

Zur Synthese von Tiliacora-Alkaloiden, 1. Mitt.:

Darstellung des unsymmetrischen Dibenzo-1,4-dioxin-Kopfteils

Peter Pachaly* und Michael Schäfer

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, Kreuzbergweg 26, D-5300 Bonn 1

Eingegangen am 24. Oktober 1988

Ausgehend von **2a** und **3a** werden über jeweils sechs Stufen die N-geschützten Phenylethylamine **2** und **3** dargestellt. Die gemischte doppelte *Ullmann*-Reaktion von **2** mit **3** führt zum unsymmetrischen Dibenzo-1,4-dioxin-Derivat **K**. Dieses eignet sich aufgrund der selektiv abspaltbaren Amin-Schutzgruppen zur konstitutionsselektiven Synthese der Tiliacora-Alkaloide **1a-1d**.

**On the Synthesis of Tiliacora Alkaloids, I:
Synthesis of the Asymmetrical Dibenzo-1,4-dioxin-Derivative**

The N-protected phenylethylamines **2** and **3**, respectively, were synthesized in six steps, starting from **2a** and **3a**. The mixed double *Ullmann* reaction of **2** with **3** leads to the asymmetrical dibenzo-1,4-dioxin derivative **K**. On account of the selectively removable protective groups for the amino functions, **K** is a proper intermediate for the constitution-selective synthesis of the tiliacora alkaloids **1a - 1d**.

Bisbenzylisochinolin-Alkaloide vom Tiliacorin-Typ enthalten als charakteristisches Strukturmerkmal eine Dibenzo-1,4-dioxin-Teilstruktur (Kopfteil **K**) sowie eine Biphenyl-Teilstruktur (Schwanzteil **S**). Als Syntheseweg für die Tiliacora-Alkaloide **1a - 1d** bietet sich deshalb die getrennte Darstellung des Kopfteils **K** durch *Ullmann*-Reaktion von **2** und **3**, sowie des Schwanzteils **S** durch *Ullmann*-Reaktion von **4** mit **5** an (Abb. 1). Anschließend sollen **K** und **S** durch schrittweise Abspaltung der Schutzgruppen A-E und durch doppelte Aminolyse konstitutionsselektiv zum Cyclobisamid **6a** bzw. zu dessen Konstitutionsisomeren **6b** verknüpft werden. Wegen der unsymmetrischen Substitution von **K** und **S** würde man hierbei ohne Anwendung der Schutzgruppen A-E ein Gemisch der beiden Konstitutionsisomeren erhalten.

Zur konstitutionsselektiven Synthese müssen deshalb die Schutzgruppen folgende Eigenschaften besitzen: A muß gegenüber B, B muß gegenüber A, und D muß gegenüber C und E selektiv abspaltbar sein.

Der Einsatz dieses Schutzgruppenverfahrens stellt eine interessante Erweiterung der Synthese des dl-O-Methyl-tiliacorins **1e** dar, welches bisher als einziges Tiliacora-Alkaloid durch Totalsynthese erhalten werden konnte.¹⁾ Wegen der symmetrischen Substitution des Schwanzteils in **1e** ($R^1 = R^2$) kann nämlich dort auf ein Schutzgruppenverfahren beim Ringschluß zum Cyclobisamid verzichtet werden.

Zuletzt sollen aus **6** durch zweifachen *Bischler-Napieralski*-Ringschluß, N-Methylierung, Reduktion und Diastereomerentrennung die Zielverbindungen **1a - 1d** erhalten werden.

Synthese der Phenylethylamine **2** und **3**

Die Synthese von **2** und **3** beginnt mit der Bromierung von **2a** zu **2b** nach *Shriner*²⁾ bzw. von **3a** zu **3b** nach *Brink*³⁾ mit einer äquivalenten Menge Brom in Essigsäure (Abb. 2). Das Nitrostyrol-Derivat **2c** läßt sich nach *Makarow*⁴⁾ in einer *Knoevenagel*-Reaktion aus **2b** mit Nitromethan und

Methylamin glatt darstellen. Die entspr. Umsetzung von **3b** zu **3c** in Ethanol als Lösungsmittel verläuft unbefriedigend, weil das Produkt bei der weiteren Aufarbeitung nicht kristallin erhalten werden kann. Erst durch Verzicht auf Ethanol und durch Verwendung von Nitromethan im großen Überschuß kristallisiert das Produkt beim Abkühlen des Reaktionsansatzes aus. Spätestens auf dieser Stufe müssen die Phenol-Funktionen in **2c** und **3c** blockiert werden, um die nach der *Clemmensen*-Reduktion der Nitrostyrol-Teilstruktur erhaltenen Amin-Funktionen in **2e** und **3e** selektiv schützen zu können. Zur Blockierung eignet sich die Ethoxycarbonyl-(EOC)-Schutzgruppe, die einerseits unter *Clemmensen*-Bedingungen stabil ist und andererseits durch nucleophile Reagenzien bereits unter sehr milden Bedingungen entfernt werden kann⁵⁾. Die Reduktion der so erhaltenen Verbindungen **2d** und **3d** zu den entspr. Phenylethylaminen gelingt nur unter relativ drastischen Reaktionsbedingungen, da hierzu insgesamt vier Mol Wasserstoff für ein Mol Nitrostyrol benötigt werden. Andernfalls erfolgt die Reduktion lediglich bis zur Stufe des Oxims oder Hydroxylamins.

