

LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON DER
GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

JAHRGANG 1985 · HEFT 11 · SEITE 2105 – 2304

Dieses Heft wurde am 12. November 1985 ausgegeben



Acetogenine Isochinolin-Alkaloide, 6¹⁾

Aufbau und Cyclisierung zentral modifizierter β -Pentaketone: Synthese monocyclischer Isochinolinalkaloid-Vorstufen

Gerhard Bringmann

Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster,
Orléansring 23, D-4400 Münster

Eingegangen am 21. Februar 1985

Ein zentraler Schritt der noch spekulativen Biosynthese acetogener Isochinolin-Alkaloide, die Cyclisierung des freien β -Pentaketons **1a** zu den monocyclischen Intermediaten **2** und **3a**, wird präparativ nachvollzogen. Die hierzu erforderlichen, am mittleren Kohlenstoffatom modifizierten Polyketone **6** werden auf zwei voneinander unabhängigen Wegen dargestellt, zum einen durch Ozonolyse geeignet substituierter Dihydroindane wie **10** und **11**, zum anderen durch doppelte Esterkondensation mit dem hier erstmals synthetisch eingesetzten Aceton-Dianion **14**. Anders als der Stammkörper **1a** selbst lassen sich die modifizierten Polyketone **6** zu den einkernigen Diketonen **2** und **3** cyclisieren. Die zentral angebrachten Schutzgruppen steuern damit die Cyclisierungsrichtung, zugleich aber auch den Oxygenierungsgrad des entstehenden Aromaten.

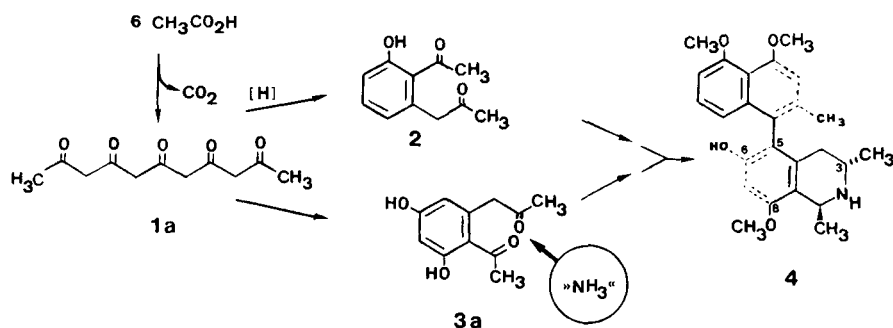
Acetogenin Isoquinoline Alkaloids, 6¹⁾. — Preparation and Cyclization of Centrally Modified β -Pentaketones: Synthesis of Monocyclic Isoquinoline Alkaloid Precursors

A key step of the still speculative biosynthesis of acetogenin isoquinoline alkaloids, the cyclization of the free β -pentaketone **1a** to the monocyclic intermediates **2** and **3a**, is imitated preparatively. The required polyketones **6**, modified at the central carbon atom, are prepared in two different ways, by ozonolysis of adequately substituted dihydroindanes like **10** and **11** on the one hand, and, on the other hand, by double ester condensation of the dianion **14** of acetone, which is synthetically applied here for the first time. In contrast to the parent compound **1a** itself, the modified polyketones **6** can be cyclized to give the monocyclic diketones **2** and **3**. The centrally attached protective groups thus govern the cyclization direction, as well as the extent of oxygenation of the resulting aromatics.

Ancistrocladin²⁾ (**4**) ist das Hauptalkaloid der spasmolytisch aktiven³⁾ Liane *Ancistrocladus heyneanus* Wall., die in den tropischen Regenwäldern Indiens beheimatet ist⁴⁾. Aufgrund des bislang einmaligen Auftretens einer Methylgruppe an C-3 eines natürlichen Isochinolins, der beiden zueinander *meta*-ständigen Sauerstoff-Funktionen an C-6 und C-8 sowie des Naphthalin-Substituenten an C-5 gilt es als „das ungewöhnlichste aller Isochinolin-Alkaloide“⁵⁾.

Diese herausragenden Strukturmerkmale, die trotz weitreichender Variation von Stereochemie, Hydrierungsgrad und Lage der Biphenylachse der gesamten Naturstoffklasse der Naphthylisochinolin-Alkaloide⁶⁾ zu eigen sind, lassen sich nur schwer mit einer herkömmlichen Isochinolin-Biosynthese aus aromatischen Aminosäuren⁷⁾ in Einklang bringen. Das augenfällige Substitutionsmuster des Ancistrocladins (**4**) weist vielmehr auf eine bislang beispiellose Biosynthese eines Tetrahydroisochinolin-Alkaloids aus Essigsäure-Einheiten hin, mit dem β -Pentaketone **1a** als gemeinsamer offenkettiger Biogenesevorstufe für den Isochinolin- und den Naphthalin-Teil von **4**.

