppelradikal erwarten. Das ESR-Spektrum der Dehydrierungsprodukte sollte daher als Überlagerung der Spektren zweier Einzelradikale erscheinen.

Um die Art des ESR-Spektrums eines t-butyl-substituierten Hydroxybenzylrestes kennenzulernen, wurde zunächst das Dehydrierungsprodukt von 7-Benzyl-3',5'-di-t-butylcoclaurin-hydrochlorid (**12**) vermessen, in dem die Hydroxygruppe im Isochinolinteil "verschlossen" ist. Dabei beobachtet man bei $+50^\circ$ in Morpholin

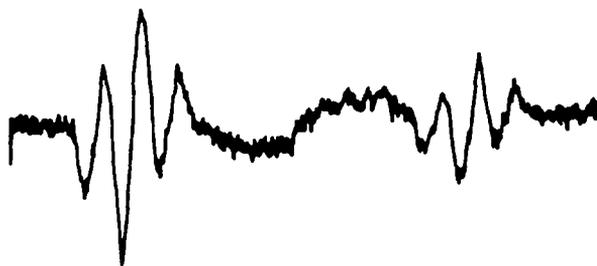
ein Triplett von Triplets der relativen Intensität 1:2:1:2:4:2:1:2:1, wie es bei der Dehydrierung von Phenolen der Formel A (Tabelle 1) im allgemeinen erhalten wird. Diese Spektren entstehen durch Wechselwirkung des freien Elektrons mit den jeweils paarweise identischen Protonen H_α (grosse Kopplung) und H_m (kleine Kopplung).

TABELLE 1. ESR-SPEKTREN EINIGER AROXYLE MIT 4-STÄNDIGER METHYLENBRÜCKE

 A		Lösungsmittel/ Oxydationsmittel	ESR-Spektrum (Gauss)	
			a_{H_m}	a_{H_α}
17	R = -CN	Benzol/PbO ₂	1.97	10.66
18	R = -COOH	Benzol/PbO ₂	1.81	7.16
12	R =	Morpholin/PbO ₂	1.59	7.35



Das ESR-Spektrum des Dehydrierungsproduktes von **12** ist temperaturabhängig. Bei allen Temperaturen findet man aussen zwei scharfe Triplets. In der Mitte tritt bei +50° ebenfalls ein Triplett auf (s. oben). Mit fallender Temperatur wird dieses breiter, um bei Zimmertemperatur schliesslich zu einer Linie zu verschmelzen (vgl. Abb. 1). Bei noch tieferen Temperaturen findet man in der Mitte zwei Komponenten mit angedeuteter Feinstruktur.*

ABB. 1. ESR-Spektrum bei der Dehydrierung von **12** bei +20°.

Bei der Dehydrierung von **13**, **15** und **16** erhält man ESR-Spektren (für **15** vgl. Abb. 2), die ebenfalls zwei äussere Triplets aufweisen, welche infolge ihrer Kopplungsparameter (vgl. Tabelle 2) einem Radikal im Benzylrest des Moleküls zugeordnet werden können.

* Dieser Effekt kann durch behinderte Rotation um die C—R-Bindung erklärt werden; K. Scheffler und H. Kaufmann, Veröffentlichung in Vorbereitung; vgl. A. Horsfield, G. R. Morton und D. H. Whiffen, *Mol. Phys.* **5**, 115 (1962).

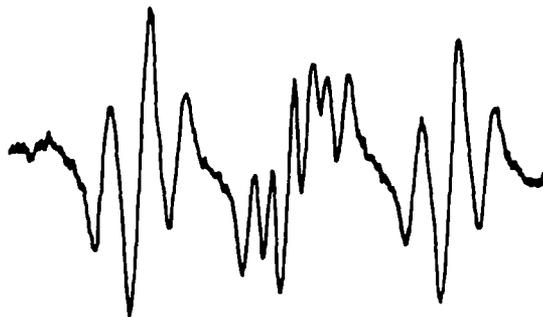


ABB. 2. ESR-Spektrum bei der Dehydrierung von 15.

Dazwischen findet man bei den verschiedenen Coclaurin-Derivaten eine unterschiedliche Anzahl von Linien, deren Kopplungsparameter aber mit Sicherheit ausschliessen, dass sie ebenfalls dem Radikal im Benzylrest des Moleküls zuzuschreiben sind. Unter der Voraussetzung, dass ähnliche Verhältnisse wie in 12 vorliegen, d.h. dass bei Raumtemperatur das mittlere Triplet des Benzylteiles verschwindet, könnten sie dem Radikal im heterocyclischen Teil des Moleküls zugeordnet werden.