Die zur Reduktion von Nitrostyrolen üblichen Methoden der katalytischen Hydrierung⁶⁾⁷⁾ sowie die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid⁸⁾⁹⁾ sind für **2d** und **3d** ungeeignet, da beide Methoden zur Enthaloxygenierung sowie die Lithiumaluminiumhydrid-Methode zusätzlich zur Abspaltung der Ethoxycarbonyl-Schutzgruppe führen würde¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾. Als Alternative bietet sich die *Clemmensen*-Reduktion an, die einerseits die vollständige Reduktion bis zu den Phenylethylaminen erwarten läßt¹³⁾, andererseits weder aromatisch gebundenes Halogen noch die Ethoxycarbonyl-Schutzgruppe angreift¹⁴⁾. Unter den üblichen Reduktionsbedingungen nach *Clemmensen* erzielten wir jedoch keine brauchbaren Ergebnisse. Erst nach vielen Versuchen gelang die Reduktion mit ca. 50%iger Ausbeute, indem der Lösungsmittelanteil auf ein Minimum reduziert und der Anteil an Zinkamalgam erhöht wurde. Eine weitere Schwierigkeit ergab sich aus der fehlenden Stabilität der freien Amine im neutralen

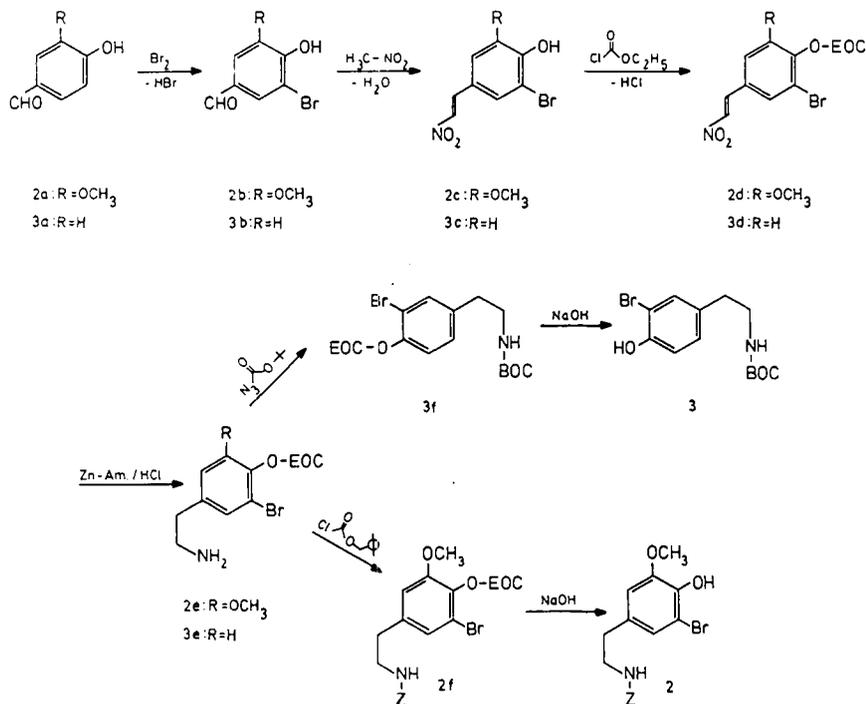


Abb. 2: Synthese der Phenylethylamine 2 und 3

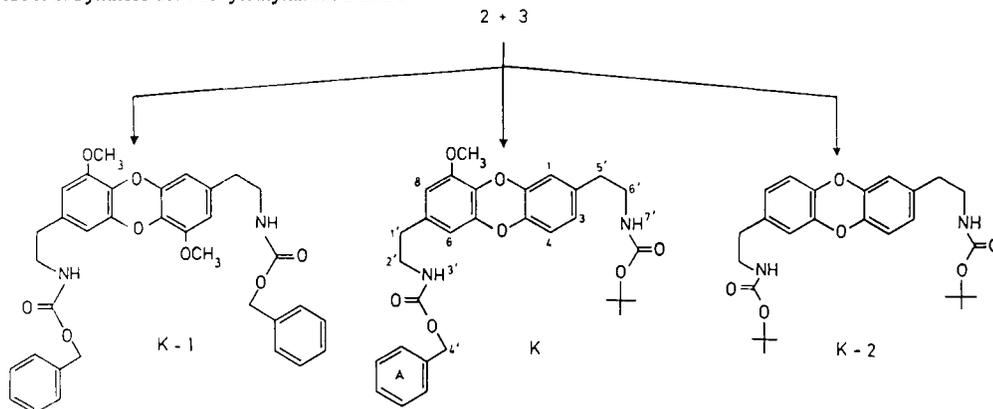


Abb. 3: Synthese der Verbindungen K, K-1 und K-2 durch Ullmann-Reaktion

Kupfer gegenüber der Basenkatalyse eine untergeordnete Rolle einzunehmen. Die gemischte, doppelte Ullmann-Reaktion von 2 und 3 zu K blieb unter den üblichen Reaktionsbedingungen (mit Kaliumcarbonat und Kupfer-II-oxid in Pyridin bei Siedetemp.) zunächst erfolglos. Erst nach gleichzeitiger Stickstoffbegasung ließen sich Dibenzo-1,4-dioxine im DC des Reaktionsansatzes durch Besprühen mit H₂SO₄/HNO₃ 99:1 (Blaufärbung) nachweisen. Eine weitere Verbesserung erzielten wir durch Austausch des Pyridins gegen Diphenylether und durch Verwendung von fein gepulvertem Natriumcarbonat.

Die Entstehung der beiden symmetrischen Produkte K-1 und K-2 ist zwar unerwünscht, jedoch unvermeidbar, da neben der gewünschten Reaktion von 2 und 3 zwangsläufig auch beide Verbindungen mit sich selbst reagieren können. Jedoch bieten die ¹H-NMR-Spektren von K-1 und K-2

wertvolle Hilfen für die genaue Zuordnung aller Protonenresonanzsignale von K.