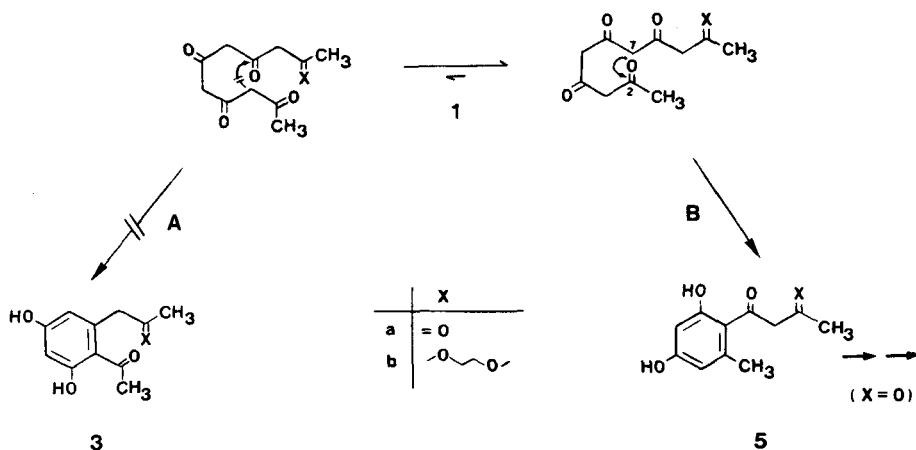
Schema 1



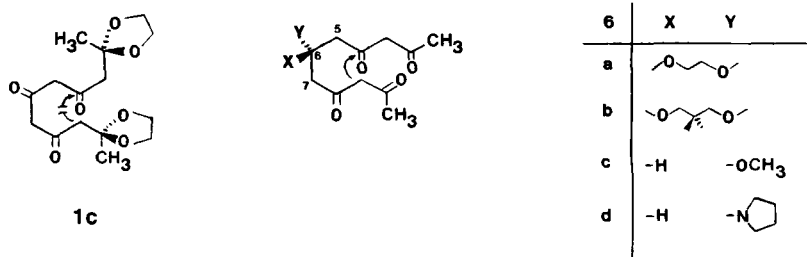
Von einer in-vitro-Nachahmung der Schema 1 zugrunde liegenden Reaktionssequenzen ist nicht nur eine chemische Untermauerung unserer in vivo noch nicht abschließend bewiesenen Biogenesehypothese zu erwarten, sondern auch die präparative Grundlage für eine erste Totalsynthese biologisch aktiver, aus Pflanzenmaterial jedoch z.T. nur sehr schwer verfügbarer Naphthylisochinolin-Alkaloide.

Hierfür ist jedoch das freie β -Pentaketone **1a** selbst ungeeignet, da es chemisch nicht zum Diketon **3a** kondensiert, sondern durch Reaktion einer terminalen Ketogruppe (C-2) mit C-7 als Methylenkomponente einen für die geplante Alkaloidsynthese unbrauchbaren Ringschluß B zu **5a** eingeht⁸⁾. Das analoge Verhalten auch der einfach terminal geschützten β -Polycarbonylkette von **1b**, sich von ihrem ungeschützten Ende her „aufzurollen“, konnten wir für erste biometrische Synthesen des Aloenin-Aglycons nutzen¹⁾.

Die Blockierung auch der zweiten äußeren Ketogruppe wie in **1c** schließt zwar den hier unerwünschten Cyclisierungstyp B aus, passiviert zugleich aber die β -Polycarbonylkette so weitgehend, daß sie nun gar nicht mehr intakt, ohne gleichzeitige Deacetalisierung oder C-C-Bindungsspaltung, cyclisiert werden kann¹⁾.



Eine gezielte elektronische Desaktivierung der beim erforderlichen Ringschluß-typ A nicht reagierenden Methylengruppen C-5 und C-7 des Polyketons **1a** könnte hier von einer Modifizierung des mittleren Kohlenstoffatoms (C-6)^{*} wie in **6** ausgehen, wobei dann die Cyclisierung auch sterisch in die gewünschte Richtung gedrängt würde — gewissermaßen wie durch ein frei bewegliches sp³-„Scharnier“ (C-6) zwischen zwei starren Acetylaceton-Einheiten.



Die steuernde Wirkung einer zentral angebrachten Carbonyl-Schutzgruppe konnte Harris⁹⁾ bereits beim Ringschluß von Heptaketonen eindrucksvoll im Rahmen seiner biomimetischen Emodinsynthese nutzen.

