

49. Synthesen des Analgetikums 2-[1-(*m*-Methoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-yl]-*N,N*-dimethyl-äthylamin

von Hans Bruderer und Karl Bernauer

Pharmazeutische Forschungsabteilung der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG*, CH-4002 Basel

Herrn Professor Dr. *A. Hürlimann* zum 60. Geburtstag gewidmet

(12. I. 83)

Syntheses of the Analgesic 2-[1-(*m*-Methoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-yl]-*N,N*-dimethyl-ethylamine

Summary

Three principal routes to 2-[1-(*m*-methoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-yl]-*N,N*-dimethyl-ethylamine (**13**), a compound with interesting analgesic properties, are described. In the first, derivatives of [1-(*m*-methoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-yl]acetic acid (**10**) (alternatively the ethyl ester **29**, the dimethylamide **32** or the nitrile **34**) serve as crucial intermediates. All three can be synthesized from 2-(*m*-methoxyphenyl)cyclohexanone (**1**) by sequences comprising successively *C*-alkylation (**1** → **2**, **4**, **5**; *Scheme 1*), reduction of the ketone carbonyl group (**2** → **6**; **4** → **18**; **5** → **19**; *Scheme 1* and 2) and elimination (**16** → **29**; **18** → **32**; **19** → **34**; *Scheme 2*). The relative configuration of the cyclohexanols **16**, **18**, **19** and of a series of related compounds is established by chemical correlation with the lactone **30** the structure of which follows from ¹H-NMR. data (*Scheme 2*). The second route creates the intermediates **29** and **32** by ester- or amide-enolate-Claisen-type-rearrangement reactions starting from 3-(*m*-methoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-ol (**39**; *Scheme 3*). Compounds **29**, **32** and **34** are transformed into the target molecule **13** by standard reactions. A *Hofmann* elimination of the quaternary ammonium fluoride **50** (X = F), derived from the known *cis*-perhydroindoline **48**, is the essential step in the third approach to **13** (*Scheme 4*).

Aus einer grösseren Reihe von am Sechsring aryl-substituierten Cyclohexenalkylaminen, die wir als potentielle Analgetika synthetisiert haben, hat sich 2-[1-(*m*-Methoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-yl]-*N,N*-dimethyl-äthylamin **13** als die Verbindung mit dem interessantesten Wirkungsprofil erwiesen.

Nachstehend beschreiben wir Untersuchungen zur Synthese von **13**¹⁾, a) ausgehend von 2-(*m*-Methoxyphenyl)cyclohexanon (**1**) [1] mit den wesentlichen

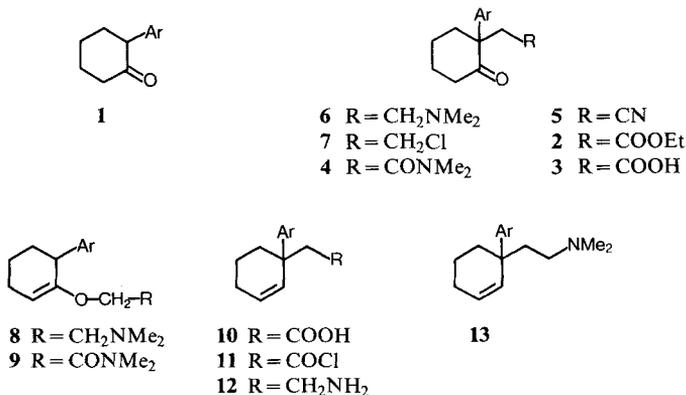
¹⁾ Über die Pharmakologie von **13** und verwandten Verbindungen und die Synthesen der letzteren wird an anderer Stelle berichtet werden.

Schritten *C*-Alkylierung, Reduktion und Eliminierung, b) ausgehend von 3-(*m*-Methoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-ol (39) unter Zuhilfenahme einer Umlagerungsreaktion vom *Claisen*-Typ und c) aus 3a-(*m*-Methoxyphenyl)-1-methyl-*cis*-perhydroindolin (48) durch Quaternisierung und anschließende *Hofmann*-Eliminierung.

1. Synthesen ausgehend vom Cyclohexanon 1. – 1.1. *C*-Alkylierung (Schema 1). Die im Hinblick auf die Zielstruktur 13 naheliegende Alkylierung von 1 mit 2-(Dimethylamino)äthylchlorid liefert (mit NaH in DMF oder NaNH₂ in flüssigem NH₃) das bekannte [2] [3] – von uns gewünschte – Produkt 6 nur zu ca. 20%. Hauptsächlich bildet sich der Enoläther 8. Analoges gilt für die Umsetzung von 1 mit 1-Brom-2-chloräthan zu 7. Mit *N,N*-Dimethylchloracetamid (NaH in DMF) werden aus 1 das *C*-Alkylierungsprodukt 4 und der Enoläther 9 im Verhältnis 3:7 gebildet, sodass auch diese Variante für präparative Zwecke ausscheidet²⁾. Befriedigend hingegen verläuft die bereits bekannte [6] Alkylierung von 1 mit Bromessigsäure-äthylester zu 2 (NaNH₂, flüssiger NH₃, 70% Ausbeute) und die von uns früher beschriebene [7] Alkylierung von 1 mit Chloracetonitril zu 5 (50,5%).

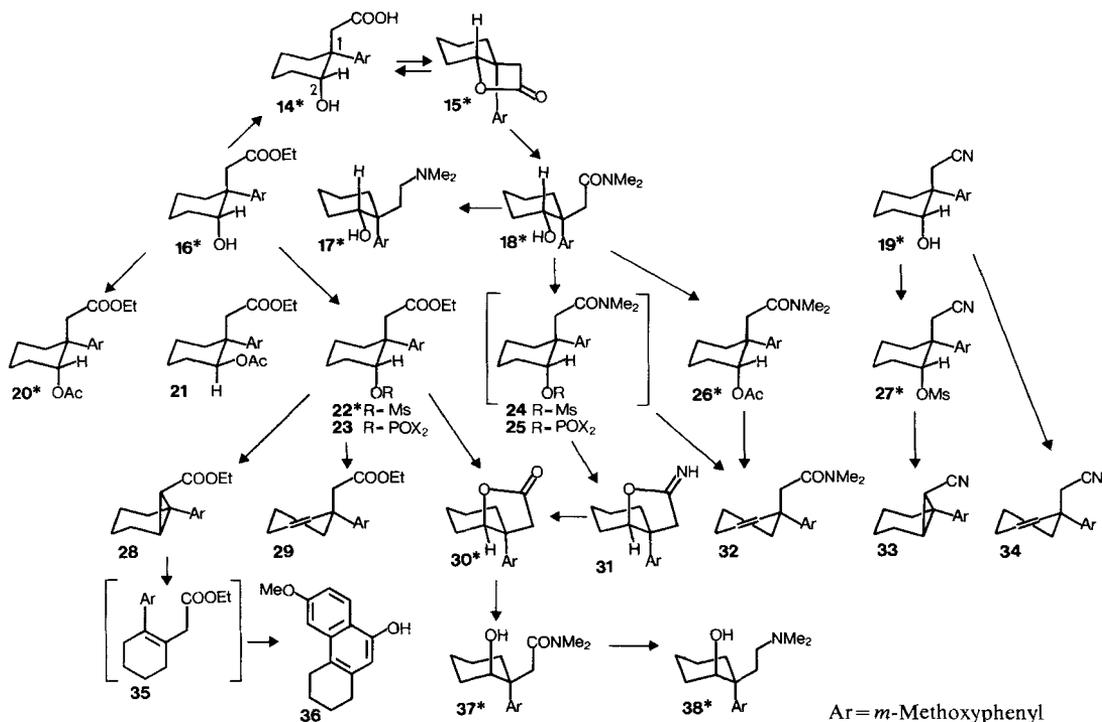
1.2. *Reduktion der Ketone. Untersuchungen zur Konfiguration und Konformation der gebildeten Alkohole* (Schema 2). Aus der Ketosäure 3, dem Ketoamid 4 und dem Ketonitril 5 entstehen bei der Reduktion mit Natriumborhydrid in Äthanol die 2-Hydroxy-cyclohexanessigsäure 14 bzw. deren Derivate 18 und 19. Aus dem Ketoester 2 bildet sich bei katalytischer Hydrierung der Hydroxyester 16³⁾. In diesen Verbindungen sind die OH- und die CH₂R-Gruppe zueinander *trans*-

Schema 1



Ar = *m*-Methoxyphenyl

- 2) Versuche zur Alkylierung des (konjugierten) Trimethylsilylenol-äthers aus 1 mit ClCH₂CN/LiNH₂/flüssigem NH₃ [4] lieferten im besten Fall (1:1)-Gemische von 5 und 1. Auch Alkylierungsversuche mit dem Allylanion [5] aus 1-(*m*-Methoxyphenyl)cyclohexen führten nur zu – für praktische Zwecke – unbrauchbaren Gemischen.
- 3) Die NaBH₄-Reduktion des Esters 2 liefert ein Produktengemisch.

Schema 2^{a)}

a) Die Konformationen der mit * bezeichneten Verbindungen sind durch ¹H-NMR. gesichert.

ständig⁴⁾. Die Zuordnung der Konfigurationen beruht letztlich auf Korrelationen mit dem Lacton **30** (s. unten), die in *Schema 2* zusammengestellt sind.

In **30**, das, wie in *Kap. 1.3* näher ausgeführt wird, über *S_N*-artige Ringschlussreaktionen mit dem Hydroxyester **16** und dem Hydroxyamid **18** verknüpft ist, ist das Proton an C(2) gemäss ¹H-NMR. in äquatorialer Stellung; hieraus folgt zwingend die *cis*-Lactonstruktur. Einem stereoisomeren Lacton mit axialem Proton an C(2) ist dann ebenfalls zwingend die *trans*-Struktur **15** zuzuordnen.

Verbindung **15** entsteht aus der Hydroxysäure **14** unter Einwirkung verdünnter Säure und wird durch wässrig-methanolische NaOH-Lösung wieder in **14** zurückverwandelt. Lactonöffnung, vor allem aber Lactonringschluss können unter den genannten Bedingungen nicht mit einer Inversion an C(2) verbunden sein, woraus sich für **14**, **16** und **18** die angegebene relative Konfiguration ergibt.

4) Solche Verbindungen werden in der vorliegenden Arbeit *trans*-Verbindungen genannt, um für die Alkohole bzw. ihre *O*-Derivate einerseits und die Lactone **15**, **30** und den cyclischen Iminoäther **31** (s. *Kap. 1.3*) andererseits eine einheitliche Bezeichnungweise zu haben. Zur Vereinfachung der Diskussion werden letztere im *Allgemeinen Teil* wie **14** numeriert (systematische Namen im *Exper. Teil*).

