

33)

SYNTHESE EINES 3-PHENYLISOCHROMANS

W. WIEGREBE*† und J. FRICKE

Pharmazeutisches Institut der Universität, D-6 Frankfurt/Main

und

H. BUDZIKIEWICZ

Institut für Organische Chemie der Universität, D-5 Köln

und

L. POHL

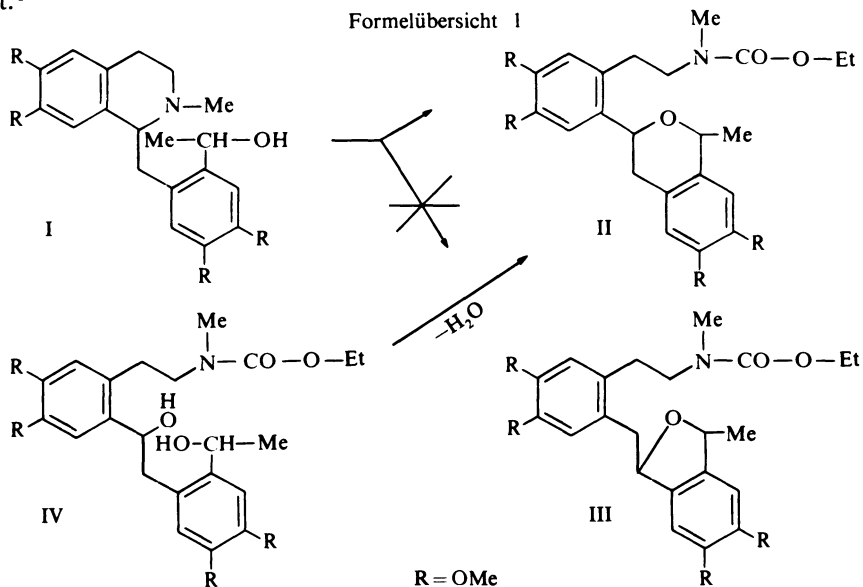
Abt. für Physikalische Chemie des Analytischen Zentrallaboratoriums der Firma E. Merck, D-61 Darmstadt

(Received in Germany 16 December 1971; Received in the UK for publication 14 January 1972)

Zusammenfassung—Es wird eine unabhängige Synthese des 3-Phenylisochromans II beschrieben, die über das Desoxybenzoin XIV führt. In diesem Zusammenhang werden einfache Darstellungsweisen für mehrfach substituierte Desoxybenzoine und 3-Phenyl- α -naphthol-Derivate mitgeteilt.

Abstract—We describe an independent synthesis of the 3-phenylisochromane II *via* the desoxybenzoin XIV. In connection with this synthesis we publish simple methods for preparing highly substituted desoxybenzoins and 3-phenyl- α -naphthols.

1968 WURDE über die Umsetzung von Tetrahydroisochinolin-carbinolen vom Typ I mit Chlorameisensäureäthylester (CAE) berichtet, die zu 3-Phenyl-isochromanen, z.B. II, führt.¹



* Herrn Dr. Ing. Lutz Wiegrebe, Barntrup, zum Geburtstag gewidmet.

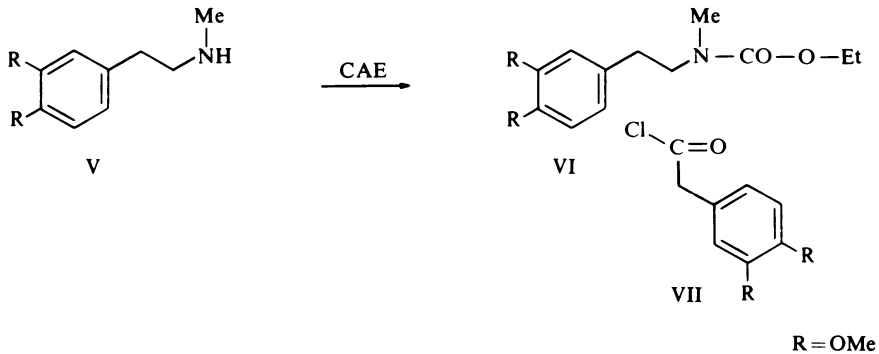
† Korrespondenzanschrift: Pharmazeutisches Institut der Universität, Sahlistrasse 10, CH-3000 Bern/Switzerland.

Die Struktur des zu II isomeren Phthalanderivates III war aufgrund massenspektroskopischer und IR-spektroskopischer Befunde unwahrscheinlich.¹

In der vorliegenden Arbeit teilen wir eine unabhängige Synthese von II mit. Wir gingen davon aus, die Schlüsselsubstanz IV zu synthetisieren, aus der II durch intramolekulare Wasserabspaltung entstehen sollte.

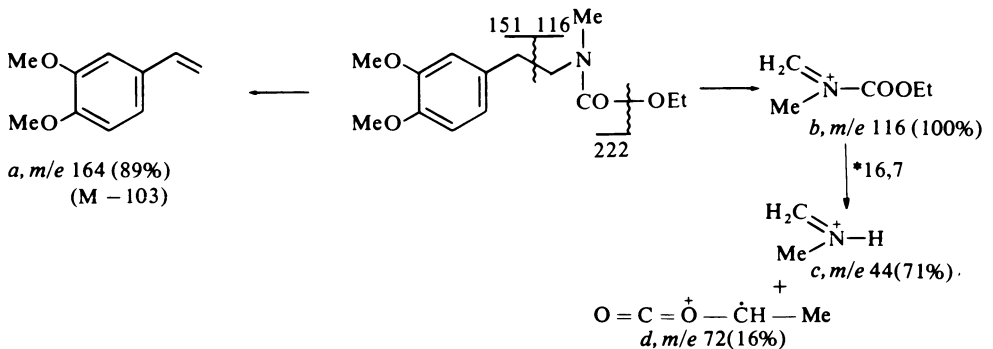
Im ersten Versuch stellten wir N-Methyl-N-aethoxycarbonyl-homoveratrylamin VI