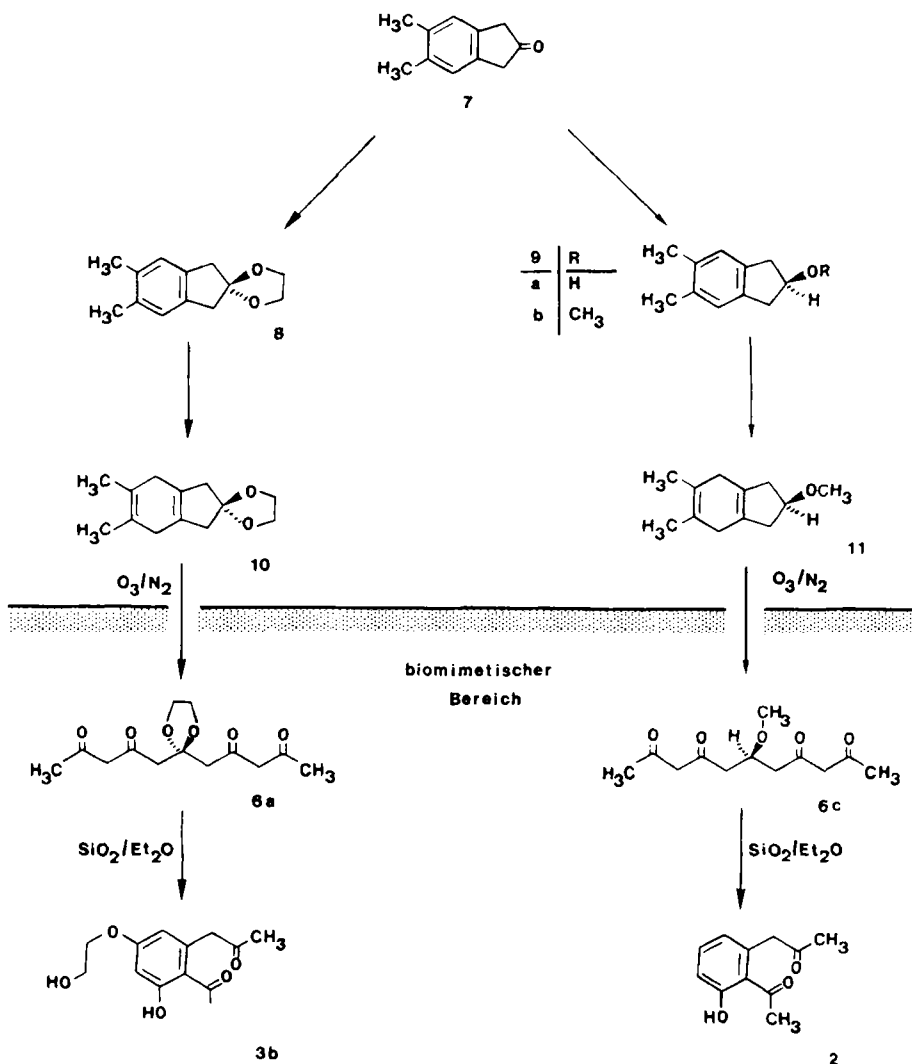
Wir beschreiben daher hier die von uns zuvor auszugsweise berichtete^{10,11)} Synthese geeigneter, zentral modifizierter Derivate **6** des freien β -Pentaketons **1a**, die eine gezielte biomimetische Cyclisierung wahlweise zu **2** oder **3**, den mutmaßlichen monocyclischen Biosynthese-Vorstufen der beiden Molekülhälften des Ancistrocladins (**4**), erlauben.

^{*} Um vor allem bei den β -Polycarbonyl-Verbindungen einen verwirrenden Wechsel der Atom-Numerierungen von Derivat zu Derivat zu vermeiden, werden hier bei der Nomenklatur nicht wie üblich cyclische Acetale als eigenständige Heterocyclen, sondern durchgehend die langen Kohlenstoffketten zugrunde gelegt.

Ozonolytische Freisetzung und Cyclisierung zentral modifizierter Polyketone 6

Von Birch^[2] stammt die Idee, das gesuchte Polyketon **6a** durch Ozonolyse freizusetzen. Nach Einwirkung von nucleophilen Basen auf **6a** konnte er jedoch nur die Spaltprodukte Aceton und Essigsäure identifizieren, die intakte Cyclisierung der Kohlenstoffkette zu phenolischen Produkten wie **3b** gelang ihm dabei nicht.

Auch neuere Arbeiten mit dem Ziel, noch längerkettenige β -Polycarbonyl-Verbindungen durch Ozonolyse schonend freizusetzen und gezielt zu cyclisieren, führten nicht zu isolierbaren Produkten^[3].



Dennoch schien es vielversprechend, diese Strategie zum Aufbau des Polyketons **6a** erneut aufzugreifen. Die Synthese des Dihydroaromaten **10** wurde analog den von *Birch* et al.¹²⁾ publizierten Arbeitsvorschriften, ausgehend von 2,3-Dimethylnaphthalin, durchgeführt, wobei die Ausbeuten vor allem in den letzten Reaktionsschritten deutlich verbessert werden konnten.

Die Ozonolyse von **10** in Ethanol mit nachfolgender katalytischer Hydrierung liefert, wie beschrieben, rohes Polyketon **6a**. Die gleichzeitige Rearomatisierung zu **8** kann durch Verwendung von O₂-freiem Ozon zurückgedrängt werden.

Anders als bei *Birch*¹²⁾ läßt sich das Polyketon **6a** leicht mit verschiedenen Basen – besonders praktisch jedoch Kieselgel-katalysiert, z. B. durch eine kurze Säulenfiltration – in guter Ausbeute zum Diketon **3b** vom „Ancistrocladin-Typ“ cyclisieren.

Die zentrale Schutzgruppe, die hier wie erhofft sterisch und elektronisch die Cyclisierungsrichtung steuert, erlaubt zudem noch die präparativ leichte Einflußnahme auf die Oxidationsstufe des mittleren Kohlenstoffatoms (C-6) der β -Polycarbonylkette und damit auf den Oxygenierungsgrad des Cyclisierungsproduktes.