Wie aus Tab. 1 ersichtlich, entspricht die Anzahl der Protonenresonanzsignale des unsymmetrischen Produkts K der Summe der Signale der symmetrischen Produkte K-1 und K-2, da letztere - formal berechnet - im ¹H-NMR-Spektrum jeweils eine Molekül-Hälfte von K darstellen. Deshalb lassen sich durch Vergleich der Signallagen von K-1 und K-2 alle Signale von K eindeutig der einen bzw. der anderen Molekül-Hälfte zuordnen.

Beweisend für die gewünschte unsymmetrische Substitution der Dibenzo-1,4-dioxin-Struktur in K sind das Singulett der tert.-Butyloxycarbonyl-Schutzgruppe der einen Molekül-Hälfte bei 1.43 ppm zusammen mit den beiden Singulets der Methoxy- und der Benzoyloxycarbonyl-Gruppe der anderen Molekül-Hälfte bei 3.82 und 7.34 ppm. Darüber hinaus lassen sich auch alle anderen Signale - wie in Tab. 1 aufgeführt - eindeutig der gewünschten Struktur von K zuordnen.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung der Arbeit durch Sachbeihilfen.

Tab.: ¹H-NMR-Daten von K-1, K-2 und K (CDCl₃, 300 MHz)

K - 1			K - 2		K	
H	δ [ppm]	J[Hz]	δ [ppm]	J[Hz]	δ [ppm]	J[Hz]
1	-	-	6.67 d	J _{1,3} = 1.5	6.80 d	J _{1,3} = 2.0
1'	2.68 t	J _{1',2'} = 6.0	-	-	2.68 t	J _{1',2'} = 6.0
2'	3.41 q	J _{1',2'} , J _{2',3'} = 6.0	-	-	3.41 q	J _{1',2'} , J _{2',3'} = 6.0
3	-	-	6.70 dd	J _{3,4} = 10.0, J _{1,3} = 2.0	6.70 dd	J _{3,4} = 10.0, J _{1,3} = 1.7
3'	4,70 - 4.82 s	-	-	-	4.79 - 4.90 s	-
4	-	-	6.77 d	J _{3,4} = 10.0	6.76 d	J _{3,4} = 10.0
4'	5.11 s	-	-	-	5.11 s	-
5'	-	-	2.69 t	J _{5',6'} = 6.0	2.69 t	J _{5',6'} = 6.0
6	6.37 d	J _{6,8} = 1.5	-	-	6.32 d	J _{6,8} = 1.5
6'	-	-	3.32 q	J _{5',6'} , J _{6',7'} = 6.0	3.31 q	J _{5',6'} , J _{6',7'} = 6.0
7'	-	-	4.45 - 4.60 s	-	4.48 - 4.59 s	-
8	6.46 d	J _{6,8} = 1.5	-	-	6.37 d	J _{6,8} = 1.5
A	7.34 s	-	-	-	7.34 s	-
OCH ₃	3.82 s	-	-	-	3.82 s	-
C(CH ₃) ₃	-	-	1.43 s	-	1.43 s	-

Experimenteller Teil

Allgem. Angaben: Schmelzpunkte nicht korrigiert. - Elementaranalysen: Abteilung Mikroanalyse, Chemisches Institut der Universität Bonn. - IR-Spektren: Perkin-Elmer 298. - ¹H-NMR-Spektren: Varian-Spektrometer EM 360A (60 MHz) und XL-300 (300 MHz). - ¹³C-NMR-Spektren: Varian-Spektrometer XL-300 (300 MHz). - Massenspektren: Massenspektrometer MS 50, Fa. Kratos.