Formelübersicht 2

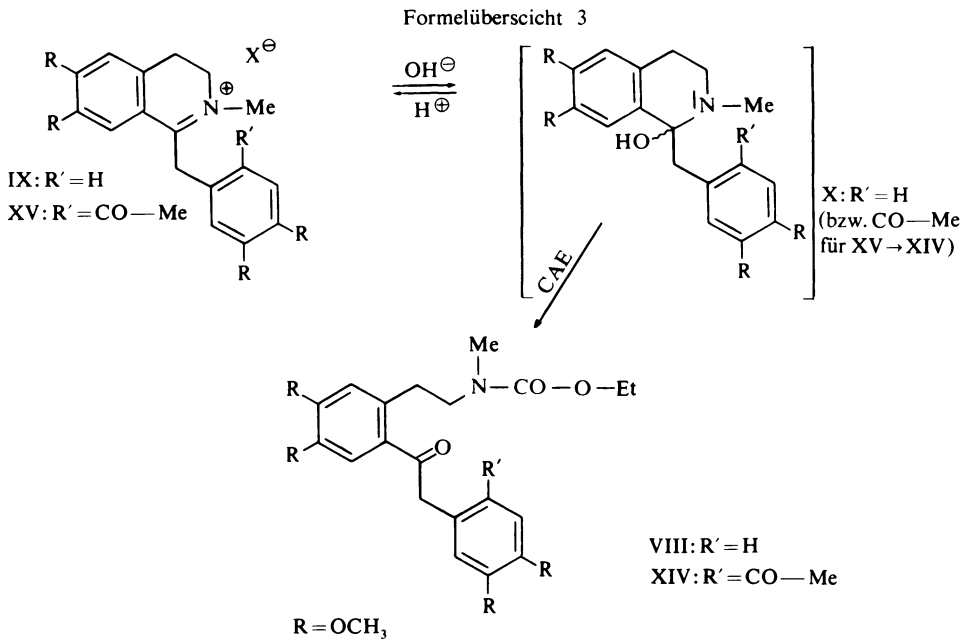


aus N-Methyl-homoveratrylamin V her und liessen VI mit Homoveratrylchlorid VII nach Friedel-Crafts unter verschiedenen Bedingungen reagieren, um das Desoxybenzoin VIII (s. Formelübersicht 3) zu erhalten. Es resultierten Substanzgemische, in denen neben Carbonylverbindungen (dc-Nachweis mit 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung²) nach hydrolytischer Aufarbeitung auch Phenole (dc-Nachweis durch Kupplung mit diazotierter Sulfanilsäure) enthalten waren. Dieser Weg wurde daraufhin verlassen. Das Fragmentierungsmuster von VI bestätigt die angegebene Struktur: McLafferty-Umlagerung führt zu *a* (*m/e* 164), während α -Spaltung benachbart zur Carbonylgruppe *m/e* 222, Spaltung der benzylicsen Bindung *m/e* 151 und 116 (*b*) ergibt. Das Ion *b* zerfällt weiter³ in *c* (*m/e* 44) und das Komplementärfragment (wahrscheinlich *d*, *m/e* 72), ein Vorgang, der der Ketenabspaltung aus den analogen Fragmenten von Acetamiden entspricht.⁴

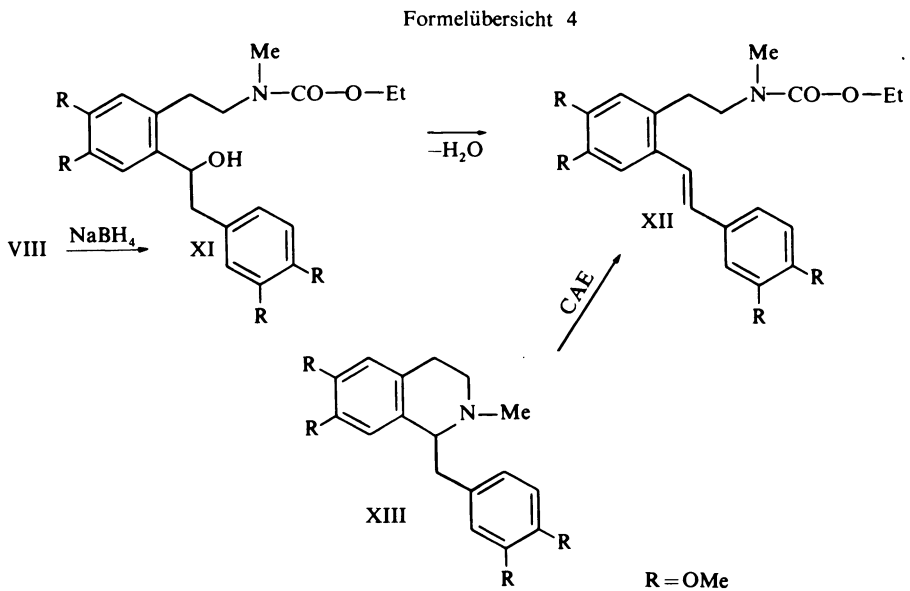
Fragmentierungsschema 1



Eine Synthesemöglichkeit für hochsubstituierte Desoxybenzoine, z.B. VIII, ergab sich aus folgender Überlegung: 3,4-Dihydroisochinolinium-Salze, z.B. IX, bilden mit Lauge sog. Pseudocarinole,⁵ z.B. X.

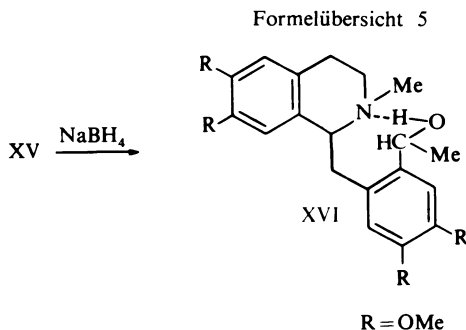


Diese sollten im Alkalischen mit CAE unter Ringöffnung zu Desoxybenzoin-Urethanen, z.B. VIII, umgesetzt werden können. Die Reaktion gelang. Die Konstitution von VIII wurde durch Reduktion zu XI und dessen Dehydratisierung zu XII bewiesen:



XII ist identisch mit dem Produkt, das Gadamer und Knoch⁶ aus Laudanosin XIII erhalten hatten. Der Versuch, VIII zu XIV (s. Formelübersicht 3), einer phenylogenen β -Dicarbonylverbindung zu acylieren, führte wieder zu einem präparativ unbrauchbaren Substanzgemisch, das Phenole enthält. Wir umgingen diese Schwierigkeit, indem wir IX mit Sulfoessigsäure zu XV (s. Formelübersicht 3) acylierten und XV mit Lauge/CAE in der Absicht umzusetzen, XIV zu erhalten.

Zum Konstitutionsbeweis wurde XV zu 6'- α -Hydroxyäthyl-laudanosin XVI reduziert. XVI war früher auf anderem Weg¹ als Rohprodukt erhalten und als N-Methyljodid



charakterisiert worden. Durch Schichtchromatographie gelang es, zwei isomere Racemate vom Schmp. 116° (XVIa) bzw. 113° (XVIb) zu erhalten. XVI a hat einen höheren R_f -Wert als XVIb.

Die IR-Spektren beider Racemate weisen in KBr breite OH-Banden bei 3160 bzw. 3190 cm^{-1} auf. Nach Quaternisierung zum N-Methyljodid¹ erhält man IR-Spektren mit scharfer OH-Bande bei 3333 cm^{-1} . Die IR-Lösungsspektren in CDCl_3 besitzen eine konzentrationsunabhängige breite OH-Bande bei 3100 cm^{-1} . Bei beiden Isomeren muss daher eine intramolekulare Wasserstoff-Brücke zum Stickstoffatom vorliegen.