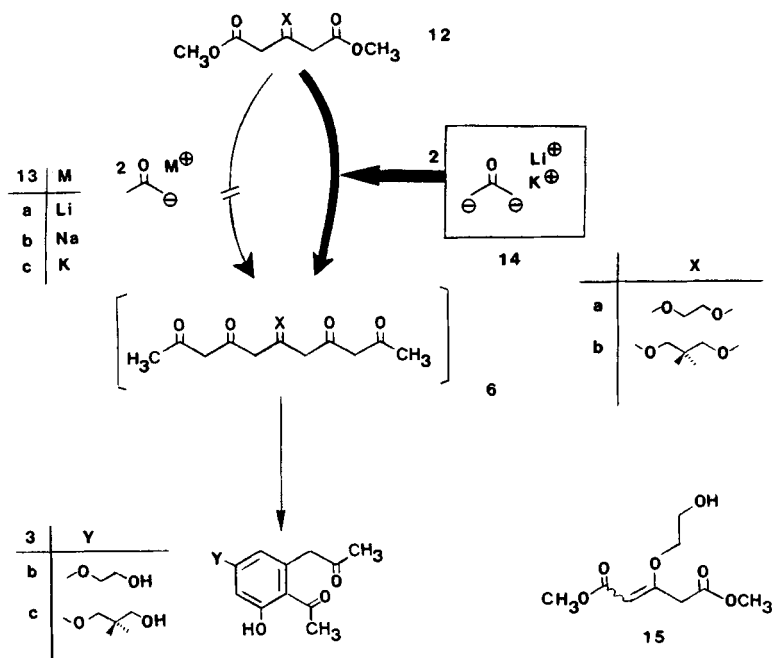
So gewinnt man durch eine analoge Prozedur über das reduzierte Polyketon **6c** das Sauerstoff-ärmere Diketon **2** – ebenfalls postuliertes Intermediat der Ancistrocladin-(4)-Biosynthese – wenn man zur Ozonolyse bereits das Dihydroindan in seiner reduzierten Form **11** einsetzt. Dieses ist ebenso wie **10** aus dem Depot-Indanon **7** durch Standard-Reaktionen zugänglich.

Die dadurch sehr rationelle Synthese beider benötigter Diketone **2** und **3b** aus identischen Vorstufen legt die Vermutung nahe, daß auch bei der Biosynthese eine dort enzymatische Derivatisierung der mittleren Carbonylgruppe zugleich die Oxidationsstufe des „Knickstellen-Kohlenstoffatoms“ (C-6) und die Cyclisierungsrichtung steuert¹⁴⁾.

Biomimetische Eintopfsynthesen der Diketone 2 und 3b durch Esterkondensation mit zweifach deprotoniertem Aceton 14

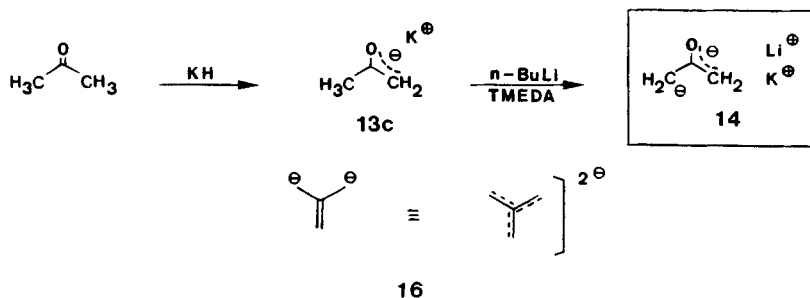
Das günstige Cyclisierungsverhalten der symmetrischen Polycarbonylverbindungen **6a** und **6c** macht es sinnvoll, angesichts des noch relativ langen Syntheseweges zu den Indan-Derivaten **10** und **11** kürzere, direktere Synthesezugänge zu zentral modifizierten β -Pentaketonen **6** zu erproben. Als besonders vielversprechende Strategie zum Aufbau des Polyketons **6a** stellt sich hier die doppelte Kondensation des geschützten Acetondicarbonsäureesters **12a** mit zwei Molekülen Aceton dar. Nach Umsetzung des Diesters **12a** mit verschiedenen Alkalimetall-Enolaten **13** des Acetons läßt sich jedoch weder das erwünschte Pentaketon-Monoacetal **6a**, noch dessen Cyclisierungsprodukt **3b** auch nur qualitativ nachweisen.

Anders als bei *Harris*⁹⁾, der eine ähnliche Technik beim Aufbau von Heptaketonen durch Kondensation von Diestern mit dem stark nucleophilen Dianion von Acetylaceton anwendete, ist das hier eingesetzte, naturgemäß nur einfach geladene Aceton-Enolat **13** relativ reaktionsträge und reagiert mit dem Ester **12a** offensichtlich erst bei Temperaturen, bei denen bereits Zersetzung der β -Polycarbonylkette erfolgt, wie die separate Behandlung von **6a** im Blindversuch zeigt.



Erforderlich ist hier somit ein stark nucleophiles, möglichst mehrfach geladenes Aceton-Äquivalent, das schon bei tiefer Temperatur zur Reaktion gebracht werden kann, möglichst ohne zusätzliche acidifizierende Hilfsgruppen, die dazu führen würden, daß die nachfolgende erwünschte Cyclisierung nicht mehr auf der monocyclischen Stufe wie **3b** angehalten werden könnte.