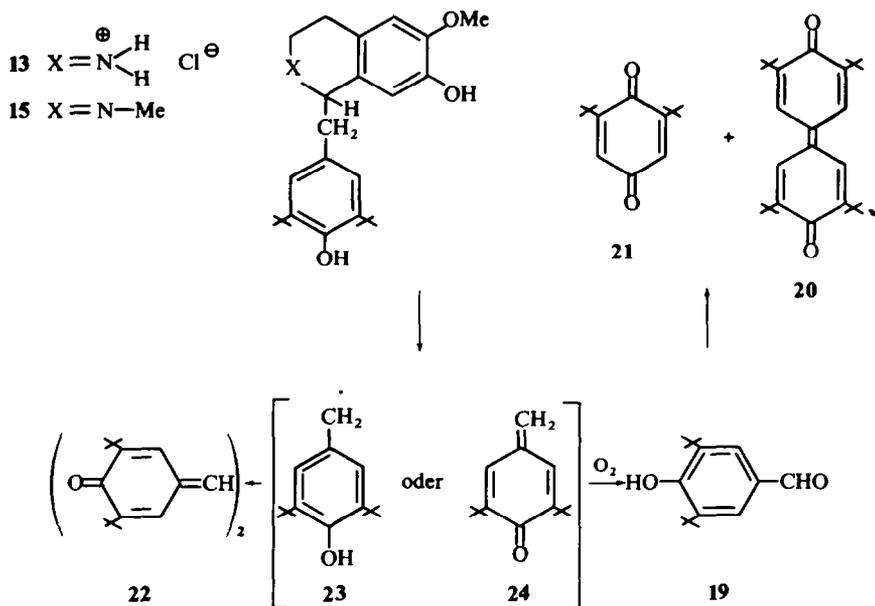
TABELLE 2. ESR-SPEKTREN DER DEHYDRIERUNGSPRODUKTE DER COCLAURINDERIVATE 13, 15 UND 16

Substanz	Solvens/Dehydrierungsmittel	$a_{\text{H}_{\text{mes}}}$	a_{HCH_2}	$a_{\text{Dubl.}}$	$a_{\text{Tripl.}}$
13	Morpholin/PbO ₂	1.64	7.12	—	1.02 Gauss
15	Benzol/PbO ₂	1.62	7.05	0.8	1.7 Gauss
16	Äthanol/PbO ₂	1.8	5.7	3.65	1.2 Gauss

Anzahl und Kopplungsparameter der Linien in den Mittelabschnitten der Spektren lassen sich *bestimmen* Protonen des Isochinolinteils bisher jedoch nicht zuordnen. Deshalb kann letztlich nicht ausgeschlossen werden, dass die erwähnten Signale von Folgeprodukten der primär entstandenen Radikale hervorgerufen werden. Daher wurden die Dehydrierungsprodukte auch chemisch untersucht.

IV. Zur Konstitution der Dehydrierungsprodukte

Bei der präparativen Durchführung der Dehydrierung von 3',5'-Di-t -butyl-coclaurinhydrochlorid (13) in Morpholin mit Bleidioxid lassen sich durch Chromatographie folgende Verbindungen isolieren: 4-Hydroxy-3,5-di-t -butyl-benzaldehyd (19), 3,5,3',5'-Tetra-t -butyl-diphenochinon (20) und 2,6-Di-t -butyl-benzochinon (21) (zusammen ca. 66% d.Th.).



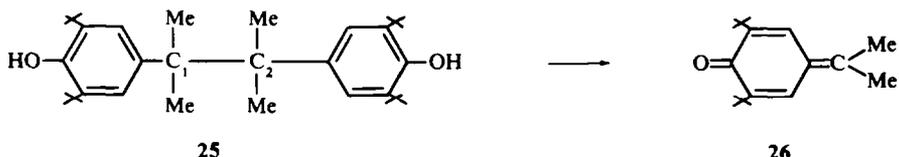
Die Produkte wurden durch Dünnschichtchromatographie und IR-Spektrum identifiziert.