Die NMR-Spektren⁷ von XVIa und XVIb unterscheiden sich in der Lage der Aromatenprotonen, der MeN- und einer MeO-Gruppe. Die chemische Verschiebung der Methylgruppe in der Hydroxyäthyl-Seitenkette ist bei beiden Formen gleich. Diese Gruppe muss sich also in XVIa und XVIb in der gleichen magnetischen Umgebung befinden. Die unterschiedliche Lage der MeN-Gruppe, die in XVIa ($\delta = 2.15$ ppm) um 0.4 ppm zu höherem Feld gegenüber der in XVIb ($\delta = 2.55$ ppm) verschoben ist, lässt sich durch die Annahme erklären, dass sich das N-Methyl von XVI a im Gegensatz zu dem von XVIb im positiven Abschirmungsbereich des Aromatenringes B befindet.

Um eine Zuordnung der MeO- und Aromatenprotonen vornehmen zu können und um einen genaueren Einblick in die Strukturverhältnisse der beiden Isomeren zu erhalten, wurden beide Verbindungen in getrocknetem CDCl_3 unter Zusatz des paramagnetischen Verschiebungskomplexes Eu(DPM)_3^* vermessen. Der Komplex wurde der Messlösung in fester Form zugefügt. Es wurden nacheinander die Konzentrationsverhältnisse von 0 bis 0.6 Komplex zu Substanz durchlaufen. Vor jeder Messung wurde die mit Komplex versetzte Lösung durch eine feinporige Fritte gegeben

* Europium (III)-tris (2,2,6,6-tetramethylheptan-3,5-dionat).

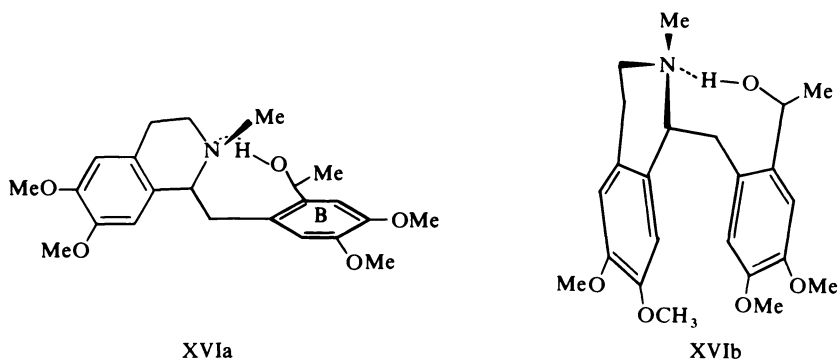


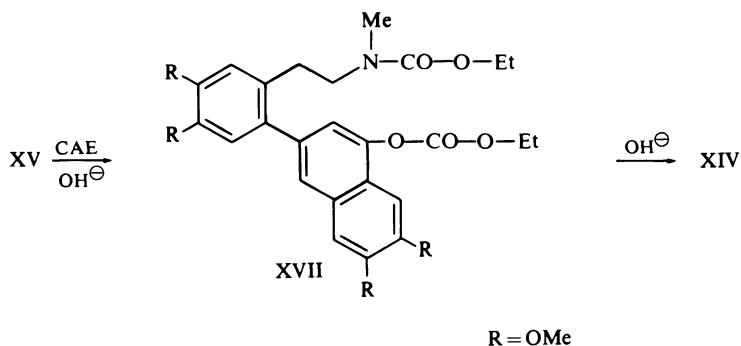
ABB. 1

und zur Verbesserung der Spektrenqualität und Signalhalbwidthsbreite kurzzeitig auf 50 bis 60° erwärmt. Überraschenderweise komplexierte die OH-Gruppe bei beiden Isomeren nur sehr schwach, jedoch unterschiedlich. Zusätzliche strukturelle Aussagen konnten daher über die paramagnetische Verschiebungsstärke nicht gewonnen werden. Bei XVIa traten erst oberhalb eines Molverhältnisses Komplex: Substanz von 0.2 deutliche paramagnetische Signalverschiebungen auf, die aber bereits bei einem Verhältnis von ungefähr 0.5 ihren Sättigungswert erreichten. Bei XVIb wurden sogar erst oberhalb 0.35 merkbare Verschiebungen beobachtet. Ein Sättigungswert konnte wegen der auftretenden Linienverbreiterungen, die Messungen oberhalb eines Molverhältnisses von 0.6 nicht mehr zulassen, nicht erreicht werden.

Aus Abb.2 ist zu ersehen, dass die paramagnetische Verschiebung des CH-Protons des Me—CH—OH-Restes vergleichbar ist mit der der Methylgruppe aus der Alkoholgruppierung und mit der der Methoxyl-Gruppen. Wenn der Lanthanidenkomplex primär mit der Alkoholgruppe in Wechselwirkung träte, müsste das CH-Proton weitaus stärker verschoben werden als die beiden anderen erwähnten Protonengruppen. Da das offensichtlich nicht der Fall ist, muss die intramolekulare Wasserstoff-Brücke zum Stickstoff hin so stark sein, dass sich der 6'- α -Hydroxyaethylrest gegenüber schwachen Lewis-Säuren vom Typ der Eu(DPM)₃-Komplexe wie ein Aether verhält. Nach Betrachtungen an Dreiding-Modellen sind die vorliegenden Messergebnisse—starke Wasserstoff-Brücke, isochrone c-Methylgruppen, aber magnetisch unterschiedliche NMe-Gruppen—nur dann miteinander in Einklang zu bringen, wenn bei beiden Isomeren die MeN-Gruppe in der Ebene des Tetrahydroisocholinrestes liegt, der substituierte Benzylrest in l-Stellung äquatorial angeordnet ist und die beiden über die —CH₂—Brücke verbundenen Ringsysteme des Moleküls bei XVIa langgestreckt um ~45° zueinander stehen (hochfeldverschobenes NMe), bei XVIb aber mehr dachartig unter einem Winkel von ~65°. Bei den beiden Isomeren XVIa und XVIb muss es sich daher um die in Abb. 1 dargestellten Diastereomeren handeln.

Nach der Reaktion von XV mit CAE/Lauge erhielten wir statt XIV eine Verbindung vom Schmp. 115°, die nach dem UV-Spektrum (Abb. 3) ein Naphthalin-Derivat ist und deren IR-Spektrum im Carbonylbereich keine für ein Acetophenon-Derivat charakteristische Bande zeigt. Starke Schwingungen bei 1695/cm bzw. 1750/cm zeigen eine Urethan- bzw. Ester-Gruppe an. Diese Daten und die Verbrennung sprechen für die Konstitution XVII der Verbindung vom Schmp. 115.