Diese Ansprüche erfüllt doppelt deprotoniertes Aceton **14**, dessen einfache Gewinnung durch Umsetzung des herkömmlichen Kalium-Enolats **13c**¹⁵⁾ mit *n*-Butyllithium kürzlich publiziert wurde¹⁶⁾.



14 besitzt formale Ähnlichkeit mit dem besser untersuchten Dianion **16**, dessen 6π -System durch „Y-Konjugation“ stabilisiert ist¹⁷⁾. Schon die wenigen beschrie-

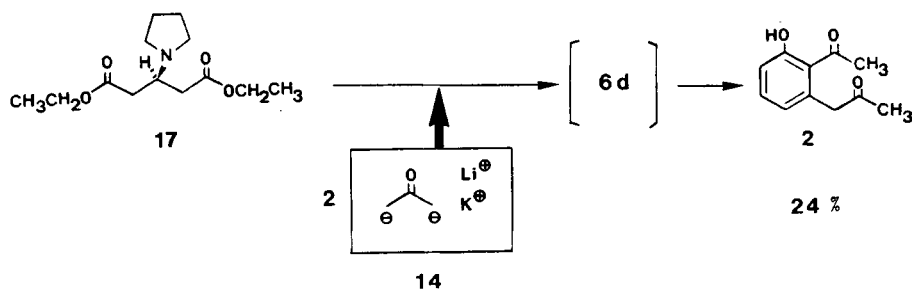
benen Umsetzungen mit einfachen Nucleophilen weisen **14** als hochreaktives Aceton-Äquivalent aus, das bereits bei tiefer Temperatur bei stark zurückgedrängter Selbstkondensation¹⁶⁾ selektive *Mono*-Alkylierung oder -Acylierung – zudem ausschließlich am Kohlenstoff – eingeht.

Tatsächlich gelingt durch Einsatz des Aceton-Dianions **14** in nur einem Reaktionsschritt der Aufbau des Pentaketon-Monoacetals **6a**, das unter diesen Bedingungen nicht isoliert werden kann, sondern in situ direkt zum erwünschten Diketoresorcin **3b** cyclisiert. Diese Umsetzung stellt zugleich die erste Anwendung des vielversprechenden Dianions **14** in der Naturstoffsynthese dar. Angesichts der jetzt sehr raschen Verfügbarkeit von **3b** aus leicht zugänglichen Vorstufen kann auch die relativ niedrige Ausbeute von 19% als zufriedenstellend angesehen werden.

Ein Teil des Ausbeuteverlustes erklärt sich dabei durch die basenkatalysierte Öffnung des Acetalrings von **12** zum Enolether **15**, der als vinyloger Malonester im Reaktionsgemisch bei gleichzeitigem Verbrauch von insgesamt zwei Äquivalenten Base selbst erneuter Deprotonierung – unter Verlust seiner Elektrophilie – unterliegen dürfte.

Eine signifikante Ausbeutesteigerung durch Einsatz der mitunter metallorganisch resistenteren¹⁸⁾ Sechsring-Acetale bei der analogen Synthese des Diketons **3c** aus **12b** läßt sich nicht beobachten (20%).

Wie oben für die Ozonolyse beschrieben, erlaubt es diese Methodik auch, das ebenfalls benötigte Sauerstoff-ärmere Diketon **2** in nur einem Reaktionsschritt aus dem Pyrrolidin-substituierten Diester **17** zu gewinnen, also den Oxygenierungsgrad am entstehenden Aromaten durch die Oxidationsstufe des Eduktes zu determinieren.



Die beiden von uns postulierten monocyclischen Ancistrocladin-Vorstufen **2** und **3** (letzteres in Form des Hydroxyethylethers **3b**) sind damit durch regioselektive biomimetische Cyclisierung zentral modifizierter Polyketone **6** auf jeweils zwei einander gut ergänzenden Synthesewegen verläßlich zugänglich.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung dieses Forschungsvorhabens.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (korrigiert): Kofler-Heiztischmikroskop. — IR: Geräte Perkin-Elmer 421 und 298. — $^1\text{H-NMR}$: Geräte Jeol JNM-PMX 60 und Bruker WM 300; TMS als innerer Standard. — MS: Geräte Varian MAT 312 und CH-7, 70 eV, Direkteinlaß. — Elementaranalysen: Gerät Perkin-Elmer 240; Trocknung bei 25°C i. Hochvak. — DC: Kieselgel-Fertigfolien F₂₅₄ (Merck). — SC: Kieselgel 0.063–0.2 mm (Merck).

Biomimetische Synthesen der Isochinolin-Vorstufen 3b und 3c

2,2-Ethylendioxy-4,7-dihydro-5,6-dimethylindan (**10**): 5.6 g (35 mmol) 5,6-Dimethyl-2-indanon¹² (**7**) werden in 100 ml Toluol mit 16 g Ethylenglycol in Gegenwart von 1.4 g *p*-Toluolsulfonsäure im Wasserabscheider acetalisiert. Nach Filtration des Eindampfrückstandes über eine kurze Kieselgel-Säule mit Ether als Laufmittel erhält man 6.8 g (96%) **8**, das in dieser Form gleich weiter umgesetzt wird; Schmp. einer analytischen Probe: 92°C (*n*-Hexan) (Lit.¹² 90–92°C).

