

Literatur

- 1 1. Mitt.: K. K. Mayer, Th. Poettinger und W. Wiegrebe, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 481 (1981).
- 2 B. Ciocca und C. Ravazzoni, Boll. Chim. Farm. 85, 161 (1946); C. A. 40, 6756² (1946).
- 3 N. Maxim, Ann. Chim. (Paris) 9, 55 (1928); C. A. 22, 2153 (1928).
- 4 O. Bayer in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band 7/1 S. 285, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1954.
- 5 E. Mosettig, Org. React. 4, 362.
- 6 A. Einhorn, Justus Liebigs Ann. Chem. 300, 163 (1898).
- 7 Y. Miyazaki, Jpn. Pat. 178.114; ref. C. A. 45, 8556i (1961).

[Ph 331]

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 674–685 (1981)

Ortho-Effekte in 1-(o-Aminomethylaryl)-(buten(1)-3-onen und ihren Hydrierungsprodukten, 3. Mitt.¹⁾**o-Aminomethyl-benzalacetone und ihre Hydrierungsprodukte, Teil 2**

Thomas Burgemeister, Klaus K. Mayer, Theodor Poettinger und Wolfgang Wiegrebe^{*)**)}

Fakultät für Chemie und Pharmazie der Universität Regensburg, Universitätsstraße 31,
8400 Regensburg 2
Eingegangen am 28. Oktober 1980

Die Herstellung der Benzalacetone und ihrer (deuterierten) Hydrierungsprodukte (Verbindungen 2–28) wird beschrieben; Anomalitäten in einigen ¹³C-NMR-Spektren werden durch Inkrementrechnungen erklärt.

Ortho-effects in 1-(2-Aminomethylaryl)-1-buten-3-ones and Their Hydrogenation Products, III: 2-(Aminomethyl)phenylmethylenacetones and Their Hydrogenation Products, II

The preparations of the phenylmethylenacetones and their (deuterated) hydrogenation products (compounds 2–28) are described; anomalies in some of the ¹³C-NMR spectra are explained by increment calculations.

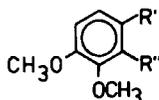
****** Herrn Prof. Dr. *Oelschläger* in freundschaftlicher Verbundenheit zum 60. Geburtstag gewidmet.

0365-6233/81/0808-0674 \$ 02.50/0

© Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1981

Aus Gründen, die in den Mitt. 4 und 5 dieser Reihe^{***)} erläutert werden, reichten die MS-Daten der in Mitt. 2 beschriebenen Verbindungen²⁾ nicht aus, um die unerwarteten Fragmentierungen des Alkaloids Vinceten und seines Dihydroderivates³⁾ zu erklären. Wir haben daher die nachstehend beschriebenen Verbindungen hergestellt.

Opiansäure - Derivate



R'	R''	R'	R''
1: CH=O	COOH	10:	CH ₂ -N(Et) ₂
2: -CHCl-O-CO-		11:	"
3: CH=O	CO-N(Et) ₂	12:	CD ₂ -N(Et) ₂
4:	"	13:	"
5: CO-N(Et) ₂	"	24: CH=O	CO-N(CH ₃) ₂
6:	"	25:	"
7:	"	26:	CH ₂ -N(CH ₃) ₂
8:	CH ₂ -N(Et) ₂	27:	CD ₂ -N(CH ₃) ₂
9:	CD ₂ -N(Et) ₂	28:	CH ₂ -N(CH ₃) ₂

Ph 332. 1

Die Synthesen mit Opiansäure (2,3-Dimethoxy-6-formyl-benzoesäure (**1**)) als Edukt verliefen im allgemeinen günstiger als die in der 2. Mitt.²⁾ beschriebenen Darstellungen.

Bei der Umsetzung von **1** mit SOCl₂ isolierten wir **2** statt 2,3-Dimethoxy-6-formyl-benzoylchlorid als hellbraune kristalline Substanz vom Schmp. 88° (Rohprodukt). Das IR-Spektrum zeigt bei 1775 cm⁻¹ eine intensive CO-Bande, die für eine cyclische Struktur (Fünfring-Lacton) spricht. Damit stimmt die Lage des ArCHCl-O-Singulett bei δ = 7.10 ppm überein, zugleich werden damit die früher beobachteten⁴⁾ Pseudo-Ester der Opiansäure erklärt. *Buu-Hoi* et al.⁵⁾ untersuchten Opiansäure NMR-spektroskopisch und stellten fest, daß das Gleichgewicht zwischen Hydroxylacton-Form und offenkettigem Tautomer vom Lösungsmittel abhängt. Ihre Befunde stützen die Struktur **2**.

Die Umsetzung mit SOCl₂ gelang nicht mit aus Ethanol umkristallisierter Opiansäure, da sich dabei lt. NMR-Spektrum zum Teil das Acetal bildet.

*** Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 712, 722 (1981).

2 wurde als Rohprodukt mit Diethylamin zum o-Formyl-benzamid **3** umgesetzt; bei dessen Aldolkondensation mit Aceton trat neben dem gewünschten Butenon-benzamid **4** als Nebenprodukt 2,3-Dimethoxy-N,N-diethyl-phthalsäure-diamid (**5**) auf. Wir haben dafür keine plausible Erklärung; beide Produkte wurden spektroskopisch charakterisiert. – Aus dem Amidketon **4** wurden mehrere Modellsubstanzen dargestellt, die durch NMR- und Massenspektroskopie (s. 4. und 5. Mitt.) untersucht wurden:

Die Reduktion mit NaBH_4 bzw. NaBD_4 in Methanol lieferte die Hydroxybutenyl(1)-yl-benzamide **6** bzw. **7** in guter Ausbeute. Die Reduktion von **4** zum 3-Hydroxybutenyl-benzylamin **8** bzw. zum dreifach deuterierten 1-(3'-Deutero-3'-hydroxybutenyl)-2-(N,N-diethylamino-dideuteromethyl)-3,4-dimethoxy-benzol (**9**) gelang nach Borch^{6,7,8}.

Versuche, die ungesättigten Amid-Alkohole **6** und **7** in gleicher Weise in die Amine zu überführen, waren erfolglos. Bei der Reduktion von **6** und **7** mit LiAlH_4 bzw. LiAlD_4 erhielten wir die unterschiedlich deuterierten 3-Hydroxybutyl-benzylamin-Derivate **10**, **11**, **12** und **13**. Die Reduktion der Doppelbindung hatten wir unter unseren Bedingungen nicht erwartet, vielmehr wollten wir **6** und **7** mit LiAlH_4 zu den ungesättigten Alkoholen mit o-ständiger Benzylaminogruppe reduzieren und anschließend die Doppelbindung katalytisch hydrieren. Bei der Auswertung der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurde aber durch die Abwesenheit eines AMX- bzw. eines AB-Systems deutlich, daß die Doppelbindung durch LiAlH_4 angegriffen worden war. Derartige Reaktionen beobachtete Brown erstmalig an Zimtalkoholen^{9,10,11}. Für den Verlauf der Reaktion wird angenommen, daß das Hydrid zunächst rasch mit dem Alkohol reagiert und unter H_2 -Entwicklung ein Lithiumaluminiumalkoholat bildet. Es entsteht dann mit mäßiger Geschwindigkeit ein spirocyclischer Komplex, in dem der Wasserstoff an das eine, das Aluminium an das andere vordem ungesättigte C-Atom gebunden ist. Das zum Hydrieren der Doppelbindung erforderliche zweite H stammt aus der Hydrolyse der Kohlenstoff-Aluminium-Bindung. In Übereinstimmung damit fanden wir für **12** bei der ms-Untersuchung M^+ bei m/z 298, so daß die Substanz nur drei D-Atome enthalten konnte, und für **13** M^+ bei m/z 299, entsprechend vier D-Atomen.

Da für unsere ms-Untersuchungen (s. 4. und 5. Mitt.) die Stellung der D-Atome in der Butylseitenkette von entscheidender Bedeutung war, wollten wir durch spektroskopische Methoden zusätzlich sichern, daß die D-Atome in der Butyl-Seitenkette an C-2' und nicht an C-1' lokalisiert sind. Die Massenspektren von **12** und **13** konnten hier keine eindeutige Klärung liefern, da nicht auszuschließen war, daß neben der zu erwartenden α -Spaltung der Butylseitenkette auch o-Effekte¹² der Dideuteromethylaminogruppe auftraten, die eine Interpretation fraglich gemacht hätten.

Durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie (vgl. Tab. 1) konnte mit Sicherheit festgestellt werden, daß C-3' in **13** ein D-Atom trägt, da die endständige Methylgruppe der Butylseitenkette in **11** und **13** ein Singulett bildet, während das Signal bei den an C-3 undeuterten Substanzen **10** und **12** zum Dublett aufgespalten ist. Ebenfalls war sicher, daß **12** und **13** an den den Stickstoff tragenden Methylengruppen zweifach deuteriert sein mußten, da in deren Spektren im Gegensatz zu denen von **10** und **11** kein Signal für die $\text{O-CH}_2\text{-N}$ -Gruppe auftrat.

Die Auswertung des Integrals im Bereich der aliphatischen Protonen sprach für eine Lokalisierung der fraglichen D-Atome an C-2', doch schien uns die Zuordnung der Signale aufgrund der Komplexität der Spektren in diesem Bereich nicht zweifelsfrei.