5-Brom-4-hydroxy-3-methoxy-benzaldehyd (2b)

Zu 180 g (1.18 mol) 4-Hydroxy-3-methoxy-benzaldehyd (2a) in 360 ml Essigsäure werden 189 g (1.18 mol) Brom in 360 ml Essigsäure unter Rühren innerhalb 1 h bei Raumtemp. getropft. Anschließend rührt man das Reaktionsgemisch 5 h, filtriert das ausgefallene Produkt ab und kristallisiert aus 95proz. Ethanol um. Ausb. 160 g (58%), bräunliche Kristalle, Schmp. 163 °C². - IR (KBr): 3300 (OH); 1675 (CO); 1690; 1500; 1350; 1300; 1150; 1040; 850; 790 cm⁻¹. - ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 10.2-11.4 (s; 1H; mit D₂O austauschbar, OH), 9.78 (s; 1H, CHO), 7.70 (d; J = 1.5 Hz, 1H arom.), 7.44 (d; J = 1.5 Hz, 1H arom.), 3.97 (s, 3H, OCH₃).

3-Brom-4-hydroxy-benzaldehyd (3b)

Zu 144 g (1.18 mol) 4-Hydroxy-benzaldehyd (3a) in 590 ml Essigsäure werden 189 g (1.18 mol) Brom in 590 ml Essigsäure unter Kühlen und Rühren innerhalb 2 h getropft. Anschließend rührt man das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemp. und dampft bei 50 °C i.Vak. ein. Das Produkt wird aus dem braunen festen Rückstand mit siedendem Wasser herausgelöst und durch Filtration der heißen Lösung von den unlöslichen Bestandteilen getrennt. Beim Abkühlen des Filtrats fällt 3b kristallin aus. Ausb. 147.0 g (62%), farblose Kristalle, Schmp. 125 °C³. - IR (KBr): 3110 (OH); 1700 (CO); 1600; 1400; 1330; 1290; 1200; 1150; 1050; 830 cm⁻¹. - ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9.79 (s; 1H, CHO), 8.00 (d; J = 1.5 Hz, 1H arom.), 7.73 (dd; J = 9/1.5 Hz, 1H arom.), 7.10 (d; J = 9 Hz, 1H arom.), 6.15-6.9 (s; mit D₂O austauschbar, OH).

5-Brom-4-hydroxy-3-methoxy-β-nitrostyrol (2c)

2.3 g (0.01 mol) 2b und 0.76 g (0.012 mol) Nitromethan werden in 10 ml wasserfreiem Ethanol gelöst, mit 3 Tropfen einer 20proz. ethanolischen

Methylaminlösung versetzt und 6 h bei 70-75 °C gerührt. Das während der Reaktion ausgefallene Rohprodukt wird abfiltriert und aus Ethanol/Essigsäure 95:5 umkristallisiert. Ausb. 1.8 g (66%), gelbe Kristalle, Schmp. 184 °C⁴. - IR (KBr): 3470 (OH); 1630 (CC); 1490 (NO); 1300; 1200; 1040; 965; 830 cm⁻¹. - ¹H-NMR (60 MHz, D₆-DMSO): δ (ppm) = 8.5-10 (schwach, breit, in D₂O austauschbar, OH), 8.25 (d; J = 15 Hz, 1H, HC = CH-NO₂), 8.00 (d; J = 15 Hz, 1H, HC = CH-NO₂), 7.68 (d; J = 1 Hz, 1H arom.), 7.51 (d; J = 1 Hz, 1H arom.), 3.91 (s; 3H, OCH₃).

3-Brom-4-hydroxy-β-nitrostyrol (3c)

10 g (0.05 mol) 3b werden unter Erwärmen in 16 ml Nitromethan gelöst, mit 0.5 ml einer 20proz. ethanolischen Methylaminlösung versetzt und 7 h bei 80-85 °C gerührt. Das nach dem Abkühlen ausgefallene Rohprodukt (8.4 g ^Δ 69%) wird abfiltriert, getrocknet und ohne weitere Reinigung für die nachfolgende Synthese verwendet. Durch Umkristallisation aus Essigsäure/Wasser 90:10 erhält man gelbe Kristalle. Ausb. 6.2 g (51%), gelbe Kristalle, Schmp. 135 °C. - IR (KBr): 3280 (OH); 1630 (CC); 1600; 1480 (NO); 1330 (NO); 1300; 1250; 980; 820 cm⁻¹. - ¹H-NMR (60 MHz, D₆-DMSO): δ (ppm) = 9.5-10.4 (schwach, breit, in D₂O austauschbar, OH), 8.10 (mc; 3H, 1H arom., HC = CH-NO₂), 7.70 (dd; J = 8/2 Hz, 1H arom.), 6.9 (d; J = 8 Hz, 1H arom.).