Zur Birch-Reduktion wird das so gewonnene **8** in 2 l flüssigem Ammoniak und 30 ml wasserfreiem Ether als Lösungsvermittler bei –40°C mit insgesamt 14.6 g Lithium unter tropfenweiser Zugabe von 210 ml wasserfreiem Methanol umgesetzt. Nach vorsichtigem Hinzufügen von 200 ml Wasser und Verdampfen des Ammoniaks wird das entstandene Produkt **10** mit Ether in die organische Phase übergeführt, über Kieselgel mit Ether als Laufmittel filtriert und nach Eindampfen des Lösungsmittels direkt zur Ozonolyse eingesetzt; Ausb. 6.0 g (87%). Eine aus *n*-Hexan umkristallisierte Probe zeigt einen Schmp. von 92–93°C (Lit.¹² 92–94°C).

Ozonolytische Freisetzung von 6,6-Ethylendioxy-2,4,8,10-undecantetraon (**6a**): 2.8 g (14 mmol) **10** in 2 l Ethanol werden bei –78°C mit Sauerstoff-freiem Ozon umgesetzt. Nach Spülen der Apparatur mit Argon wird sofort bei Raumtemp. in Gegenwart von Palladium (10proz. auf Aktivkohle) hydriert. Abtrennung des Katalysators und Eindampfen des Lösungsmittels liefert quantitativ rohes **6a**. — $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4 , Di-Enolform): δ = 2.05 (s, 6H, 2 CH₃), 2.78 (s, 4H, 5- und 7-H), 3.96 (s, 4H, OCH₂CH₂O), 5.79 (s, 2H, 2 = CH–).

Kieselgel-katalysierte Cyclisierung von 6a zu 1-[2-Acetyl-3-hydroxy-5-(2-hydroxyethoxy)-phenyl]-2-propanon (**3b**): Das aus der voranstehend beschriebenen Ozonolyse erhaltene rohe **6a** wird, in wenig Ether gelöst, auf eine kurze Kieselgelsäule aufgebracht. Nach 3 h wird mit Ether/Methanol (95:5) eluiert. Kristallisation aus Ether ergibt 1.65 g (48%) **3b** als farblose Nadelchen vom Schmp. 139°C. — IR (KBr): 3400 (OH), 3260 (chelat. OH), 1675 (C=O), 1635 (chelat. C=O), 1600 (C=C), 1170 (C–O). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.15 (s, 3H, CH₃COCH₃), 2.35 (s, 3H, ArCOCH₃), 3.89 und 4.03 (2t, J = 5.9 Hz, je 2H, CH₂CH₂), 3.94 (s, 2H, CH₂COCH₃), 6.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H, 6'-H), 6.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H, 4'-H), 10.38 (s, 1H, 3'-OH). — MS: m/z = 252 (100%, M⁺), 234 (35%, M – H₂O).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (252.3) Ber. C 61.90 H 6.39 Gef. C 61.95 H 6.46

Einstufiger Aufbau des Diketons 3b durch Einsatz von doppelt deprotoniertem Aceton 14: Zu einer Aufschlämmung von 2.85 g (70 mmol) Kaliumhydrid in 25 ml wasserfreiem Ether werden bei 0°C innerhalb von 20 min 3.48 g (60 mmol) wasserfreies Aceton in 25 ml Ether getropft. Man läßt kurz auf 10°C erwärmen und tropft dann bei –20°C innerhalb von 10 min ein Gemisch von 60 mmol *n*-Butyllithium (1.45 N in *n*-Hexan) und 6.96 g Tetramethyl-ethylendiamin (TMEDA) zu, wobei das Dianion **14** als blaßgelber Niederschlag ausfällt. — Nach kurzzeitigem Erwärmen auf 0°C gibt man bei –30°C tropfenweise eine

Lösung von 3.27 g (15 mmol) Diester **12a** hinzu und läßt die sich orange färbende Lösung innerhalb von 12 h unter Rühren auf +15°C erwärmen. — Nach erneuter Abkühlung auf –20°C werden, noch immer unter Schutzgas, vorsichtig 10 ml Eisessig und 50 ml Eis/Wasser zugegeben. Nach Extrahieren des noch eiskalten Gemisches mit Essigester werden die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet, in Gegenwart von ca. 50 g Kieselgel schonend eingedampft und als Pulver auf eine kurze Kieselgel-Säule gebracht. Durch Elution mit Ether isoliert man zunächst 500 mg (15%) ringgeöffneten Diester **15** als farbloses, nicht kristallisierendes Öl.

3-(2-Hydroxyethoxy)-2-pentendisäure-dimethylester (15): IR (CCl₄): 3500 (OH), 1770 (C=O), 1740 (C=O), 1650 (C=C), 1135 (C–O). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.60 (s, 1 H, OH), 3.69 und 3.74 (2s, je 3 H, 2 CO₂CH₃), 3.89 und 4.01 (2dd, *J* = 5.0 Hz, *J* = 3.8 Hz, je 2 H, OCH₂CH₂OH), 3.91 (s, 2 H, CH₂CO), 5.22 (s, 1 H, =CH–). — MS: *m/z* = 218 (5%, M⁺), 187 (100%, M – OCH₃), 156 (67%, M – HOCH₂CH₂OH).