Daneben wurde ein Gemisch verschiedener Amine erhalten, die sich durch ihre Reaktion mit Dragendorff'schem Reagens zu erkennen geben; eine Trennung war wegen der geringen Unterschiede in den R_f -Werten bisher nicht möglich. Laut Massenspektrum ist die Anwesenheit eines Ringschlussproduktes der Art 6 oder 7 mit Sicherheit auszuschliessen.⁹ Auch bei der Dehydrierung von N-Methyl-3',5'-di-t-butyl-coclaurin (15) erhält man ein Gemisch von Aminen und in 80-proz. Ausbeute 3,5,3',5'-Tetra-t-butyl-stilbenchinon (22).

Die Bildung dieses Reaktionsproduktes wird verständlich, wenn man bei der Dehydrierung von 15 eine Abspaltung des Benzylrestes (z.B. als Radikal 23 oder Chinonmethid 24) annimmt.

Grundsätzlich gleichartig dürfte die Primär-Reaktion beim Hydrochlorid 13 verlaufen. Infolge der Schwerlöslichkeit dieser Verbindung musste in verhältnismässig grossen Lösungsmittelmengen gearbeitet werden. Offenbar reagierten die trotz aller Vorsichtsmassnahmen darin enthaltenen Spuren von Sauerstoff mit den Benzylradikalen unter Bildung des Benzaldehyds 19, aus dem durch weitere Oxydation das Diphenochinon 20 und das Benzochinon (21) entstehen, wie gesonderte Versuche zeigen.

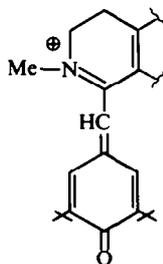
Die Spaltung an der Bindung zwischen Benzylrest und heterocyclischem Teil des Moleküls ist nach der Schmidt'schen Doppelbindungsregel verständlich, da sie durch zweifache Benzylstellung geschwächt ist. Dieselbe Reaktion finden wir daher auch bei der Dehydrierung von 1,1,2,2-Tetra-methyl-1,2-bis-(4-hydroxy-3,5-di-t-butyl-phenyl)äthan (25). Auch hier tritt eine Spaltung des Moleküls an der geschwächten Bindung zwischen C_1 und C_2 ein. Als Reaktionsprodukt erhält man das stabile Chinonmethid (26).



Bei der Dehydrierung des quartären Salzes **16** andererseits wird eine Spaltung des Moleküls unter unseren Bedingungen nicht beobachtet. (Dünnschichtchromatographie!). Man isoliert ein rotes, in unpolaren Lösungsmitteln schwer lösliches Produkt **27** vom Zersetzungspunkt 175–180°.

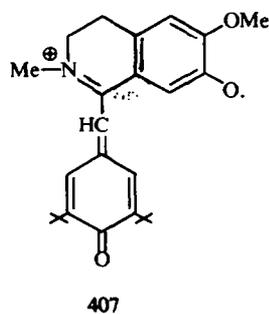
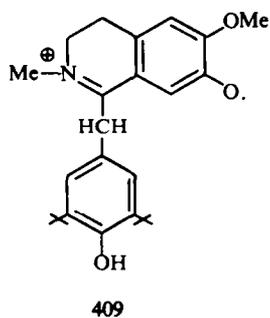
Die Molekulargewichtsbestimmung (Campher: 1160) ergibt einen Wert, der ungefähr einem Dimeren von **16** entspricht. Dabei wird vorausgesetzt, dass in Campher keine Dissoziation des Jods eintritt.

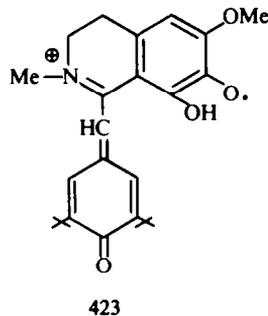
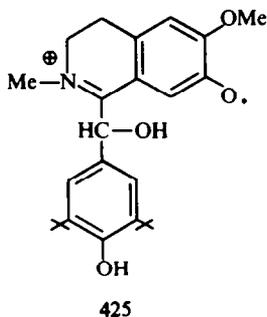
Die rote Farbe des Dehydrierungsproduktes ($\lambda_{\max} = 220, 280$ und $510 \text{ m}\mu$) verlangt ein konjugiertes System, das sich z.B. durch Entstehung der Chinonmethidgruppierung im Benzylrest des Moleküls unter Abspaltung einer Methylgruppe¹⁰ ausbilden könnte.