Das Hydroxyamid **18** ist ein zweites Mal in die Korrelation einbezogen, da es durch Aminolyse mit Dimethylamin aus dem Lacton **15** gebildet wird.

Die relative Konfiguration des Hydroxyesters **16** folgt auch daraus, dass sein Methansulfonsäureester **22** mit Natrium-*t*-pentylat/DMSO in den bicyclischen Ester **28** übergeht. Beiläufig sei noch erwähnt, dass **28** durch Polyphosphorsäure bei 50° in das Tetrahydrophenanthrenderivat **36** umgewandelt wird. Hierbei dürfte zuerst unter Öffnung des dreigliedrigen Ringes der Cyclohexenessigsäureester **35** entstehen, der dann seinerseits einer intramolekularen *Friedel-Crafts*-artigen Ringschlussreaktion zu **36** unterliegt.

Analog liefert das Hydroxynitril **19** über seinen Methansulfonsäureester **27** das bicyclische Nitril **33**, womit auch seine Konfiguration sichergestellt ist.

1.3. *Eliminierung (Schema 2)*. Eliminierungsreaktionen ausgehend vom Aminoalkohol **17** (Acetatpyrolyse, Dehydratisierung unter Säurekatalyse oder mit Phosphoroxchlorid/Pyridin u. a. m.) führten zu wenig versprechenden Ergebnissen.

Bei Eliminierungsversuchen mit den 2-Hydroxycyclohexanessigsäurederivaten **16**, **18** und **19** und ihren Abkömmlingen waren andererseits *a priori* Cyclisierungen als mögliche Konkurrenzreaktionen in Betracht zu ziehen, von denen die Bildung von Bicyclo[4.1.0]heptanderivaten aus Methansulfonsäureestern (**22** → **28**; **27** → **33**) unter der Einwirkung von Natrium-*t*-pentylat oben schon besprochen worden ist.

Bemerkenswerterweise kann mit schwächeren nukleophilen Basen in dipolaraprotischen Lösungsmitteln Eliminierung erzielt werden; daneben findet auch Lactonisierung statt. Ausgehend von **22** ist mit CH₃COOK in HMPT (= Hexamethylphosphorsäuretriamid) oder mit CH₃COO(NBu₄) in Diäthylketon (beide-mal 16 Std. bei 100°) das Olefin **29** Hauptprodukt (ca. 65%), in DMF (= Dimethylformamid) mit CH₃COOK hingegen das Lacton **30**. Die Lactonisierung ist als intramolekulare nukleophile Substitution mit COOEt als Nukleophil zu verstehen. Auch mit überschüssigem Triäthylamin in HMPT bei 100° entsteht aus **22** neben viel Lacton **30** das Olefin **29**. Der Mechanismus der Olefinbildung aus **22** ist unklar. Da ohne Base in HMPT bei 100° inert 16 Std. **29** nicht gebildet wird, spielt eine E₁-Reaktion jedenfalls keine Rolle. Die Acetoxyverbindung **21**, die als Intermediärprodukt eine Rolle spielen könnte, liess sich nicht nachweisen.

Der Acetoxyester **20**, unter Standardbedingungen aus **16** erhältlich, lässt sich durch Thermolyse bei Temperaturen bis zu 250° nicht in das Olefin **29** umwandeln. Das analoge Acetoxyamid **26** liefert hingegen unter vergleichbaren Bedingungen das Olefin **32** in Ausbeuten bis zu ca. 50%.

Auch die gängige Dehydratisierungsmethode mit POCl₃/Pyridin wurde mit den Alkoholen **16**, **18** und **19** versucht. Aus **16** erhielt man dabei nebeneinander die Verbindungen **29** und **30**, wobei die Bildung des Lactons **30** über ein dem Methansulfonsäureester **22** analoges Phosphorsäurederivat des Typs **23** wiederum nach Art einer internen nukleophilen Substitution ablaufen muss. Das Hydroxyamid **18** verhält sich ähnlich wie **16**. Neben wenig Olefin **32** erhält man als Hauptprodukt primär (über **25**) den cyclischen Iminoäther **31**. Die Dimethylamidgruppe ist also der Estergruppe – wie zu erwarten – als internes Nukleophil überlegen, was sich auch darin zeigt, dass die Transformation **18** → **24** → **31** mit Mesylchlorid/Pyridin schon bei Raumtemperatur vonstatten geht⁵⁾. Überraschend ist der Verlust beider

⁵⁾ Die Ringschlussreaktion ist in diesem Falle S_N2-artig.

Die *Claisen*-Reaktion wurde eingehend in den zwei folgenden Varianten⁸⁾ untersucht.

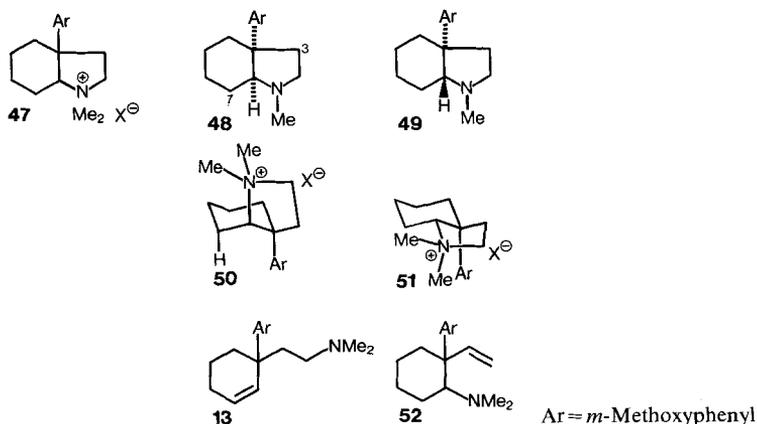
2.1. *Ester-enolat-Claisen-Reaktion*. In der günstigsten Ausführungsform wird das Ausgangsmaterial **39** in Anwesenheit einer katalytischen Menge von Propionsäure mit einem Überschuss an Orthoessigsäuretriäthylester bei 140° zur Reaktion gebracht, wobei der bei der intermediären Bildung von **40** freigesetzte Alkohol abdestilliert wird. Der gewünschte Cyclohexenessäureester **29** entsteht nach gaschromatographischer Analyse aber nur zu ca. 40%. Daneben findet man **39** (ca. 10%) sowie Verätherungs- und Dehydratisierungsprodukte (GC./MS.).

2.2. *Amid-enolat-Claisen-Reaktion*. Durch Umsetzung von **39** mit *N,N*-Dimethylacetamid-dimethylacetal [14] [15], d.h. *via* **41**, wird das *Claisen*-Produkt **32** in 73% Ausbeute erhalten. Die Reaktion wird zweckmässigerweise in Toluol bei 120° unter Abdestillieren des gebildeten Methanols ausgeführt. Als Nebenprodukt entsteht vor allem der **39** entsprechende Enol-methyläther.

Es ist erwähnenswert, dass die analoge Umsetzung des Allylkohols **45** zu dem zu **32** isomeren *Claisen*-Produkt **46** führt.

3. **Synthese aus 3a-(*m*-Methoxyphenyl)-1-methyl-*cis*-perhydroindolin (48; Schema 4).** – Da die Zielverbindung **13** eine C, C-Doppelbindung in δ, ϵ -Stellung zu einer Dimethylaminogruppe besitzt, kommt für sie auch eine Synthese über ein bicyclisches Ammoniumion des Typs **47** mit einer *Hofmann*-Eliminierung als letztem Schritt in Betracht. Von den beiden Stereoisomeren von **47** erfüllt dasjenige mit *cis*-Struktur **50** in der angegebenen Konformation ideal die sterischen Voraussetzungen für eine *anti*-Eliminierung: Das abzuspaltende Proton und die Abgangsgruppe sind *trans*-diaxial angeordnet. Diese Konformation – mit axialem Aryl – entspricht übrigens der des in *Kap. 1* beschriebenen Lactons **30** (Schema 2). Für das **50** entsprechende tertiäre Amin **48** haben *Langlois et al.* [6] eine ergiebige Synthese aus **3** beschrieben⁹⁾.

Schema 4



⁸⁾ Vorversuche nach dem von *Ireland* [13] beschriebenen Procedure, d.h. *via* **42**, verliefen nicht ermutigend.

⁹⁾ Diese Autoren haben für **48** eine Konformation mit äquatorialem Aryl ermittelt, für die entsprechende *N*-Benzylverbindung eine solche mit axialem Aryl.

Die *Hofmann*-Reaktion mit dem auf übliche Weise aus **48** hergestellten Ammoniumhydroxid **50** ($X=OH$) unter herkömmlichen Bedingungen, d. h. Thermolyse, liefert jedoch enttäuschende Resultate: Man fasst in mässiger Ausbeute ein Gemisch der tertiären Basen **13**, **48** und **52** im Verhältnis von 73:23:4 (GC.-Flächenprozent). Versuche, die Eliminierungsreaktion in einem Lösungsmittel durchzuführen, liefern noch schlechtere Ergebnisse. Der hohe Anteil an Demethylierungsprodukt **48** im Gemisch weist darauf hin, dass im vorliegenden Fall das OH^- -Ion nicht nur als Base, sondern auch als Nukleophil wirkt. Aus diesem Grund setzten wir statt des quaternären Ammoniumhydroxids das entsprechende Fluorid **50** ($X=F$) in die Thermolyse ein und dies mit durchschlagendem Erfolg¹⁰): Die Ausbeute an gewünschter tertiärer Base **13** ist mit dieser Methodik nahezu quantitativ. Neben **13** werden nur 2% der isomeren Base **52** gebildet, die sich chromatographisch oder beim Umkristallisieren des Hydrochlorids abtrennen lässt.

Bei dem aus **49** [6] zugänglichen *trans*-Methoffluorid **51** ($X=F$) ist eine anti-periplanare Anordnung der Abgangsgruppe und eines der 7-ständigen Protonen nicht möglich. Bei seiner Thermolyse erhält man ein Gemisch von Vinylverbindung **52** (70%) und von Desalkylierungsprodukt **49** (25%). Die bevorzugte Bildung von **52** dürfte wiederum auf eine *anti*-Eliminierung zurückzuführen sein. Der dihedrale Winkel $Me_2N^+-C(2)-C(3)-H$ beträgt ca. 160° .