5-Brom-4-O-ethoxycarbonyl-3-methoxy-β-nitrostyrol (2d)

Zu einer Lösung von 20 g (0.073 mol) 2c in 130 ml Pyridin werden innerhalb 20 min 12 ml (0.125 mol) Chlorkohlensäureethylester unter Eiskühlung und Rühren getropft. Anschließend rührt man das Reaktionsgemisch 1 h bei Raumtemp., säuert mit eiskalter verdünnter HCl an und saugt den Niederschlag ab. Der Rückstand wird mit kalter verdünnter HCl gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 21.5 g (85%), gelbe Kristalle, Schmp. 138 °C. - C₁₂H₁₂BrNO₆ (346.0) Ber. C 41.6 H 3.52 N 4.1 Gef. C 41.7 H 3.54 N 4.2. - IR (KBr): 1760 (CO); 1630 (CC); 1590; 1570; 1510 (NO); 1350 (NO); 1250; 1200; 1150; 1100; 1040; 970; 850 cm⁻¹. - ¹H-NMR (60 MHz, D₆-DMSO): δ (ppm) = 8.35 (d; J = 14 Hz, 1H, HC = CH-NO₂), 8.05 (d; J = 14 Hz, 1H, HC = CH-NO₂), 7.78 (d; J = 1.5 Hz, 1H arom.), 7.65 (d; J = 1.5 Hz, 1H), 4.85 (s; 1H, OCH₃), 4.27 (q; J = 7 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 1.30 (t; J = 7 Hz, 3H, CH₃-CH₂).

3-Brom-4-O-ethoxycarbonyl-β-nitrostyrol (3d)

Zu einer Lösung von 14 g (0.057 mol) **3c** in 45 ml Pyridin werden innerhalb 20 min 9 ml (0.09 mol) Chlorkohlensäureethylester unter Eiskühlung und Rühren getropft. Aufarbeitung wie bei **2d**. Ausb. 14.8 g (82%), gelbe Kristalle, Schmp. 106 °C. - C₁₁H₁₀BrNO₅ (316.05) Ber. C 41.8 H 3.18 N 4.4 Gef. C 42.0 H 3.22 N 4.6. - IR (KBr): 1740 (CO); 1635 (CC); 1520 (NO); 1350 (NO); 1300; 1260; 1040; 1000; 965; 890; 825 cm⁻¹. - ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.87 (d; J = 13 Hz, 1H, HC = CH-NO₂), 7.76 (d; J = 1.5 Hz, 1H arom.), 7.68 (d; J = 13 Hz, 1H, HC = CH-NO₂), 7.43 (dd; J = 6/1.5 Hz, 1H arom.), 7.30 (d; J = 6 Hz, 1H arom.), 4.33 (q; J = 7 Hz, 2H, CH₃-CH₂), 1.45 (t; J = 7 Hz, 3H, CH₃-CH₂).

*1-(5-Brom-4-O-ethoxycarbonyl-3-methoxy-phenyl)-2-aminoethan-hydrochlorid (2e) und**1-(3-Brom-4-O-ethoxycarbonyl-phenyl)-2-aminoethan-hydrochlorid (3e)*

Zu 15 ml peroxidfreiem, unter Rückfluß siedendem Tetrahydrofuran werden 25 g Zinkamalgam²⁷⁾ gegeben. Zu dieser Mischung werden bei Siedetemp. innerhalb 3 min abwechselnd und in kleinen Anteilen unter heftigem Rühren insgesamt 12 ml konz. HCl und 2.0 g (5.8 mmol) **2d** bzw. 2.0 g (6.3 mmol) **3d** hinzugegeben, wobei sich die gelbe Lösung des Nitrostyrols unter Bildung des Phenylethylamins entfärbt. Anschließend rührt man das Reaktionsgemisch noch 2 min bei Siedetemp. Unmittelbar nach der Reaktion trennt man die Lösung vom Zinkamalgam ab, wäscht das Zinkamalgam mehrmals mit Wasser, vereinigt alle Lösungen, füllt mit Wasser auf 800 ml auf und isoliert das Produkt wie folgt: Die salzsaure Lösung wird mit 5proz. NaOH bis pH 9-10 alkalisch gemacht. Dabei fällt Zinkhydroxid aus. Die alkalische Lösung wird sofort mit 800 ml Ether ausgeschüttelt, wobei sich das Produkt als freies Amin zusammen mit einem Nebenprodukt in der Etherphase löst. Die Etherphase wird sofort mit 160 ml 10proz. HCl ausgeschüttelt. Dabei geht das Produkt in die wäßrige Phase, während das Nebenprodukt in der Etherphase zurückbleibt. Zuletzt wird die salzsaure Lösung bei 70 °C i.Vak. eingedampft, wobei man im Rückstand das Produkt praktisch rein als Hydrochlorid erhält.