Diese Chinonmethidgruppierung liegt dann aber nur in einer Hälfte des Dimeren (s. oben) vor, da das Dehydrierungsprodukt bei der katalytischen Hydrierung nur die Hälfte der Wasserstoffmenge aufnimmt, die man für zwei dieser Gruppierungen erwarten müsste.

Das Massenspektrum schliesst die Anwesenheit eines Ringschlussproduktes der Art **6** oder **7** aus, da der hierfür zu erwartende Peak des Molekülions ($m/e = 424$) nur mit ganz geringer Intensität auftritt, vgl. hierzu S. 007. Dagegen zeigt es neben den für Benzylisochinolinlderivate üblichen Bruchstücken ($m/e = 192$ und 177),⁹ die mit grosser Intensität auftreten, charakteristische Massenpeaks bei $m/e = 425, 423, 409$





und 407, die den voranstehenden Spaltprodukten zugeordnet werden können. Aus dem Auftreten der Bruchstücke 425 und 423 darf auf eine Verknüpfung der beiden Molekülhälften über 2 Sauerstoffbrücken geschlossen werden.

Die Verbindung **27** lässt sich mit PbO_2 in Äthanol weiterdehydrieren (ESR-Spektrum), was in Übereinstimmung mit dem IR-Spektrum auf die Anwesenheit einer phenolischen OH-Gruppe hinweist. Eine endgültige Strukturaufklärung konnte mangels Substanz nicht durchgeführt werden; um die weitere Sicherstellung der Konstitution sind wir bemüht.

V. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Dehydrierung von 3',5'-di-*t*-butylierten Coclaurinderivaten führt im Falle des Hydrochlorids **13** und der N-Methyl-Verbindung **15** im wesentlichen zu einer Spaltung an der doppelten Benzylstellung des Moleküls. Bei dem quartären Jodid **16** findet dagegen kein Aufbrechen des Moleküls statt, vielmehr entsteht ein höhermolekulares Produkt mit 2 Ätherbrücken und einer Chinonmethidgruppierung, dessen Konstitution noch nicht vollständig ermittelt werden konnte. Sicher ist jedoch, dass bei der Dehydrierung von **13**, **15** und **16** kein innermolekularer Ringschluss der Art **6** eintritt, obwohl er nach dem Kalottenmodell durch die *t*-Butylgruppen nicht behindert sein dürfte. Insofern können die Befunde von B. Franck *et al.*³ am einfachen Coclaurin bestätigt werden.

Dagegen gelang es mit Hilfe der ESR-Methode, erstmals bei der Oxydation von Benzylisochinolinderivaten—darunter auch das einfache Coclaurin—intermediäre freie Radikale nachzuweisen. Diese lassen sich durch ihre HFS teilweise dem Benzylteil des Moleküls zuordnen.

Insgesamt gesehen stehen unsere Versuche daher mit der Radikal-Hypothese der Biogenese phenolischer Alkaloide in guter Übereinstimmung. Dabei ist allerdings zu bedenken, dass die Lebensdauer der intermediären freien Radikale in unserem Falle durch die *t*-Butylgruppen wesentlich erhöht wird. Andererseits führen diese durch die räumliche Abschirmung der Hydroxylgruppe im Benzylteil des Moleküls und gleichzeitige Stabilisierung chinoider Anordnungen zu Endprodukten, die in der Natur nicht vorkommen. Es wäre daher wünschenswert, die ESR-Untersuchungen auf geeignete, dem natürlichen Vorkommen angepasste Verbindungstypen auszuweiten. Wie bei allen solchen Modellversuchen bleibt auch dann eine Übertragung der *in vitro* gewonnenen Schlüsse auf das Geschehen in der Pflanze selbst stets mit wenig überschaubaren Risiken behaftet.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Ausbeuten beziehen sich auf die Rohprodukte; die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

I. 3',5'-Di-*t*-butyl-coclaurin-hydrochlorid (13)1. β -(3-Methoxy-4-benzyloxy-phenyl)äthylamin (8)

Durch Einwirkung von Benzylchlorid auf Vanillin in wässrig-äthanolischer Natronlauge nach⁶ erhält man in 70-proz. Ausbeute Benzylvanillin vom Schmp. 62–63°. Letzteres wird in Gegenwart von äthanolischem KOH mit Nitromethan zu β -3-Methoxy-4-benzyloxy- ω -nitro-styrol kondensiert: 70-proz. Ausb.; Schmp. 120–121°. Durch Reduktion des Styrols mit Lithiumalanat in absol. THF entsteht zu 57% d.Th. das Amin 8, Sdp₁ 180–182°.