Wir danken den Herren Prof. A. Fischli und Dr. R. Pfister [17] für ihre Beiträge zu dieser Arbeit, den Herren Dres. W. Arnold, L. Chopard, W. Vetter und Herrn Meister für Aufnahme und Interpretation der IR-, NMR- und Massenspektren sowie dem mikroanalytischen Laboratorium unserer Firma (Leitung: Dr. A. Dirscherl) für die Analysen. Die Gas-Chromatogramme und GC./MS.-Untersuchungen verdanken wir Dr. M. Vecchi und Herrn G. Oesterheld, die semipräparativen HPLC. Dr. R. Maurer.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Das Abdampfen der Lösungsmittel erfolgte nach Trocknen mit $MgSO_4$ im Wasserstrahlpumpenvakuum (i.V.) im Rotationsverdampfer (RV.) bei 25–50°/12 Torr. – Kristalline Substanzen wurden in der Regel bei 40° im Hochvakuum (i.HV.) getrocknet. Smp. mit einem Smp.-Apparat nach Dr. Tottoli (Büchi), nicht korrigiert. Säulenchromatographie an Kieselgel Merck der Korngrösse 0,06–0,2 mm oder an Aluminiumoxid Camag neutral, Aktivität II. – Analytische Dünnschichtchromatographie (DC.) auf Merck-Fertigplatten, Kieselgel 60 F_{254} oder Aluminiumoxid 60 F_{254} (Typ E). – Gas-Chromatographie (GC.): Gehaltsangaben in Flächen-%. – IR.-Spektren: Festsubstanzen in KBr, Öle als Film, Angaben in cm^{-1} . – 1H -NMR.-Spektren: Chemische Verschiebungen in ppm relativ zu TMS als internem Standard (= 0 ppm); s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, qa = Quadruplett und m = Multiplett, $br.$ = breit; Kopplungskonstanten J in Hz. – Massenspektren (MS.): es werden nur die signifikanten Signale berücksichtigt, Angabe in Massenzahlen (m/z); in Klammern relative Intensitäten in % bezogen auf das Basis-Signal (= 100%) und gegebenenfalls Zuordnungen. – Abkürzungen: RT. = Raumtemperatur, HMPT = Hexamethylphosphorsäuretriamid.

1. *Herstellung von 2-[1-(*m*-Methoxyphenyl)-2-oxocyclohexyl]-N,N-dimethylacetamid (4).* Zu einer Lösung von 83,7 g (0,32 mol) **3** in 400 ml Toluol werden innert 15 Min. 100,4 g (0,84 mol) Thionylchlorid getropft. Darauf wird 1 Std. unter Rückfluss erhitzt und das nach Abdestillieren der leichtflüchtigen Anteile i.V. bei 50° zurückbleibende rohe Acylchlorid (84,5 g; 94%) wird in 400 ml Äther gelöst und zu einer auf –50° abgekühlten Lösung von 200 ml Dimethylamin (frisch kondensiert) in

¹⁰) Hesse & Schmid [16] haben den Einfluss des Gegenions auf die thermische Ternisierung von quaternären Alkaloid-Derivaten in der Ionenquelle des Massenspektrometers untersucht.

400 ml Äther so getropft, dass die Temp. -40° nicht übersteigt. Dann wird 1 Std. bei RT. weitergerührt, die ätherische Phase nacheinander mit 500 ml H_2O , 500 ml 1N HCl (eiskalt), 250 ml H_2O , 50 ml $NaHCO_3$ -Lösung und 250 ml H_2O extrahiert und eingedampft: 86,9 g (98%) **4**, gelbes Öl (Reinheit nach GC. 99,1%). – IR.: 2836, 1707, 1652, 1605, 1582, 1490, 1288, 1259, 1171, 1047, 874, 786, 706. – 1H -NMR. (80 MHz, $CDCl_3$): 6,72–7,44 (*m*, 4 arom. H); 3,81 (*s*, CH_3O); 2,68, 2,82 (2 *s*, $(CH_3)_2N$); 2,77 (*ca. d.*, CH_2CON); 1,58–2,60 (*m*, $(CH_2)_4$). – MS.: 289 (21, M^+), 232 (22), 121 (18), 87 (100), 72 (86).

$C_{17}H_{23}NO_3$ (289,38) Ber. C 70,6 H 8,0 N 4,8% Gef. C 70,4 H 8,3 N 4,9%

2. Herstellung von [1-(*m*-Methoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-yl]essigsäure (**10**). Eine Lösung von 1,0 g (3,6 mmol) **29** in 5 ml CH_3OH wird mit einer Lösung von 1 g (17,8 mmol) KOH in 1 ml H_2O versetzt, 30 Min. unter Rückfluss erhitzt und dann eingedampft. Der Rückstand wird mit H_2O versetzt und 2mal mit je 50 ml Äther ausgeschüttelt. Die wässr. Phase wird mit 3N HCl angesäuert und **10** in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wird mit 50 ml H_2O gewaschen und i.V. eingedampft. Die erhaltenen Kristalle werden aus Äther umgelöst: 0,8 g (90%) **10**, farblose Kristalle, Smp. $58-60^{\circ}$. – IR.: 2844, 2756, 2666, 1702, 1611, 1584, 1488, 1292, 1263, 1227, 1184, 1051, 938, 876, 786, 705. – 1H -NMR. (60 MHz, $CDCl_3$): 8,28 (*s*, HO); 6,58–7,4 (*m*, 4 arom. H); 5,85–6,15 (*m*, $CH=CH$); 3,77 (*s*, CH_3O); 2,75 (*s*, CH_2COOH); 1,2–2,2 (*m*, $(CH_2)_3$). – MS.: 246 (27, M^+), 187 (100), 186 (57), 121 (59), 91 (16), 79 (34).

$C_{15}H_{18}O_3$ (246,31) Ber. C 73,1 H 7,4% Gef. C 73,1 H 7,4%

3. Herstellung von 2-[1-(*m*-Methoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-yl]äthylaminhydrobromid (**12**·HBr). Eine Lösung von 11,3 g (0,042 mol) rohem **34** in 100 ml abs. THF wird bei RT. unter N_2 und unter Rühren zu einer Dispersion aus 3,8 g (0,1 mol) $LiAlH_4$ in 100 ml abs. THF so getropft, dass die Temp. 30° nicht übersteigt. Man rührt über Nacht bei RT. weiter und versetzt dann tropfenweise zuerst mit 10 ml Äthanol, dann mit 20 ml THF/ H_2O 1:1. Nach Zugabe von 100 ml CH_2Cl_2 und 10 g K_2CO_3 (wasserfrei) wird genutscht, mit CH_2Cl_2 nachgewaschen und eingedampft. Das erhaltene Öl wird mit 50 ml 1N HCl versetzt und 2mal mit je 100 ml Äther extrahiert. Die wässr. Phase wird durch Zugabe von konz. Ammoniak unter Eiskühlung alkalisch gestellt und 2mal mit je 100 ml Äther extrahiert. Die org. Phase wird mit 50 ml H_2O gewaschen und eingedampft: 8,6 g **12**, gelbes Öl, das auf übliche Art in das Hydrobromid übergeführt wird. Nach Umkristallisation aus CH_3OH/CH_3COOEt resultieren 10,1 g (77%) **12**·HBr; farblose Kristalle vom Smp. $166-168^{\circ}$.

$C_{15}H_{21}NO \cdot HBr$ Ber. C 57,7 H 7,1 N 4,5 Br 25,6%
(312,25) Gef. „ 57,8 „ 7,0 „ 4,4 „ 25,8%

Die aus dem Hydrobromid bereitete Base **12** ist ein nach GC. einheitliches farbloses Öl. – IR.: 2853, 2814, 2762, 1646, 1598, 1583, 1486, 1260, 1155, 1045, 859, 784, 697. – 1H -NMR. (60 MHz, $CDCl_3$): 6,58–7,4 (*m*, 4 arom. H); 5,87 (*ca. s.*, $CH=CH$); 3,79 (*s*, CH_3O); 2,35–2,8 (*m*, CH_2N); 1,2–2,2 (*m*, 4 CH_2); 0,98 (*s.*, H_2N). – MS.: 231 (12, M^+), 188 (100), 121 (45), 79 (22), 30 (327).

4. Herstellung von 2-[1-(*m*-Methoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-yl]-*N,N*-dimethyl-äthylamin (**13**). a) Aus **12**: Es werden 5 g (0,022 mol) **12** mit 5,5 ml (0,11 mol) 90proz. Ameisensäure und 4,3 ml (0,047 mol) 35proz. wässr. Formaldehydlösung versetzt und über Nacht bei 100° gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit 50 ml 3N NH_3 versetzt und 2mal mit je 100 ml Äther extrahiert. Die Ätherlösung wird 2mal mit je 20 ml H_2O gewaschen und i.V. eingedampft. Das erhaltene Öl wird an der 20fachen Menge Aluminiumoxid mit Toluol chromatographiert. Die gemäss DC. einheitlichen Eluate werden zusammen eingedampft und der Rückstand i.HV. destilliert: 4,1 g (73%) **13**, farbloses Öl, Sdp. $102-103^{\circ}/0,1$ Torr, nach GC. einheitlich. – IR.: 2832, 2815, 2792, 2763, 1600, 1581, 1484, 1289, 1247, 1171, 1048, 853, 777, 735, 705. – 1H -NMR. (270 MHz, $(D_6)DMSO$): 6,7–7,3 (3 *m*, 4 arom. H); 5,75–5,96 (*m*, $CH=CH$); 3,79 (*s*, CH_3O); 1,28–2,22 (*m*, 3 CH_2); 2,15 (*s*, $(CH_3)_2N$). – MS.: 259 (7, M^+), 188 (27), 58 (100).

$C_{17}H_{25}NO$ (259,4) Ber. C 78,7 H 9,7 N 5,4% Gef. C 78,4 H 9,8 N 5,4%

Das auf übliche Weise bereitete **13**·HCl wird aus Essigester unter Zusatz von wenig Äthanol kristallisiert: Smp. $161-162^{\circ}$.

$C_{17}H_{25}NO \cdot HCl$ (295,85) Ber. C 69,0 H 8,9 N 4,7% Gef. C 68,9 H 9,1 N 4,8%

b) *Aus 32*: Eine Lösung von 38,4 g (0,12 mol) **32** in 400 ml abs. THF wird bei RT. unter Ar und unter Rühren zu einer Dispersion von 10,0 g (0,26 mol) LiAlH_4 in 100 ml THF so getropft, dass die Temp. 30° nicht übersteigt. Man rührt über Nacht bei 70° weiter, kühlt dann auf RT. ab und versetzt tropfenweise mit 50 ml Äthanol und dann mit THF/H₂O 1:1, bis eine weitere Zugabe keine exotherme Reaktion mehr hervorruft. Das Gemisch wird mit 50 g K_2CO_3 versetzt, genutscht und das Nutschgut mit CH_2Cl_2 nachgewaschen. Das nach Einengen des Filtrats erhaltene braune Öl wird mit 200 ml eiskalter 1N HCl versetzt und 2mal mit je 500 ml Äther extrahiert. Die wässr. Phase wird unter Eiskühlung mit 100 ml 3N NaOH alkalisch gestellt und 2mal mit je 500 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Der Extrakt wird 2mal mit je 50 ml NaCl-Lösung gewaschen und eingedampft. Das erhaltene Öl (35,5 g) wird mit 1,5 Liter Toluol über die 10fache Menge Aluminiumoxid filtriert. Nach Eindampfen resultieren 28,4 g (78%) **13** als nach GC. einheitliches farbloses Öl, das in das Hydrochlorid $13 \cdot \text{HCl}$ übergeführt wird: 27,2 g (77%) farblose Kristalle, Smp. 161–162°.