2e: Ausb. 1.3 g (64.5%), farblose Kristalle, Schmp. 182 °C (CHCl₃/Ether). - C₁₂H₁₇BrNO₄ · Cl (354.6) Ber. C 40.6 H 4.83 N 4.0 Gef. C 40.5 H 4.88 N 4.1. - IR (KBr): 2960 (NH); 1770 (CO); 1600; 1580; 1500; 1290; 1250; 1200; 1150; 1040; 830 cm⁻¹. - ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.5-8.5 (schwach, breit, austauschbar in D₂O, 3H, RNH₃), 7.06 (d angedeutet; J = 1 Hz, 1H arom.), 6.85 (d angedeutet; J = 1 Hz, 1H arom.), 4.23 (q; J = 7 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 3.76 (s; 3H, OCH₃), 2.5-3.6 (m; breit, 4H, CH₂-CH₂), 1.36 (t; J = 7 Hz, 3H, CH₂-CH₃).

3e: Ausb. 1.3 g (63%), farblose Kristalle, Schmp. 174 °C (Ethanol/Ether). - C₁₁H₁₅BrNO₃ · Cl (324.6) Ber. C 40.7 H 4.65 N 4.3 Gef. C 40.7 H 4.50 N 4.3. - IR (KBr): 2980 (NH); 1770 (CO); 1480; 1370; 1230; 1035; 900; 780 cm⁻¹. - ¹H-NMR (60 MHz, D₆-DMSO): δ (ppm) = 8.0-8.5 (breit, RNH₃), 7.60 (s; 1H arom.), 7.27 (s; 2H arom.), 4.23 (q; J = 7 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 2.71-3.20 (m; breit, 4H, CH₂-CH₂), 1.32 (t; J = 7 Hz, 3H, CH₂-CH₃).

1-(5-Brom-4-O-ethoxycarbonyl-3-methoxy-phenyl)-2-(N-benzyloxycarbonyl)-ethan (2f)

Zu einer Lösung von 1.0 g (2.8 mmol) **2e** in 5 ml Chloroform und 4 ml Chlorkohlensäurebenzylester werden unter Eiskühlung und Rühren innerhalb 15 min 6 ml Pyridin getropft. Anschließend wird 1/2 h bei 90 °C gerührt. Danach werden Pyridin und überschüssiger Chlorkohlensäurebenzylester bei 70 °C i.Vak. abgedampft, der Rückstand wird in Ether aufgenommen, die Etherphase mit verdünnter HCl und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. bei 30 °C eingedampft: 1.2 g (94%) harziger gelber Rückstand, der aus Methanol/Wasser umkristallisiert wird. Ausb. 0.81 g (63.5%), farblose Kristalle, Schmp. 80 °C. - C₂₀H₂₂BrNO₆ (452.3) Ber. C 53.1 H 4.90 N 3.1 Gef. C 53.4 H 5.04 N 3.0. - IR (KBr):

3300 (NH); 3100-2800 (CH aliph.); 1765 (CO); 1690 (CO); 1530; 1280; 1250; 1200; 990; 840 cm⁻¹. - ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.34 (s; 5H, Phenyl), 6.98 (d; J = 1 Hz, 1H arom.), 6.70 (d angedeutet; J = 1 Hz, 1H arom.), 5.10 (s; 2H, O-CH₂), 4.85 (breit; N-H), 4.30 (q; J = 7 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 3.8 (s; 3H, OCH₃), 3.16-3.70 (m; 2H, CH₂-CH₂-NH), 2.56-3.00 (m; 2H, CH₂-CH₂-NH), 1.43 (t; J = 7 Hz, 3H, CH₂-CH₃).

1-(3-Brom-4-O-ethoxycarbonyl-phenyl)-2-(N-tert.-butyloxycarbonyl)-ethan (3f)

Eine Lösung von 1.0 g (3 mmol) **3e** in 10 ml Pyridin und 2.4 ml tert.-Butyloxycarbonylazid¹⁵⁾ wird bei 50 °C 42 h unter Rückfluß gerührt. Anschließend wird mit 5proz. HCl angesäuert, mit Ether ausgeschüttelt, die Etherphase mit verdünnter HCl und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. bei 30 °C eingedampft. Aus der verbleibenden gelbbraunen Lösung wird überschüssiges tert.-Butyloxycarbonylazid im Vakuumtrockenschrank über Nacht bei 50 °C entfernt: 0.8 g (66.5%) Rohprodukt als harziger gelber Rückstand, der direkt für die nachfolgende Synthese eingesetzt werden kann. - IR (KBr): 3350 (NH); 3000-2800 (CH aliph.); 1770 (CO); 1700 (CO); 1510; 1370; 1200; 1170; 1040; 780 cm⁻¹.