2. 4-Hydroxy-3,5-di-*t*-butyl-phenyl-essigsäure (9)

(a) 4-Hydroxy-3,5-di-*t*-butyl-benzylbromid wurde nach⁷ durch Bromierung von 4-Methyl-2,6-di-*t*-butyl-phenol mit N-Bromsuccinimid in CCl₄ in 53-proz. Ausbeute erhalten; Schmp. 50–53°.

(b) 4-Hydroxy-3,5-di-*t*-butyl-benzylcyanid. Zu einer Lösung von 1.22 g (25 mMol) Natriumcyanid in 50 ml Wasser und 10 ml Aceton werden unter Rühren und Kochen am Rückfluss 60 g (20 mMol) 4-Hydroxy-3,5-di-*t*-butyl-benzylbromid in 50 ml Aceton zugetropft. Nach dreistdg. Kochen wird das Aceton weitgehend abdestilliert und der ölige Rückstand in Wasser gegossen, wobei er sofort zu braunen Kristallen erstarrt. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Äthanol-Wasser und Petroläther unter Zusatz von etwas Aktivkohle erhält man 30 g (62%) farblose Kristalle vom Schmp. 109–110°.

(c) 4-Hydroxy-3,5-di-*t*-butyl-phenyl-essigsäure (9).⁷ 6.2 g (25 mMol) 4-Hydroxy-3,5-di-*t*-butyl-benzylcyanid, 100 ml Äthanol, 2 g NaOH und 30 ml Wasser werden bis zur Beendigung der NH₃-Entwicklung unter Rückfluss gekocht (ca. 30 Stdn.). Nunmehr wird der Alkohol abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit verd. HCl angesäuert: 4.3 g (68%) vom Schmp. 154–156° (aus Petroläther).

3. 4-Hydroxy-3,5-di-*t*-butyl-phenyl-essigsäure-N-[2-(3-methoxy-4-benzyloxy-phenyl)äthyl]-amid (10)

Äthylamin (8) (25.7 g; 0.1 Mol) und 26.4 g (0.1 Mol) Phenylessigsäure (9) werden in 50 ml Xylol gelöst und unter Verwendung eines Wasserabscheiders 5 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach dieser Zeit hatten sich 1.8 ccm (100%) Wasser abgeschieden. Die beim Erkalten ausfallenden Nadeln von 10 werden erst mit verd. HCl, dann mit verd. NaOH und schliesslich mit Wasser gewaschen. Ausb. 43.0 g (86%) vom Schmp. 144–146° (aus Xylol). (Gef: C, 76.23; H, 8.11; N, 2.82. C₃₂H₄₁NO₄ (503.6). Ber: C, 76.30; H, 8.21; N, 2.78%) Mol.-Gew. (nach Beckmann in Benzol) 488.

4. 6-Methoxy-7-benzyloxy-1-(4-hydroxy-3,5-di-*t*-butyl-phenyl)methyl-3,4-dihydro-isochinolin-hydrochlorid (11)

Acetamid (10) (12.6 g; 25 mMol) versetzt man in 50 ml absol. Chloroform bei –10° mit 7.8 g Phosphor-pentachlorid und lässt im Verlauf von 24 Stdn. auf +20° kommen. Dann giesst man das Reaktionsgemisch in 10 ml kaltes (–70°) absol. Äthanol, lässt 24 Stdn. im Kühlschrank stehen, suspendiert das Reaktionsprodukt in 20 ml kaltem absol. Methanol, saugt ab und löst in der Wärme in Methanol. Nunmehr fügt man bis zur beginnenden Kristallisation konz. Salzsäure hinzu und lässt die Lösung langsam erkalten: 11.4 g (87%; Reinausbeute) gelbe Kristalle vom Schmp. 217–219° (Zers.). (Gef: C, 73.21; H, 7.70; Cl, 6.70; N, 2.87. C₃₂H₄₀ClNO₃ (522.1) Ber: C, 73.62; H, 7.72; Cl, 6.80; N, 2.68%) Mol.-Gew. (massenspektrometrisch) 486 (522–HCl).