Formelübersicht 6



Im Massenspektrum von XVII ($M^+ = 541$) finden sich die für die Strukturelemente von VI und Aethoxycarbonyl- α -naphthol typischen Fragmente. Aethoxycarbonyl- α -naphthol (dargestellt abweichend von der Literaturvorschrift⁸ aus α -Naphthol und CAE) fragmentiert in gleicher Weise wie Phenylaethylcarbonat.⁹ Verlust von CO_2 zu

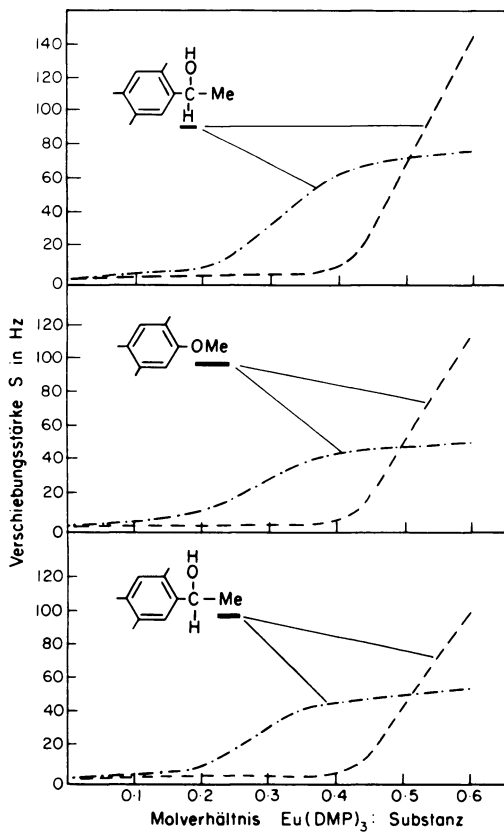


ABB 2. Isomeres a; - - - - Isomeres b; Lsgm.: CDCl_3

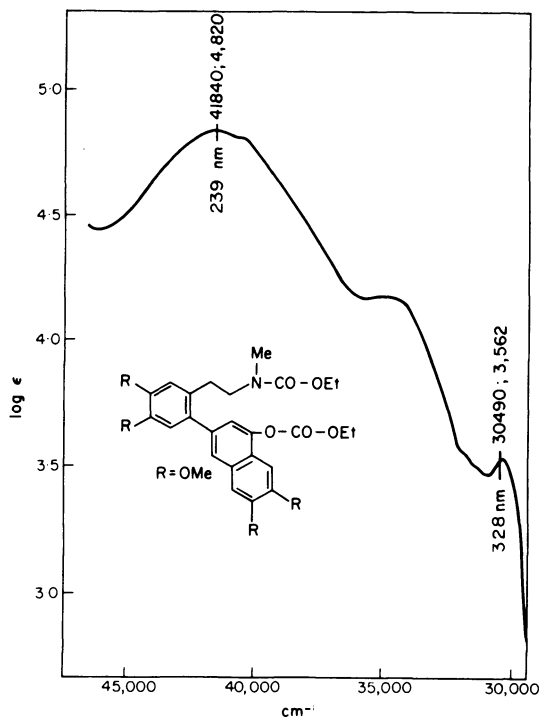


ABB 3.

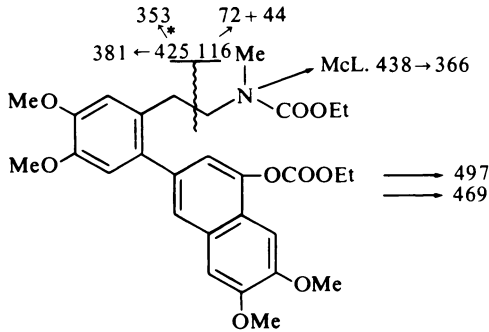
ionisiertem Naphthylaethyläther (m/e 172) ist gefolgt von Me-Abspaltung ($C_{10}H_7O^+ = CH_2$, m/e 157), während der Basispeak ionisiertem α -Naphthol (m/e 144) entspricht, das seinerseits—wie auch Phenol—CO und CHO (m/e 116 und 115) verliert. Die charakteristischen Bruchstücke von XVII sind (Zerfall des Carbonatsystems ist unterstrichen):

| | m/e |
|---|----------------------------------|
| <u>M-CO₂</u> | 497 |
| M-OEt | 496 |
| <u>M-COOC₂H₅</u> | 469 |
| <u>M-CO₂-OEt</u> | 452 |
| Bildung des Analogens von <i>a</i> (vergl. VI, McLafferty-Uml.) | 438 |
| Benzylspaltung | 425 + 116 (<i>b</i>) |
| <u>425-CO₂</u> | 381 |
| <u>438-COOC₂H₅</u> | 366 (—H unter Cyclisierung→365?) |
| <u>425-COOC₂H₅</u> | 353 |
| b → c + d | 44 und 72 |

Wir vermuteten, dass XVII aus intermediär entstandenem XIV durch Wasserabspaltung und nachfolgende Veresterung mit CAE entstanden sei, zumal XVII durch Alkali zu XIV hydrolysiert wird. Diese Vermutung war falsch, denn XIV konnte mit CAE/Lauge nicht wieder zu XVII umgesetzt werden.

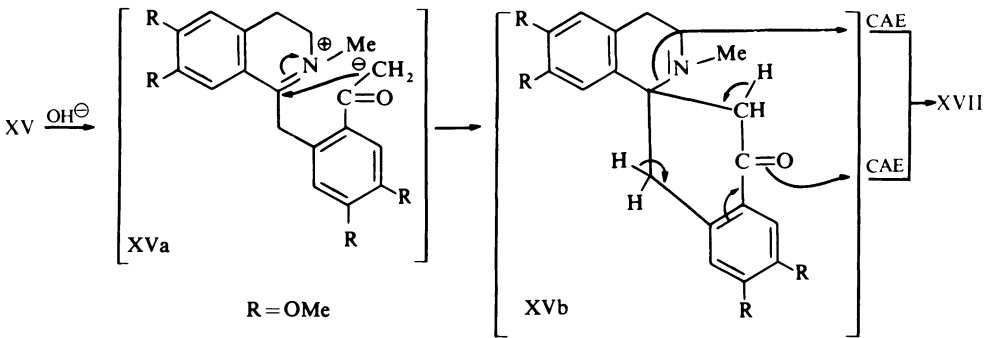
Durch Variation der Laugenkonzentration haben wir XIV und XVII nebeneinander gewonnen, und die Tatsache, dass bei niedriger Laugenkonzentration bevorzugt das

Fragmentierungsschema 2



Naphthalin-Derivat XVII entsteht, gibt einen Hinweis für die mechanistische Interpretation. XVb ist eine Mannich-Base, die —wahrscheinlich schrittweise— mit 2 Molekülen CAE zu XVII reagiert. Die Ringspaltung ist der säurekatalysierten Umsetzung von β -Amino-ketonen zu Vinylketonen analog.