*1-(5-Brom-4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-2-(N-benzyloxycarbonyl)-ethan (2) und**1-(3-Brom-4-hydroxy-phenyl)-2-(N-tert.-butyloxycarbonyl)-ethan (3)*

1.0 g (2.2 mmol) **2f** bzw. 1.0 g (2.5 mmol) **3f** werden in 20 ml Dioxan und 7.5 ml N/NaOH gelöst und 7 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 100 ml Wasser verdünnt, mit HCl angesäuert und mit Ether ausgeschüttelt. Die Etherphase wird 2 mal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und bei Raumtemp. i.Vak. eingedampft. Man erhält **2** und **3** als gelbe Harze, die langsam auskristallisieren und aus Methanol/Wasser umkristallisiert werden.

2: Ausb. 0.66 g (79%), farblose Kristalle, Schmp. 110 °C. - C₁₇H₁₈BrNO₄ (380.2) Ber. C 53.7 H 4.77 N 3.7 Gef. 54.0 H 4.84 N 3.7. - IR (KBr): 3300 (NH, OH); 1670 (CO); 1560; 1280; 1140; 1040; 970; 850 cm⁻¹. - ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.36 (s; 5H, Phenyl), 6.93 (d; J = 1 Hz, 1H arom.), 6.61 (d; J = 1.5 Hz, 1H arom.), 5.87 (s; in D₂O austauschbar, OH), 5.31 (s; 2H, O-CH₂), 4.60-5.00 (breit; NH), 3.85 (s; 3H, OCH₃), 3.07-3.65 (m; 2H, CH₂-CH₂-NH), 2.51-2.98 (m; 2H, CH₂-CH₂-NH). **3**: Ausb. 0.35 g (44% bezogen auf **3e**), gelbliche Kristalle, Schmp. 130 °C. - C₁₃H₁₈BrNO₃ (316.2) Ber. C 49.4 H 5.74 N 4.4 Gef. C 49.4 H 5.56 N 4.4. - IR (KBr): 3400 (NH); 3160 (OH); 1660 (CO); 1535; 1365; 1290; 820 cm⁻¹. - ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.31 (d angedeutet; J = 1 Hz, 1H arom.), 7.00 (d angedeutet; J = 1 Hz, 2H arom.), 5.81 (s; in D₂O austauschbar, OH), 4.27-4.80 (breit; NH), 3.32-3.57 (m; 2H, CH₂-CH₂-NH), 2.52-2.97 (m; 2H, CH₂-CH₂-NH), 1.48 (s; 9H, tert.-Butyl).

*2-(2-N-tert.-Butyloxycarbonyl-ethyl)-7-(2-N-benzyloxycarbonyl-ethyl)-9-methoxy-dibenzo-p-dioxin (K),**2,7-Bis-(2-N-benzyloxycarbonyl-ethyl)-4,9-dimethoxy-dibenzo-p-dioxin (K-1) und**2,7-Bis-(2-N-tert.-butyloxycarbonyl-ethyl)-dibenzo-p-dioxin (K-2)*

780 mg (2 mmol) **2** und 650 mg (2 mmol) **3** werden mit 1.4 fein gepulvertem, bei 110 °C getrocknetem Kaliumcarbonat und 0.7 g frisch gefälltem, bei 110 °C getrocknetem Kupfer-II-oxid²⁵⁾ in 5 ml Diphenylether 20 min bei 200 °C unter N₂ gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit Ether verdünnt, vom Kupfer-II-oxid abfiltriert, das Filtrat mit N NaOH, N HCl und Wasser gewaschen, die Etherphase über Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. eingedampft. Der braune flüssige Rückstand enthält überwiegend Diphenylether, in dem die Produkte gelöst vorliegen. Der Rückstand wird sc über 360 g Kieselgel mit Petroether/Essigester 3:2

getrennt. Nach Abtrennung des Diphenylethers wird das Eluat in 10-ml-Fractionen aufgefangen. Man erhält aus den Fractionen 12-27 K-2, aus 59-88 K und aus 191-208 K-1. Die Gesamtausbeute an Dibenzo-p-dioxin-Derivaten einschließlich der Mischfractionen und der nicht identifizierten schwefelsäure-positiven Substanzen beträgt 237 mg (21.6% bezogen auf K). Im Gegensatz zu K-1 und K-2 ließ sich die gewünschte Verbindung K durch Umkristallisieren aus Chloroform/Petrolether analysenrein gewinnen. K: Ausb. 53.5 mg (4.8%), farblose Kristalle, Schmp. 136 °C.