5. 7-Benzyloxy-3',5'-di-*t*-butyl-coclaurinhydrochlorid (12)

Verbindung 11 (5.2 g; 10 mMol) wird in 100 ml Methanol gelöst und im Verlauf von einer Stde. mit 0.78 g (20 mMol) Natriumborant versetzt. Man lässt eine weitere Stde. stehen, verd. mit 100 ml Wasser und fügt dann konz. HCl bis zur beginnenden Kristallisation hinzu: 5.0 g (96%) farblose Nadeln vom Schmp. 226–228° (unter Zers.). (Gef: C, 73.70; H, 8.21; Cl, 6.62; N, 2.70. C₃₂H₄₂ClNO₃ (524.1) Ber: C, 73.32; H, 8.08; Cl, 6.77; N, 2.69%) Mol.-Gew. (massenspektrometrisch) 488 (524–HCl). In entsprechender Ausb. erhält man 12 auch bei der katalytischen Hydrierung von (11) mit PtO₂/Methanol.

6. 3',5'-Di-*t*-butyl-coclaurin-hydrochlorid (13)

Verbindung 12 (10.4 g; 20 mMol) wird in 200 ml absol. Methanol gelöst und zu 500 mg vorhydriertem Palladium/Kohle-Katalysator gegeben. Nach 3 Stdn. ist die Wasserstoffaufnahme (109%) beendet. Nach Abfiltrieren des Katalysators zieht man das Lösungsmittel i. Vak. ab. Der Rückstand wird aus Wasser unter Zusatz von konz. Salzsäure umkristallisiert; 8.0 g (93%) farblose Nadeln vom Schmp.

238–240° (Zers.). Das bei der Reaktion entstandene Toluol konnte gaschromatographisch nachgewiesen werden. (Gef: C, 69.25; H, 8.29; Cl, 8.42; N, 3.29. $C_{25}H_{36}ClNO_3$ (433.9) Ber: C, 69.18; H, 8.36; Cl, 8.17; N, 3.23%) Mol.-Gew. (massenspektrometrisch) 396 (433–HCl–H). Die Abspaltung der Benzylgruppe gelingt in 56-proz. Ausbeute auch mit 20-proz. Salzsäure.

II. Methylierung von 3',5'-Di-*t*-butyl-coclaurinhydrochlorid (13)

1. N-Formyl-3',5'-di-*t*-butyl-coclaurin (14)

Verbindung 13 (3.4 g; 8 mMol) wird mit 14 ml Ameisensäure und 70 ml Formamid 3 Stdn. unter Rückfluss auf 120–130° erhitzt. Die heisse Lösung wird auf Eis gegossen, das entstehende Präcipitat abgesaugt und getrocknet. Ausb.: 3.0 g (87%), Schmp. 95–97° (aus *n*-Butyläther). (Gef: C, 73.07; H, 8.31; N, 3.17. $C_{26}H_{35}NO_4$ (425.5) Ber: C, 73.38; H, 8.29; N, 3.29%) Mol.-Gew. (massenspektrometrisch) 425.

2. N-Methyl-3',5'-di-*t*-butyl-coclaurin (15)

Verbindung 14 (2.1 g; 5 mMol) wird in absol. Tetrahydrofuran mit einem Überschuss an Lithiumalanat bei Siedetemperatur reduziert. Das Reaktionsgemisch wird nach 2 Stdn. mit Wasser und 2n Natronlauge versetzt, die Lösung vom ausgeschiedenen Aluminiumoxid abgetrennt und i. Vak. weitgehend eingengt. Die verbleibende, sirupöse Masse wird mit wenig Methanol erhitzt. Beim Erkalten scheiden sich 1.5 g (75%) farblose Nadeln ab; Schmp.: 113–115°. Die Verbindung enthält nach Analyse und NMR-Spektrum noch 1 Mol Methanol, das auch beim Trocknen i. Hochvak. bei 100° nicht zu entfernen ist. (Gef: C, 73.37; H, 9.45; N, 3.40. $C_{26}H_{37}NO_3CH_3OH$ (443.6) Ber: C, 73.10; H, 9.32; N, 3.15%) Mol.-Gew. (massenspektrometrisch) 410 (443–H–CH₃OH).