5. *Herstellung von [2a(a)-Hydroxy-1-(m-methoxyphenyl)-1β(a)-cyclohexyl]essigsäure (14)*. a) *Aus 16*. Es werden 20,0 g (68,4 mmol) **16** bei RT. mit einer Lösung von 5,75 g (102,5 mmol) KOH in 200 ml 50proz. Äthanol 2 Std. gerührt. Nach dem Eindampfen i.V. wird der Rückstand mit 100 ml H₂O versetzt und nach Ansäuern mit 1N HCl (pH 5,0) 2mal mit je 200 ml Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wird mit H₂O gewaschen und eingedampft: farbloses Öl (17,4 g; 96%). Nach Kristallisation aus 100 ml Isopropyläther resultieren 15,2 g (84%) **14**, farblose Kristalle, Smp. 112–113°. – IR.: 3186, 2840, 2728, 2614, 2550, 1693, 1674, 1611, 1585, 1494, 1289, 1246, 1193, 1172, 1078, 1056, 1026, 877, 870, 794, 740, 696. – ¹H-NMR. (60 MHz, CDCl_3): 6,6–7,43 (m, 4 arom. H); 6,2 (br. s, HO); 3,9–4,1 (m, $\text{H}_{\text{aq}}\text{-C}(2)$); 3,79 (s, CH_3O); 2,90 und 2,53 (AB-System, $J=14$, CH_2CO_2); 1,3–2,3 (m, $(\text{CH}_2)_4$). – MS.: 264 (14, M^+), 246 (100), 218 (12), 175 (41), 174 (34), 161 (28), 148 (70), 134 (50), 121 (32), 91 (18).

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (264,32) Ber. C 68,2 H 7,6% Gef. C 67,8 H 7,4%

b) *Aus 15*: Es werden 0,5 g (2 mmol) **15** 2 Std. bei RT. mit einem Gemisch von 3,5 ml 1N NaOH und 3,5 ml CH_3OH gerührt. Nach dem Eindampfen i.V. bei 30° wird der Rückstand mit 20 ml H₂O und 4,5 ml eiskaltem 1N HCl versetzt und 2mal mit je 100 ml Äther extrahiert. Die org. Phase wird 2mal mit je 20 ml H₂O gewaschen und eingedampft. Der Rückstand wird mit Isopropyläther versetzt: 0,41 g (99%) **14**, farblose Kristalle, Smp. und Misch-Smp. mit einer nach a) erhaltenen Probe 112–113°.

6. *Herstellung von 3a-(m-Methoxyphenyl)-trans-perhydrobenzofuran-2-on (15)*. Eine Lösung von 4,2 g (15,9 mmol) **14** in 50 ml Pyridin wird mit 3,2 ml (5,4 g, 35 mmol) POCl_3 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Eindampfen i.V. bei 50° wird das Gemisch auf Eis/H₂O gegossen und 2mal mit je 100 ml Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wird mit 50 ml 1N HCl und H₂O gewaschen und eingedampft. Das erhaltene Öl (3,2 g) wird an der 30fachen Menge Kieselgel mit Essigester/Hexan 1:4 chromatographiert: 2,9 g (74%) **15**, farbloses Öl, Sdp. ca. 180°/0,05 Torr (Reinheit nach GC. 99,7%). – IR.: 2840, 1790, 1609, 1582, 1494, 1292, 1194, 1153, 1037, 880, 786, 732, 704. – ¹H-NMR. (80 MHz, CDCl_3): 6,65–7,38 (m, 4 arom. H); 4,32 (qa, ¹J ≈ 11, ²J ≈ 5, $\text{H}_{\text{ax}}\text{-C}(7a)$); 3,76 (s, CH_3O); 2,66, 2,39 (2 d, ¹J ≈ 23, ²J = 17, CH_2CO_2); 1,1–1,7 (m, $(\text{CH}_2)_4$). – MS.: 246 (88, M^+), 218 (11), 190 (20), 175 (55), 174 (44), 148 (100), 134 (59), 121 (36), 91 (28).

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (246,31) Ber. C 73,1 H 7,4% Gef. C 73,1 H 7,2%

7. *Herstellung von [2a(a)-Hydroxy-1-(m-methoxyphenyl)-1β(a)-cyclohexyl]essigsäureäthylester (16)*. Eine Lösung von 20 g (0,065 mol) **2** [6] in 200 ml Äthanol wird mit 2,0 g PtO_2 bei 50° und 50 bar H₂ hydriert. Nach Filtration und Eindampfen resultieren 19,5 g (ca. 100%) **16** als hellgelbes Öl (Reinheit nach GC. 93%). – IR.: 3500, 2836, 1730, 1251, 1680, 1584, 1492, 1294, 1184, 1054, 884, 784, 703. – ¹H-NMR. (80 MHz, CDCl_3): 6,62–7,44 (m, 4 arom. H); 3,9–4,2 (m, $\text{H}_{\text{aq}}\text{-C}(2)$); 3,85 (qa, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 2,84, 2,54 (AB-System, CH_2CO_2); ca. 2,7 (s, HO); 1,3–2,3 (m, $(\text{CH}_2)_4$); 0,96 (t, $\text{C}\text{H}_3\text{CH}_2\text{O}$). – MS.: 292 (55, M^+), 264 (40), 246 (58), 229 (17), 218 (22), 208 (25), 204 (31), 175 (58), 161 (52), 148 (100), 135 (56), 134 (62), 121 (69), 43 (75).

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4$ (292,4) Ber. C 69,8 H 8,3% Gef. C 70,2 H 8,2%

Die Reduktion von **2** mit NaBH_4 in äthanolischer Lösung bei RT. (3 Std.) liefert ein Gemisch, bestehend aus **16**, einem Diol (Esterreduktion) und **15** im Verhältnis 63:24:6 (GC.), das chromatographisch (Kieselgel, Äther/Hexan 1:1) aufgetrennt werden kann.

8. *Herstellung von 2β(e)-[2-(Dimethylamino)äthyl]-2-(m-methoxyphenyl)-1α(e)-cyclohexanol (17)*. a) *Aus 6*: Zu einer Suspension von 2,82 g (0,074 mol) LiAlH₄ in 50 ml abs. THF wird unter Ar und Rühren eine Lösung von 8,2 g (0,029 mol) **6** [2] [3] in 50 ml abs. THF so getropft, dass die Temp. 40° nicht übersteigt. Dann wird über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 20 ml Äthanol und dann mit 50 ml THF/H₂O 1:1 tropfenweise versetzt. Nach Zugabe von 20 g K₂CO₃ wird genutscht, mit CH₂Cl₂ gewaschen und das Filtrat i.V. eingeeengt. Der Rückstand wird mit 50 ml H₂O versetzt und das Gemisch 2mal mit je 100 ml Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wird mit 10 ml H₂O gewaschen und i.V. eingedampft: 7,5 g (91%) **17**, schwach gelbes Öl. – IR.: 3380, 3088, 1607, 1581, 1488, 1290, 1260, 1250, 1185, 1169, 1081, 1051, 1043, 863, 787, 707. – ¹H-NMR. (270 MHz, CDCl₃): 8,1 (br., HO); 7,18–7,46 (m, 4 arom. H); 3,80 (s, CH₃O); 3,66 (d × d, ¹J = 15, ²J = 7, H_{ax}-C(2)); 2,17 (s, (CH₃)₂N); 1,0–2,14 (m, (CH₂)₄, CH₂CH₂N). – MS.: 277 (6, M⁺), 188 (16), 58 (100).

Das auf übliche Art bereitete **17** · HCl wird aus Essigester umkristallisiert, Smp. 155–157°.

C ₁₇ H ₂₇ NO ₂ · HCl (313,87)	Ber. C 65,1	H 9,0	N 4,5	Cl 11,3%
	Gef. „ 65,0	„ 8,9	„ 4,6	„ 11,4%

b) *Aus 18*: Wie unter a) beschrieben, werden 1,0 g (3,43 mmol) **18** mit 1,0 g LiAlH₄ in THF reduziert und aufgearbeitet. Es resultieren 0,7 g **17**, das nach IR. und NMR. dem unter a) beschriebenen Präparat entspricht.

9. *Herstellung von [2α(e)-Hydroxy-1-(m-methoxyphenyl)-1β(e)-cyclohexyl]-N,N-dimethylacetamid (18)*. a) *Aus 4*: Eine Lösung von 64,7 g (0,22 mol) **4** in 500 ml Äthanol wird portionenweise – innert ½ Std. – und unter Rühren mit insgesamt 8,5 g (0,22 mol) NaBH₄ versetzt, dann 1 Std. bei RT. und 1 Std. bei 40° weitergerührt. Nach dem Eindampfen i.V. wird mit 500 ml Eis/H₂O versetzt und 2mal mit je 250 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die org. Phase wird mit 50 ml NaCl-Lösung gewaschen und eingedampft. Das erhaltene gelbliche Öl (61,3 g; 94%) wird mit 200 ml Isopropyläther versetzt, kurz aufgeköcht und der ausgefallene Niederschlag nach dem Erkalten abgesaugt: 50,5 g **18**, farblose Kristalle, Smp. 76–77°. – IR.: 3150, 2832, 1613, 1582, 1494, 1294, 1246, 1230, 1167, 1093, 1053, 871, 786, 716. – ¹H-NMR. (60 MHz, CDCl₃): 6,65–7,53 (m, 4 arom. H); 5,40 (d, J = 1,5, HO); 3,90–4,27 (m, H_{ax}-C(2)); 3,82 (s, CH₃O); 2,90, 2,68, (AB-System, J = 9, CH₂CON); 2,82, 2,67 (2 s, (CH₃)₂N); 1,2–2,4 (m, (CH₂)₄). – MS.: 291 (11, M⁺), 220 (12), 207 (21), 205 (13), 121 (16), 87 (100), 72 (72).