- C₃₀H₃₄N₂O₇ (534.6) Ber. C 67.4 H 6.41 N 5.2 Gef. C 67.7 H 6.43 N 4.9 - IR (KBr): 3360 (NH); 3000-2800 (CH aliph.); 1690 (CO); 1500; 1270; 1000; 800 cm⁻¹. - ¹H-NMR (CDCl₃): siehe Tab. 1. - ¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 156.2 (CO), 155.7 (CO), 147.8 (C-9), 142.5 (C-5a), 141.7 (C-10a), 140.2 (C-4a), 136.4 (C-7), 135.0 (C-2), 133.7 (1C, Benzyl), 130.2 (C-9a), 128.1-128.5 (5C, Benzyl), 124.0 (C-3), 116.7 (C-4), 115.7 (C-1), 108.9 (C-6), 107.6 (C-8), 79.3 (1C, tert. Butyl), 66.8 (1C, Benzyl), 56.5 (OCH₃), 42.1 (C-12), 41.7 (C-12'), 36.0 (C-11), 35.5 (C-11'), 28.5 (3C, tert. Butyl). - MS (70 eV): m/z = 534 (80%, M⁺), 460 (17), 426 (20), 352 (38), 296 (100). K-1: Ausb. 17 mg (2.7%), gelbes amorphes Pulver, Schmp. ab 165 °C. - IR (KBr): 3340 (NH); 3000-2800 (CH aliph.); 1690; 1600; 1510; 1260; 1120; 800 cm⁻¹. - ¹H-NMR (CDCl₃): siehe Tab. 1. - MS (70 eV): m/z = 598 (37%, M⁺), 490 (40), 382 (47), 326 (100), 91 (55). K-2: Ausb. 32 mg (6.6%), farblose Kristalle, Schmp. 212 °C. - IR (KBr): 3335 (NH); 3000-2800 (CH aliph.), 1690 (CO); 1485; 1280; 995 cm⁻¹. - ¹H-NMR (CDCl₃): siehe Tab. 1. - MS (70 eV): m/z = 470 (81%, M⁺), 396 (10), 358 (71), 297 (79), 57 (100).

Literatur

- B. Anjaneyulu, T.R. Govindachari und N. Viswanathan, *Tetrahedron* 27, 439 (1971).
- R. Shriner und P. McCutchan, *J. Am. Chem. Soc.* 51, 2194 (1929).
- M. Brink, *Acta Univ. Lund.* II, 6, 13 (1965); *C. A.* 63, 8240a (1965).
- S. Makarow, *Journal für praktische Chemie N. F.* 141, 86 (1934).
- R. Geiger, G. Jäger, A. Volk und W. Seidel, *Chem. Ber.* 101, 2189 (1968).
- K. Kindler und E. Brandt, *Arch. Pharm.* 273, 478 (1935).
- O. Schales, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 68, 1579 (1935).
- M. Erne und F. Ramirez, *Helv. Chim. Acta* 33, 912 (1950).
- K.M. Dyumaev und I.S. Belostotskaya, *Zhurnal Obshchei Khimii* 32, 2661 (1962); *C. A.* 58, 8938h (1963).
- F. Zymalkowski, *Katalytische Hydrierungen*, S. 161, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1965.
- R. Schröter, *Houben-Weyl* 11/1, S. 351, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1958.
- H. Hellmann und W. Elser, *Liebigs Ann. Chem.* 639, 77 (1961).
- M. Tomita, K. Fujitani und Y. Aoyagi, *Tetrahedron Lett.* 13, 1201 (1967).
- D. Staschewski, *Angew. Chem.* 71, 726 (1959).
- L. Carpino, *J. Am. Chem. Soc.* 81, 956 (1959).
- F. Ullmann und P. Sponagel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 38, 2212 (1905).
- Y. Sawa, N. Tsuji und S. Maeda, *Tetrahedron* 20, 2255 (1964).
- M. Cava und A. Afzali, *J. Org. Chem.* 40, 1553 (1975).
- M. Tomita, *J. Pharm. Soc. Jpn.* 78, 581 (1958).
- M. Tomita und S. Ueda, *J. Pharm. Soc. Jpn.* 80, 353 (1960).
- E. Fujita, *J. Pharm. Soc. Jpn.* 76, 1097 (1956).
- J. Knabe und W. Weirich, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 316, 445, 520, 624 (1983).
- M. Tomita und N. Yoshida, *J. Pharm. Soc. Jpn.* 72, 718 (1952).
- S. Ueda und A. Teraoka, *J. Pharm. Soc. Jpn.* 83, 552 (1963).
- M. Tomita, K. Fujitani und Y. Aoyagi, *Chem. Pharm. Bull.* 13, 1341 (1965).
- H. Weingarten, *J. Org. Chem.* 29, 3624 (1964).
- F. Asinger und H.H. Vogel, *Houben-Weyl* 5/1a, S. 244, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1970.

[Ph567]