Formelübersicht 7



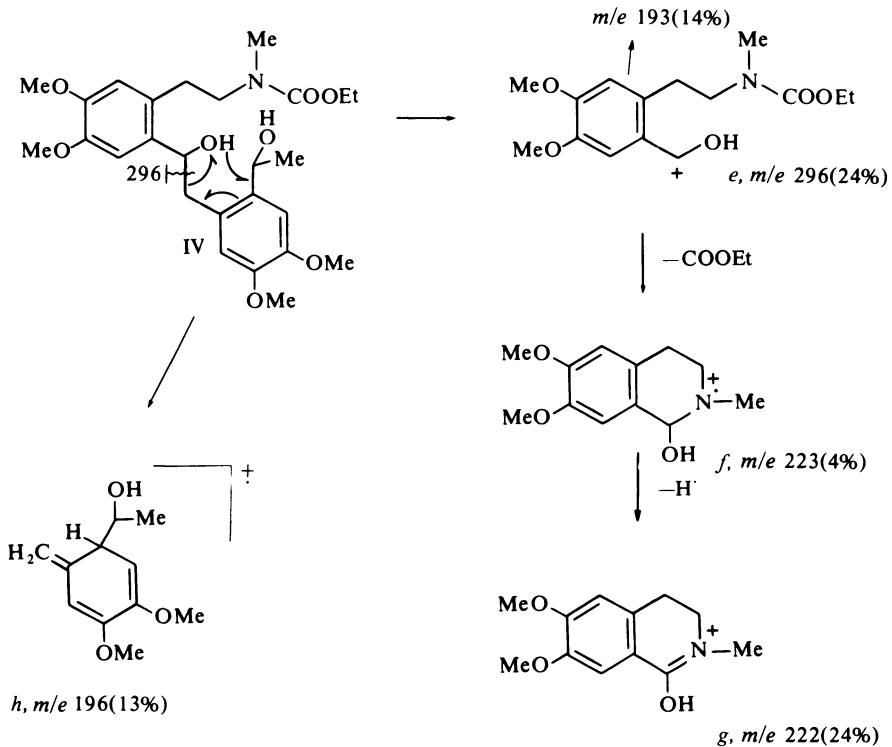
Durch Boranat-Reduktion entsteht aus XIV die gewünschte Schlüsselsubstanz IV, die mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid als Katalysator zu II umgesetzt wurde. II ist mit der in ihrer Konstitution zu sichernden Substanz¹ identisch (chromatographisches Verhalten, Schmp., Mischschmp., IR-Spektrum).

Das Fragmentierungsverhalten des Diols IV ist gleichfalls wie erwartet: im oberen Massenbereich wird zweimaliger Verlust von H_2O beobachtet. Abbau der Urethan-Seitenkette (vergl. VI) führt zu den Ionen m/e 44 (c), 116 (b), 352 und 370 (M-103 minus ein bzw. zwei H_2O), 357 (M-116- H_2O). Die wichtigsten Fragmente entstehen jedoch durch Spaltung der Diphenylaethanbrücke: Benzylspaltung liefert e (m/e 296, $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_5$), * das unter Abspaltung von COOEt rezykliert (f, m/e 223) und unter H^+ -

* Ist von einem Fragment die Summenformel angegeben, so wurde sie durch hochauflösende Massenspektrometrie ermittelt.

Abspaltung schliesslich ein geradelektronisches Imonium-Ion (**g**, m/e 222, $C_{12}H_{16}NO_3$) liefert, während Abspaltung von 103 u (s.o.) m/e 193 liefert. Die zweite Molekülhälfte findet sich als **h** (m/e 196), das durch die für Phenylaethanol typische McLafferty-Umlagerung entstanden ist.¹⁰

Fragmentierungsschema 3



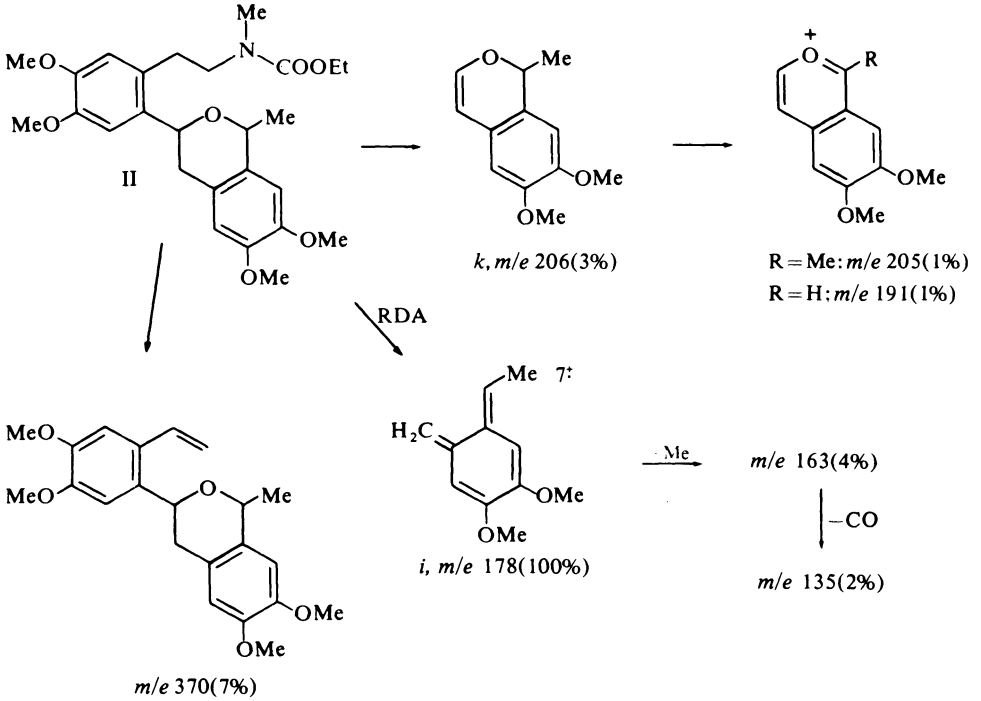
Im Massenspektrum von II finden sich im unteren Bereich die Fragment-Ionen der Urethan-Seitenkette (**b**, m/e 116 und **c**, m/e 44). In der Molekül-Region sind nur M-Me und M- H_2O (ein bei O-haltigen Verbindungen häufig beobachteter Prozess) zu erkennen. Abbau der Urethan-Seitenkette zu einem Styrol-Derivat erfolgt wie bei VI (M-103, m/e 370). Verlust von Me und H_2O ist auch hier als Folgereaktion zu beobachten.