C ₁₇ H ₂₅ NO ₃ (291,39)	Ber. C 70,1	H 8,6	N 4,8%	Gef. C 70,0	H 8,6	N 4,8%
--	-------------	-------	--------	-------------	-------	--------

b) *Aus 15*. Es werden 1,5 g (6 mmol) **15** 16 Std. bei 100° im Bombenrohr mit 40 ml frisch destilliertem Dimethylamin gerührt. Nach Abdestillieren des überschüssigen Dimethylamins wird der erhaltene ölige Rückstand an der 30fachen Menge Kieselgel chromatographiert. Die nach DC. einheitlichen Essigesterfraktionen werden zusammengefasst und eingedampft. Der Rückstand wird aus Isopropyläther umkristallisiert: 650 mg (37%) **18**, farblose Kristalle, Smp. und Misch-Smp. mit einer nach a) bereiteten Probe 75–76°.

10. *Herstellung von [2α(a)-Hydroxy-1-(m-methoxyphenyl)-1β(a)-cyclohexyl]acetoneitril (19)*. Unter Rühren und gelegentlichem Eiskühlen werden 24,3 g (0,1 mol) **5** [8] in 250 ml Äthanol portionenweise mit insgesamt 2,5 g (0,07 mol) NaBH₄ versetzt, sodass die Temp. 40° nicht überschreitet. Nach 1 Std. wird das Gemisch i.V. eingedampft, der Rückstand mit 50 ml Eis/H₂O versetzt und 2mal mit je 250 ml Äther extrahiert. Die org. Phase wird nacheinander mit 50 ml H₂O, 50 ml 1N HCl und 50 ml H₂O gewaschen und dann eingedampft; 24 g (98%) **19**, farbloses zähes Öl (Reinheit nach GC. 99,3%). – IR.: 3490, 2252, 1608, 1583, 1495, 1295, 1252, 1169, 1052, 1028, 888, 877, 785, 711. – ¹H-NMR. (60 MHz, CDCl₃): 6,68–7,47 (m, 4 arom. H); 3,9–4,2 (m, H_{ax}-C(2)); 3,80 (s, CH₃O); 2,91, 2,59 (AB-System, J = 17, CH₂CN); 1,3–2,1 (m, (CH₂)₄). – MS.: 245 (100, M⁺), 216 (18), 205 (10), 200 (22), 174 (95), 161 (58), 148 (80), 121 (71), 91 (29).

C ₁₅ H ₁₉ NO ₂ (245,32)	Ber. C 73,4	H 7,8	N 5,7%	Gef. C 73,1	H 7,9	N 5,7%
--	-------------	-------	--------	-------------	-------	--------

11. *Herstellung von [2α(a)-Acetoxy-1-(m-methoxyphenyl)-1β(a)-cyclohexyl]essigsäureäthylester (20)*. Es wird 1 g (3,42 mmol) **16** bei RT. mit 12 ml Acetanhydrid/Pyridin 5:1 1 Std. gerührt. Dann wird i.V. bei 50° eingedampft und das Produkt 2mal mit je 100 ml Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wird mit 1N HCl und H₂O gewaschen und i.V. eingedampft: farbloses Öl, Sdp. ca. 140°

0,05 Torr (Reinheit nach GC. 99%). – IR.: 2842, 1745, 1610, 1588, 1496, 1298, 1255, 1170, 1156, 1040, 878, 787, 704. – $^1\text{H-NMR}$. (80 MHz, CDCl_3): 6,65–7,35 (*m*, 4 arom. H); 5,2–5,4 (*m*, $^1J+^2J=9$, $\text{H}_{\text{aq}}-\text{C}(2)$); 3,87 (*qa*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 3,77 (*s*, CH_3O); 2,78, 2,48 (*AB*-System, $J=13$, CH_2CO_2); 1,4–2,4 (*m*, $(\text{CH}_2)_4$); 1,84 (*s*, CH_3CO); 1,0 (*t*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$). – MS.: 334 (83, M^+), 274 (31), 273 (40), 246 (50), 245 (85), 199 (46), 185 (71), 121 (52), 91 (68), 43 (100).

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_5$ (334,41) Ber. C 68,2 H 7,8% Gef. C 68,2 H 7,8%

Die Acetoxyverbindung **20** verändert sich bei 16stdg. Erhitzen auf 250° nicht (DC.); bei höheren Temp. tritt Zers. ein.

12. *Herstellung von [1-(*m*-Methoxyphenyl)-2a(a)-(mesyloxy)-1β(a)-cyclohexyl]essigsäureäthylester (22)*. Eine Lösung von 19,5 g (62 mmol) **16** in 200 ml CH_2Cl_2 (über Molekularsieb *Merck*, 4 Å, getrocknet) wird mit 9,4 g (93 mmol) Triäthylamin versetzt und auf 0° abgekühlt. Unter Rühren wird innert ca. 30 Min. eine Lösung von 7,8 g (0,068 mol) Methansulfonylchlorid in 40 ml CH_2Cl_2 so zugetropft, dass die Temp. 0° nicht übersteigt. Dann wird 1 Std. bei RT. weitergerührt und anschließend auf 200 ml Eis/ H_2O gegossen. Die wässr. Phase wird abgetrennt und nochmals mit 100 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die org. Phase wird 2mal mit je 50 ml H_2O gewaschen und i.V. eingedampft: 23 g rohes **22**, schwach gelbes Öl, das nach DC. wenig *cis*-Lacton **30** enthält. Zur Reinigung wird an der 20fachen Menge Kieselgel *60* (*Merck*; 0,04–0,063 mm) Blitz-chromatographiert. Die im DC. einheitlichen, mit Essigester/Hexan 1:3 erhaltenen Eluate werden zusammen eingedampft: 18,3 g (74%) **22**, gelbliches Öl. – IR.: 2888, 1735, 1609, 1588, 1497, 1354, 1299, 1257, 1183, 1124, 1034, 940, 912, 864, 800, 708. – $^1\text{H-NMR}$. (80 MHz, CDCl_3): 6,65–7,44 (*m*, 4 arom. H); 5,0–5,13 (*m*, $^1J+^2J\approx 6$, $\text{H}_{\text{aq}}-\text{C}(2)$); 3,89 (*qa*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 3,80 (*s*, CH_3O); 2,87, 2,64 (*AB*-System, $J=13$, CH_2CO_2); 2,29 (*s*, CH_3SO_3); 1,35–2,48 (*m*, $(\text{CH}_2)_2$); 0,90 (*t*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$). – MS.: 370 (70, M^+), 274 (32), 246 (66), 245 (60), 200 (65), 187 (92), 159 (93), 148 (72), 121 (100), 91 (50).

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{S}$ (370,46) Ber. C 58,4 H 7,1% Gef. C 57,9 H 7,2%

13. *Herstellung von Essigsäure-[2β(a)-(dimethylcarbamoyl)methyl-2-(*m*-methoxyphenyl)-1a(a)-cyclohexyl]ester (26)*. Es werden 5,0 g (17,1 mmol) **18** 16 Std. bei 50° mit 30 ml Essigsäureanhydrid/Pyridin 5:1 gerührt. Das Gemisch wird dann i.V. eingedampft, der Rückstand auf Eis/ H_2O gegossen und die entstandene Suspension 2mal mit je 100 ml Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wird nacheinander mit 3*N* HCl und H_2O gewaschen und eingedampft: 5,4 g (94%) **26** (Reinheit nach GC. 99%). – IR.: 2834, 1739, 1642, 1606, 1583, 1491, 1293, 1250, 1165, 1029, 876, 787, 702. – $^1\text{H-NMR}$. (80 MHz, CDCl_3): 6,69–7,36 (*m*, 4 arom. H); 5,49–5,66 (*m*, $^1J+^2J=8$, $\text{H}_{\text{aq}}-\text{C}(2)$); 3,79 (*s*, CH_3O); 2,81, 2,51 (*AB*-System, $J=13$, CH_2CON); 2,79, 2,31 (2 *s*, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 1,4–2,5 (*m*, $(\text{CH}_2)_4$); 1,85 (*s*, CH_3CO_2).

14. *Herstellung von Methansulfonsäure-[2β(a)-cyanmethyl-2-(*m*-methoxyphenyl)-1a(a)-cyclohexyl]ester (27)*. Eine Lösung von 24,5 g (0,1 mol) **19** in 200 ml CH_2Cl_2 wird mit 15,2 g (0,15 mol) Triäthylamin versetzt und zum Gemisch bei RT. unter Rühren innert 30 Min. eine Lösung von 12,6 g (0,11 mol) Methansulfonylchlorid in 50 ml CH_2Cl_2 getropft. Nach weiteren 3 Std. wird das Gemisch auf Eis/ H_2O gegossen und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die org. Phase wird 2mal mit H_2O gewaschen und i.V. eingedampft. Der ölige Rückstand (32,2 g) wird auf Essigester/Hexan 1:1 kristallisiert: 25,3 g (78,3%) **27**, farblose Kristalle, Smp. 117–119°. – IR.: 2838, 1609, 1584, 1499, 1353, 1296, 1253, 1180, 1173, 1029, 962, 940, 912, 878, 840, 791, 711. – $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz, CDCl_3): 6,72–7,52 (*m*, 4 arom. H); 4,90–5,17 (*m*, $\text{H}_{\text{aq}}-\text{C}(2)$); 3,83 (*s*, CH_3O); 2,80 (*ca. s*, CH_2CN); 2,57 (*s*, CH_3SO_3); 1,5–2,4 (*m*, $(\text{CH}_2)_4$). – MS.: 323 (36, M^+), 244 (13), 227 (61), 200 (45), 187 (100), 159 (70), 121 (60).

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$ Ber. C 59,4 H 6,6 N 4,3 S 9,9%
(323,41) Gef. „ 59,9 „ 6,8 „ 4,4 „ 9,6%

15. *Herstellung von 1a-(*m*-Methoxyphenyl)-6a(H)-bicyclo[4.1.0]heptan-7a-carbonsäure-äthylester (28)*. Zu einer Lösung von 20,0 g (54 mmol) **22** in 50 ml DMSO werden unter N_2 und Rühren 55,8 ml (108 mmol) 1,94*N* Na-*t*-pentylat-Lösung in Toluol so getropft, dass die Temp. 20° nicht übersteigt. Nach $\frac{1}{2}$ Std. wird auf 500 ml Eis/ H_2O gegossen und 2mal mit je 250 ml Äther extrahiert. Die org. Phase wird 3mal mit je 150 ml H_2O gewaschen und eingedampft: 12,3 g (83%) **28**, gelbliches Öl, Sdp. *ca.* 150°/0,02 Torr (Reinheit nach GC. 96%). – IR.: 1733, 1611, 1605, 1586, 1488, 1289, 1268, 1210, 1186, 1161, 1030, 860, 788, 704. – $^1\text{H-NMR}$. (80 MHz, CDCl_3): 6,65–7,36 (*m*, 4 arom. H); 3,86 (*t*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$);

3,76 (*s*, CH₃O); 1,84 (*d*, *J* = 5, H–C(7)); 1,12–2,5 (*m*, (CH₂)₄, H–C(6)); 0,97 (*t*, CH₃CH₂O). – MS.: 274 (30, *M*⁺), 229 (18), 201 (100), 200 (60), 186 (77), 159 (26), 121 (38), 91 (20).