3. N,N-Dimethyl-3',5'-di-*t*-butyl-coclauronium-jodid (16)

Verbindung 15 (0.9 g; ca. 2 mMol) wird in 10 ml Methanol gelöst und mit 0.35 g Methyljodid versetzt. Nach 48 Stdn. wird der Lösung 1 ml Wasser zugefügt. Dann engt man auf dem Wasserbad bis zum Einsetzen der Kristallisation ein: 0.9 g (82%) vom Schmp. 218–220° (aus Methanol/Wasser). (Gef: C, 58.42; H, 7.50; J, 22.94; N, 2.74. $C_{27}H_{40}JNO_3$ (553.5) Ber: C, 58.59; H, 7.28; J, 22.95; N, 2.53%) Mol.-Gew. (massenspektrometrisch) 426 (553–J).

III. Dehydrierung der Coclaurinderivate 13, 15 und 16

(a) ESR-Messung

Zur ESR-Messung wird in das Messröhrchen unter strengem Ausschluss von Luftsauerstoff etwa 2–3 mm hoch Bleidioxid eingefüllt. Darüber wird die zu untersuchende Substanz und dann absolutes, unter Stickstoff destilliertes Lösungsmittel geschichtet. In einer Kältemischung aus Methanol/Trockeneis wird die Probe sofort eingefroren und unmittelbar vor der Messung aufgetaut.

(b) Chemische Oxydation

1. Dehydrierung von 3',5'-Di-*t*-butyl-coclaurinhydrochlorid (13) (α) mit Bleidioxid in Morpholin. Verbindung 13 (4.3 g; 10 mMol) wird in 200 ml absol., frisch unter Stickstoff destilliertem Morpholin gelöst, mit 2.0 g Bleidioxid 1 Stde. geschüttelt und mit 200 ml Wasser versetzt. Nach Absaugen und Trocknen wird der Rückstand mit Petroläther erschöpfend ausgezogen; die vereinigten Fraktionen werden eingengt und auf eine Säule aus Silicagel gegeben. Durch Eluieren mit Petroläther und Petroläther/Benzol 1:1 erhält man 0.103 g Benzochinon (21), 0.05 g Diphenochinon (20) und 1.4 g 4-Hydroxy-3,5-di-*tert*-butyl-benzaldehyd (19) (Identifizierung durch Dünnschichtchromatographie, Mischschmelzprobe und IR-Spektrum).

Nach Umrechnung auf 19 ergibt sich eine Gesamtausbeute von 66%. Die Spaltprodukte 19–21 entstehen nicht erst bei der Aufarbeitung, sondern können bereits in der primären Oxydationslösung nachgewiesen werden.

Der Rückstand des Petrolätherauszuges erweist sich bei der Dünnschichtchromatographie an Silicagel (Benzol/Methanol 10:1 als Fließmittel) als ein Gemisch von mindestens 5 Substanzen. Durch Anfärben mit Dragendorff'schem Reagens konnten diese als Amine identifiziert werden. Eine Trennung war infolge der geringen Unterschiede in den R_f -Werten nicht möglich.

Gesamtausbeute an Amin: 1.6 g [73 Gewichtsproz., bezogen auf eingesetztes (13)]. Daraus konnten noch etwa 10% Ausgangsprodukt zurückgewonnen werden.

(β) mit Kalium-hexacyano-ferrat-(III). Verbindung 13 (0.86 g; 2 mMol) wird in 30 ml Wasser gelöst und mit der wässrigen Lösung von 1.35 g (4 mMol) $K_3Fe(CN)_6$ versetzt. Nach 1 Stde. wird die wässrige

Lösung mit Benzol ausgeschüttelt. Im benzolischen Auszug lassen sich durch Dünnschichtchromatographie die unter 1. beschriebenen Spaltprodukte nachweisen.

Dieselben Produkte entstehen auch, wenn die Dehydrierung unter Zusatz von Alkali erfolgt.

Mit FeCl_3 bzw. Katalase und Peroxydase konnte unter entsprechenden Bedingungen keine Dehydrierung von 13 beobachtet werden.

2. Dehydrierung von N-Methyl-3',5'-di-t-butyl-coclaurin (15)

Verbindung 15 (110 mg) wird in 10 ml Benzol gelöst und unter Stickstoff mit Bleidioxid 1 Stde. geschüttelt. Dann wird vom Bleidioxid abfiltriert, das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand mehrmals mit wenig Methanol digeriert. Es verbleiben 42 mg Stilbenchinon 22 (Identifizierung durch DS-Chromatographie und IR-Spektrum).