RDA-Zerfall¹¹ von II liefert **i** (m/e 178, $C_{11}H_{14}O_2$), das durch Abspaltung von Me (m/e 163), gefolgt von CO (m/e 135) weiter zerfallen kann. Dem Ion der Masse 206 kann man die Struktur **k** zuschreiben (Stabilisierung erfolgt durch weiteren Verlust von H, m/e 205 oder Me, m/e 191). Die zur Bildung von **k** führende Eliminierung ist vergleichbar mit der Abspaltung von Benzol z.B. aus Phenyltetralinsystemen.¹²

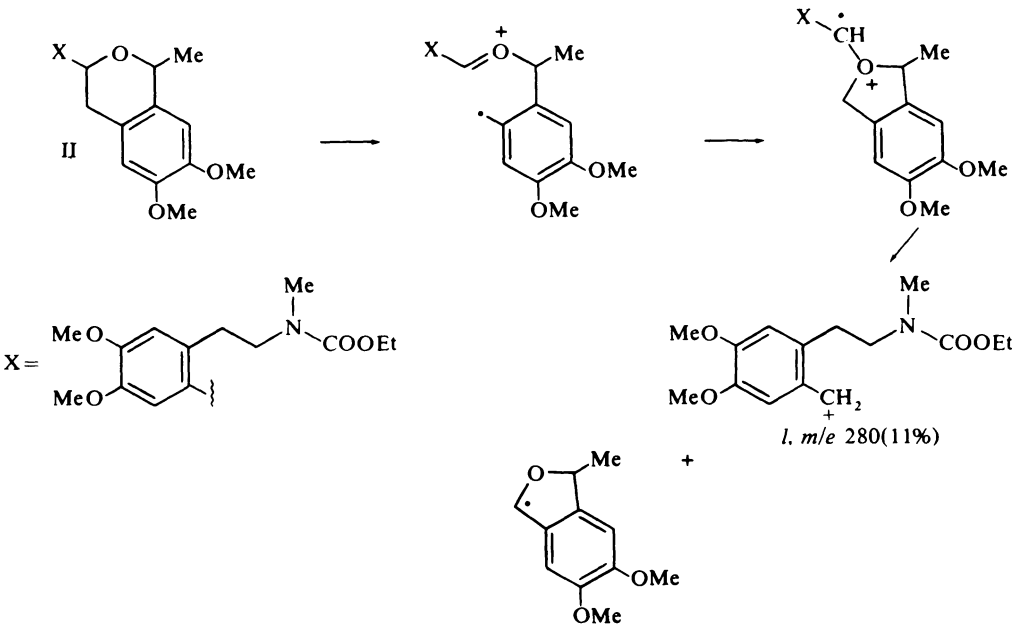
Besondere Beachtung verdient Fragment **1** der Masse 280 ($C_{15}H_{22}NO_4$), da es einer Spezies entspricht, deren Entstehung bei Benzylspaltung von III erwartet wurde (allerdings mit bedeutend grösserer Intensität; in diesem Falle liesse sich auch die Bildung von **i** nicht erklären). Neuerdings konnte jedoch gezeigt werden, dass bei Tetrahydropyran-

systemen Ringkontraktion möglich ist.¹³ Ein analoger Prozess bei II würde zu **1** führen und das unerwartete Fragment erklären.

Fragmentierungsschema 4a



Fragmentierungsschema 4b



Die Möglichkeit einer säurekatalysierten Wasserabspaltung im Diol IV zum entsprechenden Stilben mit nachfolgender konstitutions—un spezifischer Addition der alkoholischen Hydroxylgruppe, bei der auch III entstehen könnte, wurde ausgeschlossen: aus früheren Untersuchungen¹ ist bekannt, dass *o*-(α -Hydroxyethyl)-*trans*-Stilbene sehr leicht beim Behandeln mit N HCl in 2-Phenyl-indene übergehen. IV gibt unter diesen Bedingungen II; unter den dc nachweisbaren Nebenprodukten war nach Reduktion der Urethan-Gruppierung zur N,N-Dimethylbase das entsprechende 2-Phenylinden-Derivat¹ nicht nachzuweisen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

N-Methyl-homoveratrylamin V wurde aus Homoveratrylamin über das N-Formylderivat¹⁴ und dessen Reduktion mit LAH¹⁵ in THF/Aether hergestellt. $K_{p0.8\text{ Torr}}$: 120° (Kugelrohr); Ausbeute: 82% d.Th.

N-Aethoxycarbonyl-*N*-methyl-homoveratrylamin VI. 10 g V wurden in 30 ml CHCl₃ gelöst und mit 30 ml 45 proz. KOH und 16 ml CAE unter Kühlen versetzt. Die Mischung wurde 2 Stdn. geschüttelt, nochmals mit KOH und CAE versetzt und erneut 2 Stdn. geschüttelt. Anschliessend wurden nochmals 20 ml Lauge zugegeben. Es wurde 3 Stdn. geschüttelt, über Nacht stehen gelassen, die Chloroformschicht abgetrennt und die wässrige Phase 3 mal mit CHCl₃ ausgeschüttelt. Zur Entfernung von Restbase wurde die organische Phase mit N HCl ausgeschüttelt, anschliessend mit Wasser säurefrei gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i.Vak. blieb ein Oel zurück, das nicht zu kristallisieren war. Durch Destillation (0.15 Torr; 160–165°) im Kugelrohr wurde ein farbloses Oel erhalten. Ausbeute: 8.5 g (62% d.Th.). C₁₄H₂₁NO₄ (267.3). (Ber.: C, 62.90; H, 7.92; Gef.: C, 63.01; H, 8.06%).

Umsetzung von 3,4-Dihydropapaverin-*N*-methyl-jodid IX mit CAE zum 2-[(*N*-Aethoxycarbonyl-*N*-methyl)- β -aminoethyl]-4,5,3',4'-tetramethoxydesoxybenzoin VIII. 3.5 g IX wurden in 30 ml Wasser gelöst und mit 50 ml Aether/CHCl₃ 1 : 1 versetzt. Nach Zufügen von 14 ml 45 proz. KOH und 7 ml CAE wurde 2 Stdn. geschüttelt, danach erneut mit 7 ml KOH und 3.5 ml CAE versetzt und weitere 2 Stdn. geschüttelt. Anschliessend wurden nochmals 7 ml Lauge zugefügt; es wurde 1 Std. geschüttelt, über Nacht stehen gelassen, die Aether-Chloroformschicht abgetrennt und die wässrige Phase 4 mal mit CHCl₃ ausgeschüttelt. Zur Entfernung von Restbase wurde die organische Phase mit N HCl ausgeschüttelt, anschliessend mit Wasser säurefrei gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i.Vak. blieb ein Oel zurück, das aus Aether kristallisierte. Umkristallisation aus Aether im Durchlaufextraktor ergab VIII in feinen, seidigen Nadeln, Schmp. 93°. Ausbeute: 2.6 g (81% d.Th.). C₂₄H₃₁NO₇ (445.5). (Ber.: C, 64.70; H, 7.01; Gef.: C, 64.78; H, 7.07%).