C₁₇H₂₂O₃ (274,36) Ber. C 74,4 H 8,1% Gef. C 74,4 H 8,2%

Durch Verseifung von **28** mit äthanolischer KOH-Lösung bei RT. wird eine Carbonsäure erhalten, die aus Isopropyläther kristallisiert: farblose Kristalle, Smp. 127–29°.

C₁₅H₁₈O₃ (246,31) Ber. C 73,2 H 7,4% Gef. C 73,0 H 7,5%

16. *Herstellung von [1-(m-Methoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-yl]essigsäureäthylester (29)*. a) *Aus 22*. Eine Lösung von 10,0 g (0,027 mol) **22** in 100 ml HMPT¹¹⁾ (über CaH₂ destilliert und mit Molekularsieb Merck (4 Å) aufbewahrt) wird mit 29 g (0,295 mol) frisch geschmolzenem wasserfreiem AcOK versetzt und das Gemisch unter Ar 16 Std. bei 100° gerührt. Nach dem Abkühlen wird auf 500 ml Eis/H₂O gegossen und 2mal mit je 200 ml Äther extrahiert. Die Ätherphase wird 3mal mit je 50 ml H₂O gewaschen und i.V. eingedampft; 7,5 g gelbes Öl, nach GC. Gemisch aus 67% **29** und 21% **30**. Zur Reinigung wird an der 30fachen Menge Kieselgel chromatographiert. Die im DC. einheitlichen, mit Äther/Hexan 1:9 erhaltenen Eluate werden zusammen eingedampft: 1,1 g (40%) **29** (Reinheit nach GC. 99,3%). – IR.: 2840, 1736, 1610, 1604, 1596, 1440, 1254, 1158, 1294, 1158, 1053, 1038, 875, 859, 784, 704. – ¹H-NMR. (60 MHz, CDCl₃): 6,67–7,37 (*m*, 4 arom. H); 5,7–6,26 (*m*, CH=CH); 3,95 (*qa*, CH₃CH₂O); 3,76 (*s*, CH₃O); 2,70 (*ca. s*, CH₂CO₂); 0,7–2,3 (*m*, (CH₂)₃); 1,06 (*t*, CH₃CH₂O). – MS.: 274 (15, *M*⁺), 187 (100), 186 (52), 121 (45), 91 (10), 79 (24).

C₁₇H₂₂O₃ (274,4) Ber. C 74,4 H 8,1% Gef. C 74,4 H 8,2%

b) *Aus 39*: Ein Gemisch aus 2,0 g (10 mmol) **39**, 13,0 ml (69 mmol) Orthoessigsäuretriäthylester 97proz. und 3 Tropfen Propionsäure wird 16 Std. bei 140° gerührt, wobei das sich bildende Äthanol abdestilliert wird. Das Gemisch wird i.HV. destilliert, wobei von ca. 120–150°/0,05 Torr ein Produkt (2,55 g) übergeht, das nach GC./MS. 42,3% **29** enthält.

17. *Herstellung von 3a-(m-Methoxyphenyl)-cis-perhydrobenzofuran-2-on (30)*. a) *Aus 16*: Eine Lösung von 2,9 g (10 mmol) **16** in 10 ml Pyridin wird mit 2,0 ml POCl₃ versetzt und 1 Std.¹²⁾ unter Rückflusstemperatur erhitzt. Nach dem Eindampfen i.V. bei 60° wird der Rückstand auf Eis/H₂O gegossen und 2mal mit je 100 ml Äther extrahiert. Die org. Phase wird mit 1N HCl und H₂O gewaschen und i.V. eingedampft: Das erhaltene Öl (2,4 g) besteht nach GC. aus 36% **30** und 54% **16**. Das Gemisch wird an der 30fachen Menge Kieselgel aufgetrennt. Die im DC. einheitlichen, mit Äther/Hexan 1:1 erhaltenen Eluate werden zusammengefasst und eingedampft: 0,9 g (33%) **30**, farbloses Öl (Reinheit nach GC. 99,2%), das nach Versetzen mit Isopropyläther kristallisiert: Smp. 84°. – IR.: 2844, 1786, 1610, 1585, 1494, 1300, 1268, 1249, 1214, 1053, 880, 790, 708. – ¹H-NMR. (80 MHz, CDCl₃): 6,72–7,5 (*m*, 4 arom. H); 4,81–4,96 (*m*, H_{aq}–C(7a)); 3,82 (*s*, CH₃O); 2,69 (*ca. s*, 2 H–C(3)); 1,38–2,49 (*m*, (CH₂)₄). – MS.: 246 (100 *M*⁺), 218 (25), 204 (35), 175 (47), 174 (44), 148 (90), 121 (32), 91 (26).

C₁₅H₁₈O₃ (246,31) Ber. C 73,2 H 7,4% Gef. C 72,9 H 7,4%

b) *Aus 18*: Zu einer Lösung von 8,0 g (27,5 mmol) **18** in 5 ml Pyridin wird unter Rühren eine Lösung von 5 ml POCl₃ in 5 ml Pyridin getropft und das Gemisch 2 Std. bei 50° gerührt und i.V. bei 50° eingedampft, der Rückstand mit 100 ml Eis/H₂O versetzt und das Produkt in CH₂Cl₂ aufgenommen. Die org. Phase wird mit 3N HCl und H₂O gewaschen und eingedampft. Das erhaltene Gemisch **32/30** wird an der 30fachen Menge Kieselgel aufgetrennt. Die im DC. einheitlichen CH₂Cl₂-Eluate werden zusammengefasst. Es resultieren 4,7 g **30** (Reinheit nach GC. 98,5%) neben 1,6 g **32**, wobei **30** nach IR., NMR. und MS. mit dem auf dem Wege a) erhaltenen Produkt übereinstimmt.

c) *Aus 18 über 24*: Eine Lösung von 1,0 g (3,4 mmol) **18** in 5 ml Pyridin wird zu einer Lösung von 0,5 g (4,1 mmol) Methansulfonylchlorid in 5 ml Pyridin getropft und das Gemisch unter N₂ 2 Std. bei RT. gerührt. Nach dem Eindampfen wird der Rückstand mit Ammoniak versetzt und 2mal mit je 50 ml

¹¹⁾ Ersetzt man HMPT durch DMSO oder DMF, erhöht sich der Lactongehalt.

¹²⁾ Die Zusammensetzung des Gemisches ändert sich durch Erhöhen der Reaktionsdauer auf 3 Std. nicht.

CH_2Cl_2 extrahiert, die org. Phase mit 50 ml H_2O gewaschen und i.V. eingedampft. Es resultieren 1,1 g 3*a*-(*m*-Methoxyphenyl)-*cis*-perhydrobenzofuran-2-imin (**31**), farbloses Öl, das nach IR. und NMR. noch etwas **30** enthält. – IR.: 1691 (C=NH von **31**); 1781 (C=O von **30**). – $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz, CDCl_3): 6,67–7,5 (*m*, 4 arom. H); 6,4 (br. *s*, HN); 4,67–5,03 (*m*, $\text{H}_{\text{aq}}\text{-C}$ (7a)); 3,80 (*s*, CH_3O); 2,73, 2,68 (schwaches *ca. s*, H–C(3)); 0,9–2,4 (*m*, $(\text{CH}_2)_4$).

Die ätherische Lösung des Gemisches **30/31** wird zur Abtrennung von **31** mit 3*N* HCl extrahiert, die org. Phase mit H_2O gewaschen und i.V. eingedampft. Es resultieren 0,5 g kristalline Verbindung vom Smp. 83–84°, gemäss Misch-Smp., IR.- und NMR.-Spektrum identisch mit dem auf dem Wege *a*) isolierten *cis*-Lacton **30**.

Das nach Versetzen der sauren wässrigen Phase mit konz. Ammoniak ausgefallene Produkt wird mit Äther extrahiert und erwies sich nach IR. und NMR. ebenfalls als Lacton **30** (0,3 g)¹³.

d) *Aus 18 mit SOCl_2 in DMF*: Eine Lösung von 1,0 g (3,4 mmol) **18** in 5 ml DMF wird zu einer Lösung von 0,6 ml (8,2 mmol) SOCl_2 in 10 ml DMF getropft, wobei Dunkelfärbung eintritt. Das Gemisch wird 2 Std. bei RT. gerührt und dann bei 60° i.V. eingedampft. Der ölige Rückstand wird mit 10 ml Eis/ H_2O und 5 ml 3*N* HCl versetzt und $\frac{1}{2}$ Std. bei 60° gerührt. Nach Abkühlen wird mit Äther extrahiert, die wässr. saure Phase ammoniakalisch gestellt und das ausgefallene Öl in Äther aufgenommen. Das nach dem Eindampfen i.V. erhaltene Öl wird in 10 ml Äthanol gelöst und nach Versetzen mit 10 ml 3*N* HCl über Nacht bei RT. gerührt. Nach dem Eindampfen wird der Rückstand mit H_2O versetzt und das Produkt mit Äther extrahiert. Die org. Phase wird mit H_2O gewaschen und eingedampft: 0,7 g **30**, das mit Isopropyläther ein Kristallinat liefert, welches nach Smp. und Misch-Smp. mit dem unter *a*) beschriebenen **30** identisch ist.

18. *Herstellung von [1-(*m*-Methoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-yl]-*N,N*-dimethylacetamid (**32**)*. a) *Aus 10*. Zu einer Lösung von 3,8 g (15,4 mmol) **10** in 50 ml CH_2Cl_2 (über P_2O_5 destilliert) und 0,2 ml DMF wird unter Rühren und Eiskühlung innert *ca.* $\frac{1}{2}$ Std. eine Lösung von 3,9 ml (46 mmol) Oxalylchlorid in 10 ml CH_2Cl_2 getropft. Nach 1 Std. Weiterrühren bei RT. wird das Gemisch eingedampft, der Rückstand 2mal mit je 50 ml Toluol versetzt und das Lösungsmittel i.V. abdestilliert. Das rohe Acylchlorid wird in 40 ml Äther gelöst. In die auf –10° abgekühlte Lösung werden 10 ml Dimethylamin destilliert. Das Gemisch wird 1 Std. bei –10° und dann über Nacht bei RT. weitergerührt. Nach Versetzen mit Eis/ H_2O wird mit Äther aufgenommen, die ätherische Lösung nacheinander mit H_2O , 1*N* HCl, H_2O , 1*N* NaOH und H_2O gewaschen und i.V. eingedampft. Das rohe Amid (4,2 g) wird an 120 g Kieselgel mit Essigester chromatographiert. Die im DC. einheitlichen Eluate werden zusammen eingedampft: 1,8 g **32** (44%), gelbliches Öl, Sdp. 150°/0,05 Torr (Reinheit nach GC. 98%). – IR.: 1655, 1614, 1588, 1490, 1255, 1145, 1054, 860, 788, 702. – $^1\text{H-NMR}$. (80 MHz, CDCl_3): 5,63–6,35 (*m*, 4 arom. H); 5,20 (*A*-Teil von *AB*-System¹⁴), *J* = 10, H–C(2)); 4,75–5,04 (*m*, *B*-Teil von *AB*-System H–C(3)); 3,79 (*s*, CH_3O); 2,82, 2,76 (2 *s*, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 2,73 (*ca. s*, CH_2CON); 1,1–2,3 (*m*, $(\text{CH}_2)_3$). – MS.: 273 (50, M^+), 187 (81), 121 (74), 87 (100), 72 (48), 45 (40).