Dasselbe Dehydrierungsprodukt erhält man auch bei der Dehydrierung von 13 mit 2,4,6-Tri-t-butylphenoxy.

Der in Methanol lösliche Anteil des Reaktionsproduktes besteht laut Dünnschichtchromatographie an Silicagel (Benzol/Methanol 10:1) und Reaktion mit Dragendorff'schem Reagens wieder aus einem Gemisch von Aminen.

3. Dehydrierung von N,N-Dimethyl-3',5'-di-t-butyl-coclauroniumjodid (16)

Verbindung 16 (200 mg) wird in 20 ml absol. Äthanol gelöst und mit Bleidioxid 2 Stdn. geschüttelt. Die Lösung färbt sich dabei tiefrot. Nach Abziehen des Lösungsmittels bleibt eine rote Substanz zurück, die sich bei 175–180° zersetzt und mit Methanol und Wasser unter Entfärbung reagiert.

Die Reinigung der Substanz durch Dünnschichtchromatographie war nicht möglich, da sie auch mit polaren Lösungsmittelgemischen nicht wandert. Zur Analyse wurde das Dehydrierungsprodukt 27 daher aus Äthanol mit Petroläther (50–70°) umgefällt, wobei jedoch bei den geringen Substanzmengen kein reines Produkt erhalten werden konnte. (Gef: C, 54.62; H, 6.73; J, 24.02; N, 2.45%). Mol.-Gew. (nach Rast in Campher) 1150.

Hydrierung von 27. 53 mg des Dehydrierungsproduktes 27 in Methanol nehmen bei der Hydrierung mit Platin als Katalysator 1.1 ccm Wasserstoff auf. Nach Abziehen des Lösungsmittels bleibt eine farblose Substanz zurück, die beim Schütteln mit Bleidioxid in Äthanol wieder zum Dehydrierungsprodukt 27 oxydiert wird.

4. Dehydrierung des Vergleichsphenols 25

(a) Darstellung von 25 durch Reduktion von 26¹¹ mit Zink in Eisessig bei 50–60°. Ausb. 72% Schmp. 202–210° (Zers.).¹¹

(b) Dehydrierung. 2.47 g (5 mMol) (25) werden in 50 ml Benzol unter Stickstoff gelöst und mit einer wässrigen Lösung von 3.29 g (10 mMol) $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ und 3 g KOH eine Stde. geschüttelt. Die benzolische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Die erhaltene Substanz schmilzt nach Umkristallisieren aus Hexan bei 101–102° und ist nach Mischschmelzprobe und IR-Spektrum identisch mit 26. Ausb. 2.3 g (93% d.Th.).

Danksagung—Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für ihre Unterstützung.

LITERATUR

- ¹ III. Mitt.: E. Müller, H.-D. Spanagel und A. Rieker, *Liebigs Ann.* **681**, 141 (1965).
- ² Vgl. D. H. R. Barton in Festschrift A. Stoll, Birkhäuser Verlag, Basel (1957); A. Battersby und T. H. Brown, *Proc. chem. Soc.* **85** (1964).
- ³ B. Franck und G. Blaschke, *Angew. Chem.* **75**, 957 (1963).
- ⁴ A. R. Battersby, T. H. Brown und J. H. Clements, *J. Chem. Soc.* 4550 (1965).
- ⁵ E. Müller, H. Eggensperger, A. Rieker, K. Scheffler, H.-D. Spanagel, H. B. Stegmann und B. Teissierey, *Tetrahedron* **21**, 227 (1965).
- ⁶ J. Finkelstein, *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 550 (1951).
- ⁷ W. W. Jerschow und J. S. Belostockaja, *Nachr. Akad. Wiss. UdSSR* 376 (1965).

- ⁸ Analog zu J. Baxter, T. L. Allan und G. A. Swan, *J. Chem. Soc.* 3645 (1965).
- ⁹ M. Okashi, J. H. Wilson, H. Budzikiewicz, H. Shamma, W. A. Slusarchyk und C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 2807 (1963).
- ¹⁰ Die Abspaltung von Alkylgruppen bei der Dehydrierung von alkylierten Aminen wurde auch von T. D. Perrine, *J. Org. Chem.* **16**, 1303 (1951), beobachtet.
- ¹¹ C. D. Cook und D. E. Norcross, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 3797 (1956).