C₉H₁₄O₆ (218.2) Ber. C 49.54 H 6.47 Gef. C 49.65 H 6.43

Anschließende zügige Elution mit Ether/Methanol (10:1) und Kristallisation aus Ether liefert 720 mg (19%) Diketon **3b** vom Schmp. 139°C; spektroskopische Daten wie voranstehend beschrieben.

1-[2-Acetyl-3-hydroxy-5-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyloxy)phenyl]-2-propanon (3c): Durch analoge Kondensation von 260 mg (1.0 mmol) **12b** mit doppelt deprotoniertem Aceton **14** erhält man nach gleicher Aufarbeitung 59.8 mg (20%) **3c** als farblose Kristalle vom Schmp. 123°C. — IR (KBr): 3380 (OH), 3120 (chelat. OH), 1700 (C=O), 1660 (chelat. C=O), 1620, 1590 (C=C), 1160 (C–O). — ¹H-NMR ([D₆]Aceton): δ = 0.98 (s, 6 H, 2'-CH₃), 2.16 (s, 3 H, CH₂COCH₃), 2.47 (s, 3 H, ArCOCH₃), 3.42 (s, 2 H, CH₂OH), 3.77 (s, 2 H, ArCH₂CO), 3.93 (s, 2 H, ArOCH₂). — MS: *m/z* = 294 (60%, M⁺).

C₁₆H₂₂O₅ (294.3) Ber. C 65.29 H 7.53 Gef. C 65.37 H 7.57

Biomimetische Synthesen der Naphthalin-Vorstufe 2

5,6-Dimethyl-2-indanol (9a): 1.12 g (7.0 mmol) **7** in 100 ml Methanol werden mit insgesamt 400 mg NaBH₄ reduziert. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wird über eine kurze Kieselgel-Säule mit Ether als Laufmittel filtriert und aus *n*-Hexan umkristallisiert. Man erhält 1.03 g (91%) **9a** vom Schmp. 94–96°C. — IR (CCl₄): 3610 (OH). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.23 (br. s, 6 H, 2 CH₃), 2.84 (dd, *J* = 16 Hz, *J* = 3.3 Hz, 2 H, 1- und 3-H_a), 3.16 (dd, *J* = 16 Hz, *J* = 5.8 Hz, 2 H, 1- und 3-H_b), 4.67 (mc, 1 H, 2-H), 7.03 (br. s, 2 H, 4-H und 7-H). — MS: *m/z* = 162 (30%, M⁺), 133 (100%).

C₁₁H₁₄O (162.2) Ber. C 81.44 H 8.70 Gef. C 81.61 H 8.52

2-Methoxy-5,6-dimethylindan (9b): 1.05 g (6.5 mmol) **9a** werden in 100 ml wasserfreiem THF in Gegenwart von 300 mg Natriumsuspension (50proz. in Paraffin) mit insgesamt 0.7 ml Methyljodid, das portionsweise zugegeben wird, bei Siedehitze *O*-methyliert. Nach Verdampfen des Lösungsmittels, Säulenfiltration an Kieselgel (Petrolether/Ether, 10:1) und Kristallisation aus *n*-Hexan erhält man 940 mg (82%) Methylether **9b** vom Schmp. 30°C. — IR (KBr): 1490 (C=C). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.36 (s, 3 H, OCH₃), 4.22 (tt, *J* = 6.2 Hz, *J* = 4.6 Hz, 1 H, 2-H). — MS: *m/z* = 176 (10%, M⁺), 161 (100%, M – CH₃).

C₁₂H₁₆O (176.3) Ber. C 81.77 H 9.15 Gef. C 81.79 H 9.14

2-Methoxy-5,6-dimethyl-4,7-dihydroindan (11): 780 mg (4.4 mmol) **9b** in 200 ml flüssigem Ammoniak werden durch portionsweise Zugabe von 2.0 g Lithium und 23 ml wasserfreiem

Methanol einer Birch-Reduktion unterworfen. Nach Zutropfen von 100 ml Ether und 6 ml dest. Wasser läßt man das Ammoniak langsam verdampfen, saugt vom Niederschlag ab, der noch mehrmals mit Ether digeriert wird. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und schonend eingedampft. Das sehr flüchtige Dihydroindan **11** kann in dieser Form ohne weitere Reinigung zur Ozonolyse eingesetzt werden. Eine aus *n*-Pentan umkristallisierte Probe zeigt einen Schmp. von 24–26°C; Ausb. 690 mg (88%). — IR (KBr): 1430, 1090 (C–O). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.67 (br. s, 6H, 2 ArCH₃), 2.3 (m, 8H, 4 CH₂), 3.32 (s, 3H, OCH₃), 4.10 (mc, 1H, 2-H). — MS: *m/z* = 178 (30%, M⁺), 146 (25%, M – CH₃OH), 131 (100%, 146 – CH₃).