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (273,38) Ber. C 74,7 H 8,5 N 5,1% Gef. C 74,6 H 8,4 N 5,0%

b) *Aus 39*: Eine Lösung von 4,0 g (19,6 mmol) **39** in 80 ml Toluol und 13,8 g (100 mmol, 94proz.) *N,N*-Dimethylacetamid-dimethylacetal [14] [15] wird unter Rühren 16 Std. bei 120° gehalten, wobei frei werdendes Methanol abdestilliert wird. Nach Einengen i.V. wird das braune Öl an der 30fachen Menge Kieselgel mit Äther chromatographiert. Die nach DC. einheitlichen Äther-Eluate werden zusammengefasst und i.V. eingedampft: 4,0 g (74%) **32**, schwach gelbliches Öl (Reinheit nach GC. 98%), das nach DC. und IR. dem auf dem Wege *a*) erhaltenen Amid entspricht.

c) *Aus 26*: Unter N_2 wird 1,0 g (3 mmol) **26** 4 Std. bei 200° gehalten. Das erhaltene Gemisch, das sich nach GC. aus 20% **31**, 63% **32** und 16% **26** zusammensetzt, wird an der 30fachen Menge Kieselgel chromatographiert: 440 mg (54%) **32**, gelbliches Öl (Reinheit nach GC. 97%), das nach DC., IR. und NMR. dem auf Weg *a*) erhaltenen Amid entspricht.

¹³) Versuche zur Isolierung des reinen Iminolactons **31** schlugen fehl (vgl. [18]). Es erwies sich sowohl auf Kieselgel als auch bei wässrig-saurer oder alkalischer Behandlung als instabil. Das Vorliegen des bekannten isomeren Lactams [6] kann ausgeschlossen werden, da sich diese Verbindung gegenüber Säuren und Basen bei RT. als stabil erweist.

¹⁴) Allylische Kopplung schwach erkennbar.

19. *Herstellung von 1a-(m-Methoxyphenyl)-6a(H)-bicyclo[4.1.0]heptan-7a-carbonitril (33)*. Analog der Reaktion **22** → **28** werden 10,0 g (30,9 mmol) **27** umgesetzt und aufgearbeitet: 7,7 g Rohprodukt, das an 100 g Kieselgel Blitz-chromatographiert wird. Die im DC. einheitlichen, mit Essigester/Hexan 1:19 erhaltenen Eluate werden zusammen eingedampft: 4,7 g (67%) **33** (Öl, Reinheit nach GC. 99,3%). – IR.: 2840, 2234, 1611, 1605, 1586, 1490, 1292, 1258, 1185, 1175, 1055, 1025, 875, 788, 704. – ¹H-NMR. (60 MHz, CDCl₃): 6,67–7,5 (*m*, 4 arom. H); 3,81 (*s*, CH₃O); 1,51 (*d*, *J* = 5, H–C(7)); 1,05–2,5 (*m*, (CH₂)₄, H–C(6)). – MS.: 227 (100, *M*⁺), 199 (30), 187 (20), 185 (30), 169 (22), 159 (25).

20. *Herstellung von [1-(m-Methoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-yl]acetonitril (34)*. Eine Lösung von 24,0 g (0,94 mol) **19** in 200 ml Pyridin wird mit 13 ml (0,14 mol) POCl₃ versetzt, 3 Std. unter Rückfluss erhitzt und dann i.V. eingedampft. Der Rückstand wird mit 50 ml Eis/H₂O versetzt und 2mal mit je 150 ml Äther extrahiert. Die ätherische Phase wird 2mal mit je 50 ml H₂O, dann mit 50 ml 1N HCl und 2mal mit 50 ml Wasser gewaschen. Das nach Eindampfen erhaltene gelbe Öl (19,4 g) enthält nach GC. ca. 15% chlorhaltige Verbindung (MS.). Zur Trennung wird eine Probe an der 50fachen Menge Kieselgel chromatographiert. Nach Eluierung des Nebenproduktes mit Toluol wird **34** mit CH₂Cl₂ eluiert und dann bei 130°/0,05 Torr destilliert: farbloses Öl (Reinheit nach GC. 99,5%). – IR.: 2262, 1615, 1591, 1495, 1257, 1057, 888, 794, 718. – ¹H-NMR. (80 MHz, CDCl₃): 6,68–7,4 (*m*, 4 arom. H); 5,7–6,2 (*m*, CH=CH); 3,80 (*s*, CH₃O); 2,69 (*ca. s*, CH₂CN); 1,0–2,25 (*m*, (CH₂)₃). – MS.: 227 (25, *M*⁺), 187 (100), 121 (54), 79 (33).

C₁₅H₁₇NO (227,31) Ber. C 79,3 H 7,5 N 6,2% Gef. C 79,1 H 7,6 N 6,1%

21. *Herstellung von 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-9-phenanthrenol (36)*. Es werden 5 g (18,2 mmol) **28** mit 50 g Polyphosphorsäure versetzt und 2 Std. bei 50° gerührt. Das Gemisch wird auf 250 ml Eis/H₂O gegossen und 2mal mit je 20 ml Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wird mit H₂O gewaschen und i.V. eingedampft. Das erhaltene Öl (2,7 g) wird an der 30fachen Menge Kieselgel chromatographiert. Die nach DC. einheitlichen, mit Äther/Hexan 1:2 erhaltenen Eluate werden zusammen eingedampft. Der Rückstand (1,5 g) kristallisiert nach Versetzen mit Hexan: **36**, farblose Kristalle, Smp. 134–36°. – IR.: 3470, 2840, 1633, 1608, 1592, 1529, 1264, 1231, 1198, 1106, 1084, 1025, 831. – ¹H-NMR. (60 MHz, CDCl₃): 7,93–8,25 (*m*, H–C(8)); 6,95–7,3 (*m*, H–C(5), H–C(7)); 6,34 (*s*, H–C(10)); *ca.* 5,15 (br., HO); 3,90 (*s*, CH₃O); 2,55–3,15 (*m*, 2 H–C(1), 2 H–C(4)); 1,55–2,2 (*m*, 2 H–C(2), 2 H–C(3)). – MS.: 228 (100 *M*⁺), 200 (39).

C₁₅H₁₆O₂ (288,30) Ber. C 78,9 H 7,1% Gef. C 78,5 H 6,9%

22. *Herstellung von [2β(a)-Hydroxy-1-(m-methoxyphenyl)-1β(e)-cyclohexyl]-N,N-dimethylacetamid (37)*. Es werden 2,0 g (8,1 mmol) **30** mit 50 ml frisch destilliertem Dimethylamin im Bombenrohr versetzt und 16 Std. bei 100° gerührt. Nach Abdestillieren des überschüssigen Dimethylamins wird der erhaltene ölige Rückstand an der 30fachen Menge Kieselgel chromatographiert. Die nach DC. einheitlichen Essigesterfraktionen werden zusammen eingedampft: **37**, 1,3 g gelbliches Öl (Reinheit nach GC. 97,7%). – IR.: 3420, 1622, 1585, 1495, 1292, 1257, 1184, 1045, 880, 785, 704. – ¹H-NMR. (60 MHz, CDCl₃): 6,6–7,43 (*m*, 4 arom. H); 4,73 (br. *s*, HO); 4,35–4,6 (*m*, H_{aq}–C(2)); 3,80 (*s*, CH₃O); 2,83, 2,30 (2 *s*, (CH₃)₂N); 2,59 (*ca. s*, CH₂CON); 1,1–2,2 (*m*, (CH₂)₄). – MS.: 291 (20, *M*⁺), 220 (17), 206 (30), 161 (12), 148 (17), 135 (13), 121 (26), 87 (100), 72 (78).

C₁₇H₂₅NO₃ (291,4) Ber. C 70,0 H 8,7 N 4,8% Gef. C 69,5 H 8,7 N 4,8%

23. *Herstellung von 2β(e)-[2-(Dimethylamino)äthyl]-2-(m-methoxyphenyl)-1β(a)-cyclohexanol (38)*. Eine Lösung von 1,0 g (3,43 mmol) **37** in 50 ml THF wird unter Ar zu einer Suspension von 1,0 g (26,3 mmol) LiAlH₄ in 20 ml THF getropft und über Nacht bei 70° gerührt. Nach Abkühlen auf 10° wird tropfenweise mit 5 ml Äthanol und dann mit THF/H₂O 1:1 versetzt. Nach Zugabe von 5 g K₂CO₃ wird genutscht, mit CH₂Cl₂ nachgewaschen und das Filtrat i.V. eingedampft. Der ölige Rückstand wird in Äther aufgenommen und mit 1N HCl extrahiert. Die wässr. Phase wird mit 3N NaOH alkalisch gestellt, die Base mit CH₂Cl₂ extrahiert und die org. Phase i.V. eingedampft: 0,75 g **38**, farbloses Öl. – IR.: 3382, 3092, 2832, 2788, 1611, 1586, 1493, 1295, 1250, 1178, 1085, 1049, 880, 860, 795, 783, 706. – ¹H-NMR. (60 MHz, CDCl₃): 6,58–7,45 (*m*, 4 arom. H); 6,5 (br., HO); 3,95–4,25 (*m*, H_{aq}–C(2)); 3,79 (*s*, CH₃O); 2,17 (*s*, (CH₃)₂N); 1,1–2,4 (*m*, (CH₂)₄, CH₂CH₂N).