Tab. 1: ^1H -90 MHz-Spektren von **10**, **11**, **12**, **13** in δ (ppm)

Protonen	10 (D_0); R=H R'=H	11 (D_1); R=D R'=H	12 (D_3); R=H R'=D	13 (D_4); R=D R'=D
$-\text{CR}(\text{OH})-\text{CH}_3$	1.09(d); J=8; 3H	1.08(s); ----; 3H	1.08(d); J=7.8; 3H	1.08(s); ----; 3H
$-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	1.11(t); J=8.5; 6H	1.10(t); J=9.0; 6H	1.10(t); J=9.0; 6H	1.10(t); J=8.5; 6H
$-\text{OH}$	1.43(s) 1H	1.43(s) 1H	1.43(s) 1H	1.43(s) 1H
$\phi-\text{CH}_2-\overset{\circ}{\text{C}}\text{HR}'-$ $-\text{N}-\text{CH}_2-$ und $\phi-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	1.68–1.88(m)	1.69–1.88(m) 2H	1.26–1.71(m) 1H	1.67–1.88(m) 1H
$-\text{CR}(\text{OH})-$	2.30–2.94(m) 6H	2.30–2.98(m) 6H	2.30–2.91(m) 6H	2.28–2.89(m) 6H
$\phi-\text{CH}_2-\text{N}<$	3.34–3.40(m) 1H	-----	3.18–3.30(m) 1H	-----
	3.31, 3.71(AB) 2H J=14.5	3.52, 3.73(AB) 2H J=15.0	-----	-----
$\phi-\text{CH}_3$	3.80, 3.85(s) 6H	3.79, 3.85(s) 6H	3.79, 3.85(s) 6H	3.79, 3.85(s) 6H
$\phi-\text{H}$	6.83, 6.96(AB) 2H J=10.2	6.83, 6.97(AB) 2H J=10.5	6.83, 6.97(AB) 2H J=10.2	6.83, 6.97(AB) 2H J=10.2

*: „fragliches“ deuteriertes C-Atom

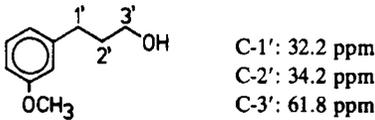
Mit Hilfe der ^{13}C -NMR-Spektroskopie wollten wir diese Frage eindeutig klären: Wenn unsere Annahme, daß die fraglichen D-Atome an C-2' lokalisiert sind, richtig war, so mußte das Signal bei δ (ppm) = 40.43 in den ^{13}C -Spektren C-2' zugeordnet werden und das bei δ (ppm) = 25.97 C-1'. Diese ungewöhnliche Lage der Signale (benzylisches C-Atom bei wesentlich höherem Feld als aliphatisches C-Atom) sprach gegen die nach Lit. ¹³⁾ und den ^1H -NMR-Spektren zu erwartende Stellung des D-Atoms an C-2'.

Tab. 2: 22.63 MHz ^{13}C -Spektren von **10** und **13** (CDCl_3)

Position	δ (ppm) 10	δ (ppm) 13	Broad-band-Dec.	Off Resonance
4 tert. aromat. C-Atome	150.22	150.18	s	s
	148.50	148.45	s	s
	134.90	134.85	s	s
	130.50	130.46	s	s
2 sek. aromat. C-Atome	124.52	124.47	s	quin.
	112.01	112.01	s	quin.
$-\text{CR}(\text{OH})^*$	62.88	62.88	t	t
2 x OCH_3	60.69	60.69	s	q
	55.71	55.71	s	q
$\phi-\text{CR}_2-\text{N}<^*$	47.91	47.91	quin.	quin.
2 $-\text{N}-\text{CH}_2-$	46.28	46.24	s	t
$\phi-\text{CH}_2-\text{CHR}^*$	40.98	40.43	t	q
$\phi-\text{CH}_2-\text{CHR}^*$	26.11	25.97	s	t
$-\text{CR}(\text{OH})-\text{CH}_3^*$	23.25	23.12	s	q
2 $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	10.38	10.43	*s	q

*: **10**: R = H; **13**: R = D

Für das bezüglich der Butylseitenkette in etwa den Verbindungen **10–13** vergleichbare 3-(*m*-Methoxyphenyl)-propanol(1) sind folgende Daten angegeben¹⁴⁾:

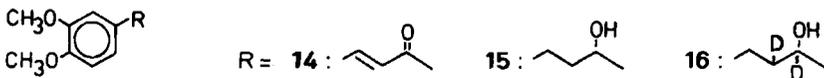


Der geringe Unterschied von nur 2 ppm zwischen C-1' und C-2' dieser Verbindung gegenüber ca. 14.5 ppm bei **13** zeigt, daß neben dem Einfluß des O-Atoms auch die Substituenten am Benzolring und die endständige Methylgruppe der Butylseitenkette in die Überlegungen einbezogen werden müssen.