C₁₂H₁₈O (178.3) Ber. C 80.85 H 10.18 Gef. C 80.93 H 10.18

1-(2-Acetyl-3-hydroxyphenyl)-2-propanon (**2**): 500 mg (2.8 mmol) **11** werden in 300 ml Methanol, wie für **10** beschrieben, durch schonende Ozonolyse und anschließende katalytische Hydrierung zu 6-Methoxy-2,4,8,10-undecatetraon (**6c**) gespalten. Kieselgel-katalysierte Cyclisierung des rohen Polyketons und Kristallisation aus Ether/Petrolether liefert das Diketon **2** als massive Kristallplättchen vom Schmp. 125°C; Ausb. 350 mg (65%). — IR (KBr): 3280 (OH), 1690 (C=O), 1665 (C=O), 1600, 1580 (C=C), 1170 (C–O). — ¹H-NMR ([D₆]Aceton): δ = 2.12 (s, 3H, CH₂COCH₃), 2.49 (s, 3H, ArCOCH₃), 3.82 (s, 2H, CH₂), 6.70 (dd, *J* = 7.1 Hz, *J* = 0.5 Hz, 1H, 4'-H), 6.87 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 0.5 Hz, 1H, 6'-H), 7.18 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H, 5'-H). — MS: *m/z* = 192 (10%, M⁺), 174 (20%, M – H₂O), 150 (20%, M – CH₂CO), 135 (100%, 150 – CH₃).

C₁₁H₁₂O₃ (192.2) Ber. C 68.74 H 6.29 Gef. C 68.62 H 6.32

Einstufiger Aufbau des Diketons 2 unter Verwendung von doppelt deprotoniertem Aceton **14**: 6.0 g (23.3 mmol) **17** werden, wie zuvor für **12a** beschrieben, bei –20°C mit **14** in Ether umgesetzt. Wegen der guten Wasserlöslichkeit amphoterer Intermediate wie **6d** wird hier das Reaktionsgemisch nach Neutralisation mit 15 ml Eisessig zur Aufarbeitung abgesaugt. Der Niederschlag wird erschöpfend mit Ether digeriert, während die Extrakte sukzessiv über eine gekühlte Kieselgelsäule mit Ether als Laufmittel filtriert werden. Erneute Säulenchromatographie (SiO₂, Ether) und Kristallisation aus Ether/Petrolether ergibt 1.09 g (24%) Diketon **2** vom Schmp. 124–125°C, spektroskopisch und chromatographisch identisch mit dem oben beschriebenen Produkt.

¹) S. Mitteilung: G. Bringmann und S. Schneider, Liebigs Ann. Chem. **1985**, 765.

²) T. R. Govindachari und P. C. Parthasarathy, Tetrahedron **27**, 1013 (1971).

³) S. C. Sharma, Y. N. Shukla und J. S. Tandon, Phytochemistry **14**, 578 (1975).

⁴) E. Gilg in Die natürlichen Pflanzenfamilien (Edit. A. Engler und K. Prantl), Bd. 3, S. 274, Verlag W. Engelmann, Leipzig 1895.

⁵) M. Shamma in The Isoquinoline Alkaloids, S. 501, Academic Press, New York 1972.

⁶) T. R. Govindachari und P. C. Parthasarathy, Heterocycles **7**, 661 (1977).

⁷) R. B. Woodward, Angew. Chem. **68**, 13 (1956); D. R. Dalton in The Alkaloids – a Biogenetic Approach, Marcel Dekker, New York 1979.

⁸) P. J. Wittek, Dissertation, Vanderbilt Univ. 1975.

⁹) T. M. Harris, A. D. Webb, C. M. Harris, P. J. Wittek und T. P. Murray, J. Am. Chem. Soc. **98**, 6065 (1976).

¹⁰) G. Bringmann, Angew. Chem. **94**, 205 (1982); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **21**, 200 (1982).

¹¹) G. Bringmann, Tetrahedron Lett. **23**, 2009 (1982).

¹²) A. J. Birch, P. Fitton, D. C. C. Smith, D. E. Steers und A. R. Stelfox, J. Chem. Soc. **1963**, 2209.

- ¹³⁾ Nach vorläufiger Publikation unserer Ergebnisse¹⁰⁾ und nach Einreichung dieses Manuskriptes wurde über die ozonolytische Freisetzung eines β -Polyketons berichtet, ohne daß jedoch Cyclisierungsreaktionen aufgeklärt wurden: *C. L. Kirkemo und J. D. White*, *J. Org. Chem.* **50**, 1316 (1985).
- ¹⁴⁾ Als Zwischenstufen der reduktiven Cyclisierung von β -Polycarbonylverbindungen werden bei der Biosynthese anderer Polyketid-Naturstoffe auch Intermediate mit Hydroxyfunktionen und olefinischer Doppelbindung diskutiert: *P. Dimroth, H. Walter und F. Lynen*, *Eur. J. Biochem.* **13**, 98 (1970).
- ¹⁵⁾ *C. A. Brown*, *J. Org. Chem.* **39**, 1324 (1974).
- ¹⁶⁾ *J. S. Hubbard und T. M. Harris*, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 2110 (1980).
- ¹⁷⁾ *J. Klein*, *Tetrahedron* **39**, 2733 (1983); *J. Klein und A. Medlick*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 275.
- ¹⁸⁾ *C. H. Heathcock, J. E. Ellis und R. A. Badger*, *J. Heterocycl. Chem.* **6**, 139 (1969).

[39/85]