Reduktion von VIII zum 2-[(*N*-Aethoxycarbonyl-*N*-methyl)- β -aminoethyl]-4,5,3',4'-tetramethoxyhydrobenzoin XI. 1.7 g VIII wurden in 20 ml 70 proz. EtOH gelöst und unter Erwärmen zu einer Suspension von 0.5 g NaBH₄ in 70 proz. EtOH getropft. Anschliessend wurde 2 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluss erhitzt, überschüssiges NaBH₄ mit Eisessig zerstört und das Lösungsmittel i.Vak. nahezu abgezogen. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wurde das org. Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand aus Aether kristallisiert. Umkristallisation aus Aether im Durchlaufextraktor lieferte XI in weissen Kristallen, die bei 112° schmolzen. Ausbeute: 1.5 g (88% d.Th.). C₂₄H₃₃NO₇ (447.5). (Ber.: C, 64.42; H, 7.43; Gef.: C, 64.33; H, 7.50%).

Dehydratisierung von XI zu XII. 50 mg XI wurden unter Erwärmen in einer Mischung aus 8 ml Eisessig und 2 ml konz. HCl gelöst, 2 Stdn. unter Rückfluss erhitzt, mit 30 ml H₂O verdünnt und mit 2 N NaOH auf pH 5 eingestellt. Nach dem Auaethern wurde mit Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen und die aetherische Lösung nach dem Trocknen über Na₂SO₄ eingengt. Die resultierenden Kristalle wurden aus Aether umkristallisiert. Schmp. 156–157° (Lit.-Schmp.⁶ 156–157°). Mischschmelzpunkt mit authentischem Stilben XII zeigte keine Depression. Die IR-Spektren waren deckungsgleich.

6'-Acetyl-3,4-dihydropapaverin-*N*-methyljodid XV. 1 g IX wurde in 30 ml EtOH/Wasser 1 + 1 unter Erwärmen gelöst und mit frisch gefälltem AgCl 2 Stdn. unter Rühren auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Das entstandene Silberjodid wurde abfiltriert und mit dem o.a. Lösungsmittel nachgewaschen. Am Rotationsverdampfer wurde eingengt und noch vorhandene Restfeuchtigkeit im Oelpumpenvakuum abgesaugt. Dieses frisch bereitete 3,4-Dihydropapaverin-*N*-methylchlorid wurde in 4.8 ml weinroter

Sulfoessigsäure (0.8 ml konz. Schwefelsäure und 4 ml Essigsäureanhydrid wurden auf dem Wasserbad gerade so lange erhitzt, bis keine Sulfat-Ionen mehr nachweisbar waren) gelöst und 30 Min. auf dem siedenden Wasserbad unter häufigem Umschwenken erhitzt. Ueberschüssiges Essigsäureanhydrid wurde mit 5 ml MeOH verestert und der Ester auf dem Wasserbad vertrieben. Die restliche dunkelbraune Lösung wurde langsam in 5 ml 30 proz. KJ-Lösung gegossen. Es bildeten sich Kristalle. Umkristallisation aus Aceton im Durchlaufextraktor ergab XV in gelben Nadeln, Schmp. (Z.) 184a. Ausbeute: 0.7 g (63. d.Th., bezogen auf Molekulargewicht 534.4) $C_{23}H_{28}JNO_5 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ (534.4). (Ber.: C, 51.69; H, 5.47; Gef.: C, 51.48; H, 5.48%).

*Reduktion von XV zu 6'- α -Hydroxyaethyl-*laudanosi*n XVI.* 0.6 g XV wurden unter Erwärmen in 10 ml 70 proz. EtOH gelöst und unter Erwärmen zu einer Suspension von 0.3 g $NaBH_4$ in EtOH getropft. Anschliessend wurde 2 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt, überschüssiges $NaBH_4$ mit Eisessig zerstört und das Reaktionsgemisch i.Vak. weitgehend eingengt. Der Rückstand wurde in wenig Wasser aufgenommen und mit 15 proz. NaOH alkalisiert. Nach Ausschütteln mit Aether wurde die über Na_2SO_4 getrocknete Aetherphase im Fließmittel Benzol/Aceton/MeOH 6:3:1 chromatographiert. Die beiden Diastereomeren wurden durch Schichtchromatographie (Benzol/Aceton/MeOH 6.5:3.0:0.5; Laufstrecke 3×20 cm) getrennt. Die entsprechenden Zonen wurden nach dem Abschaben mit MeOH eluiert und durch eine Fritte G5 gegeben. Das MeOH wurde abgesaugt, der Rückstand mit Benzol aufgenommen, durch ein hartes Filter filtriert, das Benzol wieder abgezogen und der Rückstand aus sehr wenig Aether kristallisiert. Umkristallisation aus Aether ergab weisse Kristalle. $C_{23}H_{31}NO_5$ (401.5). Produkt $R_f=0.45$: Schmp. 116° Ausbeute: 110 mg. (Ber.: C, 68.80; H, 7.78; Gef.: C, 68.74; H, 7.61%). Produkt $R_f=0.35$: Schmp. 113° Ausbeute: 95 mg. (Ber.: C, 68.80; H, 7.78; Gef.: C, 68.75; H, 7.70%).

Umsetzung von XV mit CAE zu 1-Aethoxycarbonyl-6,7-dimethoxy-3-[2'-(N-Aethoxycarbonyl-N-methyl)- β -aminoethyl]-4,5'-dimethoxyphenyl]-naphthol-(1) XVII. 1 g XV wurden in 120 ml H_2O unter Erwärmen gelöst und der warmen Lösung 4 ml 45 proz. KOH hinzugefügt. Die abgekühlte Lösung wurde mit 40 ml Aether/ $CHCl_3$ 1:1 und 2 ml CAE versetzt. Nach dreistündigem Schütteln wurden erneut KOH und CAE zugegeben. Das Reaktionsprodukt wurde weitere 3 Stdn. geschüttelt, über Nacht stehen gelassen, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Schicht 3 mal mit $CHCl_3$ ausgeschüttelt. Nach dem Neutralwaschen und Trocknen über Na_2SO_4 wurden die vereinigten organischen Phasen eingengt, der ölige Rückstand wurde mit wenig Aether aufgenommen. Es bildeten sich weisse Kristalle, die nach Umkristallisieren im Durchlaufextraktor aus Aether bei 115° schmolzen. Ausbeute: 0.6 g (58% d.Th.). $C_{29}H_{35}NO_9$ (541.6). (Ber.: C, 64.31; H, 6.70; Gef.: C, 64.40; H, 6.63%).

Umsetzung von XV mit CAE zum 2-[(N-Aethoxycarbonyl-N-methyl)- β -aminoethyl]-2'-acetyl-4,5,4',5'-tetramethoxydesoxybenzoin XIV. 1 g XV wurde in 30 ml H_2O bis zur Lösung unter Rückfluss erhitzt. Zur warmen Lösung wurden 4 ml 45 proz. KOH und nach dem Abkühlen 20 ml Aether/ $CHCl_3$ 1:1 und 2 ml CAE gegeben. Nach dreistündigem Schütteln wurde die Aether-Chloroformschicht abgetrennt und die wässrige Phase 3 mal mit $CHCl_3$ ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden neutral gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und nach dem Einengen in wenigen Tropfen MeOH aufgenommen. Bei Zugabe von Aether bildeten sich weisse Kristalle, die nach Umkristallisation aus Aether und wenigen Tropfen MeOH bei 134° schmolzen. Ausbeute: 0.7 g (75% d.Th.). $C_{26}H_{33}NO_8$ (487.6). (Ber.: C, 64.05; H, 6.82; Gef.: C, 63.96; H, 6.82%).