Das auf übliche Art bereitete $28 \cdot \text{HCl}$ wird aus Essigester umkristallisiert, Smp. 157–59° (Zers.); Misch-Smp. mit $17 \cdot \text{HCl}$ 137–42°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ (313,87) Ber. C 65,1 H 9,0 N 4,5% Gef. C 65,1 H 9,0 N 4,4%

24. *Herstellung von 3-(m-Methoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-ol (39)*. Eine Lösung von 10,1 g (0,05 mol) **43** in 100 ml Äthanol wird unter Eiskühlung und Rühren innert ca. 30 Min. portionenweise mit insgesamt 1,24 g (0,03 mol) NaBH_4 versetzt, sodass die Temp. 0° nicht übersteigt. Dann wird 7 Std. bei 0° weitergerührt und darauf das Lösungsmittel i.V. bei RT. grösstenteils abdestilliert. Der Rückstand wird mit 50 ml Eis/ H_2O versetzt und 2mal mit je 250 ml Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wird 3mal mit je 50 ml H_2O gewaschen und eingedampft: 10,2 g (98%) **39**, schwach gelbliches Öl (Reinheit nach GC. 98%). – IR.: 3378, 1647, 1603, 1581, 1490, 1288, 1176, 1056, 1020, 878, 866, 783, 697. – $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz, CDCl_3): 6,6–7,57 (*m*, 4 arom. H); 6,0–6,2 (*m*, H–C(2)); 4,15–4,55 (*m*, H–C(1)); 3,77 (*s*, CH_3O); 2,2–2,6 (*m*, 2 H–C(6)); 1,4–2,2 (*m*, 2 H–C(4), 2 H–C(5)). – MS.: 204 (100, M^+), 186 (69), 176 (35), 175 (44), 173 (37), 161 (52), 145 (54), 121 (37).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (204,2) Ber. C 76,4 H 7,9% Gef. C 76,3 H 8,0%

25. *Herstellung von 3-(m-Methoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-on (43)*. Durch Erwärmen mit 50 mg Jod werden 56 g (2,3 mol) Magnesiumspäne aktiviert. Nach dem Abkühlen werden 100 ml abs. THF zugeben, und unter Rühren und N_2 wird eine Lösung von 431 g (2,28 mol) *m*-Bromanisol (99%) in 510 ml THF innert ca. $2\frac{1}{2}$ Std. so zugetropft, dass die Temp. 70° nicht übersteigt. Dann wird $2\frac{1}{2}$ Std. weitergerührt, darauf auf RT. abgekühlt und eine Lösung von 323 g (2,3 mol) 3-Äthoxy-2-cyclohexen-1-on (**44**) (99,8%) in 200 ml abs. THF unter gelegentlichem Kühlen mit einem Eisbad so zugetropft, dass die Temp. 30° nicht übersteigt. Nach Rühren über Nacht bei RT. werden 450 ml 20proz. H_2SO_4 -Lösung so zugetropft, dass die Temp. 30° nicht übersteigt. Das THF wird i.V. bei 30° zum grössten Teil abdestilliert, der Rückstand mit 2 Liter Eis/ H_2O versetzt und 2mal mit je 2 Liter Toluol ausgezogen. Die org. Phase wird nacheinander mit 200 ml H_2O , 100 ml 3N NaOH und 3mal mit je 200 ml H_2O gewaschen und i.V. eingedampft. Das Produkt siedet bei 130–135°/0,04 Torr: 380 g (80%) **43**, gelbes Öl (Reinheit nach GC. 98%). – IR.: 2836, 1665, 1604, 1577, 1488, 1286, 1256, 1204, 1188, 1048, 886, 782, 691. – $^1\text{H-NMR}$. (80 MHz, CDCl_3): 6,85–7,5 (*m*, 4 arom. H); 6,38–6,46 (*m*, H–C(2)); 3,84 (*s*, CH_3O); 1,9–2,9 (*m*, $(\text{CH}_2)_3$).

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (202,2) Ber. C 77,2 H 7,0% Gef. C 77,0 H 7,0%

26. *Herstellung von 3a-(m-Methoxyphenyl)-1,1-dimethyl-cis-perhydroindolium-jodid (50; X=I)*. Eine Lösung von 4,6 g (18,8 mmol) 3a-(*m*-Methoxyphenyl)-1-methyl-*cis*-perhydroindolin (**48**) [6] in 100 ml Aceton wird mit 5,0 ml Methyljodid versetzt und 16 Std. unter Rückfluss gehalten. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der kristalline Rückstand aus Aceton umkristallisiert: 7,3 g (97%) **50** (X=I), farblose Kristalle, Smp. 195–96°. – IR.: 2832, 1600, 1495, 1481, 1297, 1259, 1191, 1034, 1024, 864, 787, 704.

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{INO}$ Ber. C 52,7 H 6,8 N 3,6 I 32,8%
(387,31) Gef. „ 52,8 „ 6,9 „ 3,4 „ 32,3%

27. *Herstellung von 3a-(m-Methoxyphenyl)-1,1-dimethyl-trans-perhydroindolium-jodid (51; X=I)*. Wie in Kap. 26 mit 1,0 g (4,08 mmol) 3a-(*m*-Methoxyphenyl)-1-methyl-*trans*-perhydroindolin (**49**) [6], 200 ml Aceton und 1,0 ml Methyljodid. Umkristallisation aus Äthanol/Äther: 1,1 g (71%) **51** (X=I), farblose Kristalle, Smp. 170–71°. – IR.: 2834, 1604, 1494, 1256, 1250, 1182, 1036, 1010, 857, 801, 713.

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{INO}$ Ber. C 52,7 H 6,8 N 3,6 I 32,8%
(387,31) Gef. „ 52,8 „ 6,9 „ 3,6 „ 33,0%

28. *Hofmannscher Abbau von 3a-(m-Methoxyphenyl)-1,1-dimethyl-cis-perhydroindolium-hydroxid (50; X=OH)*. Eine Lösung von 1,0 g (3,58 mmol) **50** (X=I) in 40 ml H_2O wird auf eine Amberlite-IRA-400-Säule (ca. 50 g, OH^- -Form) aufgetragen und mit 500 ml H_2O eluiert. Nach Eindampfen des Eluats i.V. wird der erhaltene Rückstand 3mal mit 150 ml Äthanol/Toluol 1:2 versetzt und das Lösungsmittel jeweils abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird $\frac{1}{2}$ Std. im Kugelrohr bei 170°/0,05 Torr

gehalten. Das aufgefangene Destillat (0,6 g) setzt sich nach GC./MS. aus **13**, **48** und **52** im Verhältnis 73:23:4 zusammen.

29. Hofmannscher Abbau von *3a*-(*m*-Methoxyphenyl)-1,1-dimethyl-*cis*-perhydroindolium-fluorid (**50**; $X = F$). In einer Kolonne werden 30 g Amberlite IRA 400 (20–50 mesh) so lange mit 0,1N NaF behandelt, bis im Eluat keine Chlor-Ionen mehr nachgewiesen werden können. Dann wird mit H₂O eluiert, bis im Eluat keine Fluor-Ionen mehr nachgewiesen werden können (Alizarinfluorblau-Lanthanokomplex [19]). Nun wird eine Lösung von 721 mg (1,86 mmol) **50** ($X = I$) in 50 ml H₂O auf die Säule gegeben und dann mit 500 ml H₂O eluiert. Nach Eindampfen des Eluats i.V. wird der Rückstand 3mal mit 100 ml Äthanol/Toluol 1:1 versetzt und das Lösungsmittel jeweils abdestilliert. Der Rückstand wird im Kugelrohr $\frac{1}{2}$ Std. bei 150°/0,05 Torr gehalten und das Destillat aufgefangen. Das erhaltene Öl besteht nach GC./MS. aus **13** (97,25%) und **48** (2%). Durch Chromatographie mit Toluol an Aluminiumoxid kann **13** abgetrennt werden. Das erhaltene Öl (450 mg, 93%) stimmt nach DC., GC., NMR. und MS. mit dem in Kap. 4 beschriebenen **13** überein.

30. Hofmannscher Abbau von *3a*-(*m*-Methoxyphenyl)-1,1-dimethyl-*trans*-perhydroindolium-fluorid (**51**; $X = F$). Eine Lösung von 0,5 g (1,79 mmol) **51** ($X = I$) in 20 ml H₂O wird, wie für die *cis*-Verbindung **50** ($X = I$) beschrieben, auf eine Amberlite-IRA-400-Säule (ca. 20 g, F⁻-Form) aufgetragen, mit 500 ml H₂O eluiert und das nach der Kugelrohrdestillation i.HV. erhaltene Öl aufgefangen (0,31 g). Dessen Hauptkomponenten **52** und **49** (Verhältnis 70:25) lassen sich mit Hilfe der semipräp. HPLC. auftrennen. Die Zuordnung der Strukturen erfolgt mit Hilfe von ¹H-NMR. und MS.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] W.E. Bachmann, G.I. Fujimoto & L.B. Wick, J. Am. Chem. Soc. 72, 1995 (1950).
- [2] E.L. May & J.G. Murphy, J. Org. Chem. 20, 1197 (1955).
- [3] M.E. Rogers & E.L. May, J. Med. Chem. 17, 1328 (1974).
- [4] J.K. Rasmussen, Synthesis 1977, 91.
- [5] R.J. Crawford, W.F. Erman & Ch. D. Broaddus, J. Am. Chem. Soc. 94, 4298 (1972).
- [6] M. Langlois, C. Guillonnet, J. Meingan & J. Maillard, Tetrahedron 27, 5641 (1971).
- [7] H. Bruderer, D. Knopp & J.J. Daly, Helv. Chim. Acta 60, 1935 (1977).
- [8] W.S. Johnson, L. Werthemann, W.R. Bartlett, T.J. Brocksom, T. Li, D.J. Faulkner & M.R. Petersen, J. Am. Chem. Soc. 92, 741 (1970).
- [9] A.E. Wick, D. Felix, K. Steen & A. Eschenmoser, Helv. Chim. Acta 47, 2425 (1964).
- [10] K. Psotta & A. Wiechers, Tetrahedron 35, 255 (1979).
- [11] G.F. Woods & I.W. Tucker, J. Am. Chem. Soc. 70, 2174 (1948).
- [12] M. Takeda, H. Inoue, K. Noguchi, J. Honma, M. Kawamori, G. Tsukamoto, Y. Yamawaki & S. Saito, Chem. Pharm. Bull. 24, 1514 (1976).
- [13] R.E. Ireland & R.H. Mueller, J. Am. Chem. Soc. 94, 5897 (1972).
- [14] H. Meerwein, W. Florian, N. Schön & G. Stopp, Justus Liebig's Ann. Chem. 641, 1 (1961).
- [15] S. Hanessian & E. Moralioglu, Can. J. Chem. 50, 233 (1972).
- [16] M. Hesse & H. Schmid, Justus Liebig's Ann. Chem. 696, 85 (1966).
- [17] Europäische Patentpublikation Nr. 33156 (5.8.81).
- [18] H. Nohira, Y. Nishikawa, Y. Furuya & T. Mukaiyama, Bull. Chem. Soc. Jpn. 38, 897 (1965).
- [19] R. Belcher, M.A. Leonard & T.S. West, Talanta 2, 92 (1959).