Verseifung von XVII zu XIV. 100 mg XVII wurden unter Erwärmen in 15 ml 1 proz. methanolischer KOH gelöst und 2 Stdn. unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 25 ml Wasser verdünnt und i.Vak. auf 10 ml eingengt. Nach mehrmaligem Extrahieren mit $CHCl_3$ wurden die vereinigten Chloroformauszüge über Na_2SO_4 getrocknet; das Lösungsmittel wurde i.Vak. vertrieben, der Rückstand im Fließmittel Benzol/Aceton 8:2 chromatographiert. Das DC zeigte den gleichen R_f -Wert wie authentisches XIV und bewies, dass die Umsetzung vollständig war. Auf Zusatz von wenig Aether kristallisierte der Rückstand. Nach Umkristallisation aus Aether wurden Kristalle erhalten, die im Mischschmp. mit authentischem XIV keine Depression zeigten.

Aethoxycarbonyl- α -naphthol. 5 g α -Naphthol wurden in 50 ml $CHCl_3$ gelöst und nach Zufügen von 5 ml CAE und 30 ml 15 proz. KOH 2 Stdn. geschüttelt. Nach üblicher Aufarbeitung — vergl. XVII — wurde i.Vak. eingengt und das resultierende Oel im Kugelrohr destilliert. $Kp_{0.8 Torr}$: $140-150^\circ$; Ausbeute: 6.5 g (87% d.Th.).

Reduktion von XIV zu 2-[(N-Aethoxycarbonyl-N-methyl)- β -aminoethyl]-4,5,4',5'-tetramethoxy-2'- α -hydroxyaethyl-desoxyhydrobenzoin (IV). 0.5 g XIV wurden in 70 proz. EtOH gelöst und unter Rühren zu einer Suspension von 0.5 g $NaBH_4$ in EtOH gegeben. Nach Beendigung der Zugabe wurde 2 Stdn. bei Raumtemp. und anschliessend noch 1 Std. unter Rückfluss gerührt. Überschüssiges $NaBH_4$ wurde unter

Kühlen vorsichtig mit Eisessig zerstört, die Lösungsmittel wurden i.Vak. nahezu abgezogen. Mit N NaOH wurde neutralisiert und mehrmals mit CHCl_3 aufgenommen. Nach dem Trocknen des Chloroforms über Na_2SO_4 wurde eingeengt und aus Aether kristallisiert. Umkristallisation aus Aether und wenig MeOH ergab IV in weissen Kristallen, die bei 151° schmolzen. Ausbeute: 0.45 g (89% d.Th.). $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{NO}_8$ (491.6). (Ber.: C. 63.53; H. 7.59; Gef.: C. 63.47; H. 7.39%).

Ringschluss von IV zu 3-{2'-(N-Aethoxycarbonyl-N-methyl)- β -aminoethyl}-phenyl}-1-methyl-6,7,4',5'-tetramethoxy-isochroman II. 100 mg IV wurden in 5 ml wasserfreiem Pyridin unter Erwärmen gelöst. Nach Zufügen von 50 mg *p*-TSCl wurde 1 Std. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Die abgekühlte Lösung wurde in 50 ml Eiswasser gegossen, mit Schwefelsäure angesäuert und mit CHCl_3 extrahiert. Um überschüssiges Pyridin zu binden, wurden die vereinigten Chloroformphasen mit sehr verdünnter H_2SO_4 gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i.Vak. eingeengt. Der ölige Rückstand wurde aus MeOH und wenigen Tropfen Aether kristallisiert. Die mit MeOH gewaschenen Kristalle schmolzen bei 146° . (Lit.-Schmp.¹ $146\text{--}147^\circ$). Ausbeute: 70 mg (73% d.Th.). Der Mischschmp. mit authentischem II ergab keine Depression. Die IR-Spektren (KBr) waren deckungsgleich.

Allgemeine Angaben. Die Schmp. wurden im Cu-Block bzw. in der Apparatur nach Totoli bestimmt und sind nicht korrigiert. Schichtchromatographie: Kieselgel PF₂₅₄ (Merck) Lösungs-Dünnschichtchromatographie: Kieselgel GF₂₅₄ (Merck): mittel: MeOH Die Spektren wurden mit folgenden Geräten aufgenommen: UV-Spektren: PMQII Fa. Zeiss; IR-Spektren: Spektralphotometer 237 bzw. 700 Fa. Perkin-Elmer; Massenspektren: MS 9Fa. AEI; NMR-Spektren: Varian HA 100, TMS als innerer Standard. CDCl_3 als Lösungsmittel.

Danksagung—Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung dieser Arbeit.

LITERATURVERZEICHNIS

- ¹ W. Wiegrebe, *Arch. Pharmaz.* **301**, 672 (1968)
- ² H. Mühlemann, A. Bürgin, *Qualitative Arzneimittelanalyse*, S. 68. E. Reinhard-Verlag, München-Basel, 2. Aufl., (1956)
- ³ C. P. Lewis, *Anal. Chem.* **36**, 1582 (1964)
- ⁴ Z. Pelah, M. A. Kielczewski, J. M. Wilson, M. Ohashi, H. Budzikiewicz und C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 2470 (1963)
- ⁵ D. Beke, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 1, 167 Academic Press, New York (1963)
- ⁶ J. Gadamer und F. Knoch, *Arch. Pharmaz.* **259**, 148 (1921)
- ⁷ L. Pohl und W. Wiegrebe, *Z. Naturforsch.*, **20b**, 1032 (1965)
- ⁸ L. N. Parfent'ev und A. A. Shamshurin. Trudy Uzbekskogo Gosudarst. Univ., *Sbornik Rabot Khim.* **15**, 67 (1939); *CA* **35**, 4351^s (1941)
- ⁹ P. Brown und C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 2469 (1966)
- ¹⁰ H. Budzikiewicz, C. Djerassi, D. H. Williams, *Mass Spectrometry of Organic Compounds*. S. 124. Holden-Day, San Francisco (1967)
- ¹¹ H. Budzikiewicz, J. I. Brauman und C. Djerassi, *Tetrahedron* **21**, 1855 (1965)
- ¹² M. L. Gross, C. L. Wilkins, T. G. Regulski, *Org. Mass Spectrom.* **5**, 99, (1971); S. Meyerson und E. K. Fields, *Org. Mass Spectrom.* **5**, 1227 (1971)
- ¹³ H. Budzikiewicz und L. Grotjahn, in Vorbereitung
- ¹⁴ E. Späth und N. Polgar, *Mh. Chemie.* **51**, 195 (1929)
- ¹⁵ F. F. Blicke und Chi-Jung Lu, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 3933 (1952)