Durch den Einfluß der zur Butylseitenkette *p*-ständigen Methoxygruppe ergibt sich für das betr. arom. C-6 eine höhere Elektronendichte und damit eine Verschiebung nach höherem Feld um ca. -8.1 ppm¹⁵⁾. Der Wert des Inkrements für die *m*-ständige Methoxygruppe beträgt $+0.9$ ppm und ist damit praktisch zu vernachlässigen. Durch die erhöhte Elektronendichte an C-6 des Benzolkerns wird auch C-1' der Butylseitenkette verstärkt abgeschirmt; das bewirkt eine Hochfeldverschiebung. Hinzu kommt der γ -Effekt des Sauerstoffs an C-3', der ebenfalls eine Verschiebung von C-1' nach höherem Feld bewirkt (-6.2 ppm¹⁵⁾). Für den γ -Effekt der endständigen Methylgruppe der Butylseitenkette ist ebenfalls ein Inkrement von -2.5 ppm¹⁵⁾ zu addieren. Durch Berücksichtigung der genannten Einflüsse auf C-1' ist die ungewöhnliche Lage bei δ (ppm) = 25.97 für dieses C-Atom gut zu erklären, und die Ergebnisse der ¹³C-NMR-Spektren stehen damit im Einklang mit der Lit. und den ¹H-NMR-Spektren.

Durch ¹³C-NMR Untersuchung der Substanzen **15** und **16** sicherten wir obige Überlegungen experimentell: die benzyliche CH₂-Gruppe war ebenfalls nach höherem Feld verschoben.

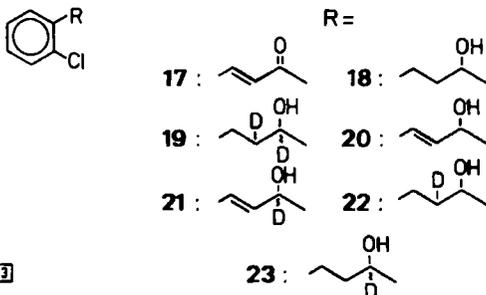
Dimethoxybenzol - Derivate



Ph332.2

Zusätzlich zu den NMR-Untersuchungen an **10–13** bzw. **15** und **16** wollten wir geeignete Modellsubstanzen ms auf die Lokalisation der D-Atome prüfen; das aus *o*-Chlorbenzaldehyd analog zugängliche 2-Chlor-(3'-hydroxybutyl)-benzol (**18**) bzw. die entspr. deuterierte Verbindung **19** sind dafür geeignet.

Chlorbenzol-Derivate



Ph332.3

Tab. 3: 23.63 MHz ¹³C-Spektren von **15** und **16** (CD₂Cl₂):

Positionen	16 δ (ppm)	Broad- Band- Dec.	Off- Reso- nance	15 δ (ppm)	Broad- Band- Dec.	Off- Reso- nance
3 tert. aromat. C-Atome	148.93 147.21 134.93	s s s	s s s	148.93 147.21 134.93	s s s	s s s
3 sek. aromat. C-Atome	120.20 112.05 111.60	s s s	d d d	120.20 112.05 111.60	s s s	d d d
-CR(OH)- *	66.63	t	t	67.23	s	d
2 x OCH ₃	55.91 55.82	s s	q q	55.91 55.82	s s	q q
φ-CH ₂ -CHR- *	40.46	t	q	40.96	s	t
φ-CH ₂ - <u>CHR</u> - *	31.58	s	t	31.67	s	t
-CR(OH)- <u>CH</u> ₃ *	23.23	s	q	23.51	s	q

*: **16**: R = D; **15**: R = H

Bei der ms-Untersuchung dieser Substanzen zeigte sich, daß das „fragliche“ D-Atom an C-2' lokalisiert ist: In den 70eV-Spektren *beider* Verbindungen tritt m/z 125 auf, das durch Abspaltung von ¹³CH₂-CH(OH)-CH₃ bzw. von ¹³CHD-CD(OH)-CH₃ aus M⁺ herrührt¹⁾. Außerdem finden sich Signale bei m/z 45 bzw. m/z 46, CH₃CH=¹³O⁺H bzw. CH₃CD=¹³O⁺H, die die Bindung eines D-Atoms an das die Hydroxylgruppe tragende C-Atom belegen.

Die ¹³C-NMR-Spektren entsprechen den Erwartungen. Zwar erscheint auch bei **18** und **19** C-1' bei höherem Feld als C-2', doch ist aufgrund der fehlenden OCH₃-Gruppen der Unterschied in der chemischen Verschiebung mit ca. 9ppm deutlich geringer ausgeprägt als bei **10** bzw. **13** mit ca. 15ppm.

Da wir bei der Herstellung der Substanzen **10–13** nicht von dem α,β-ungesättigten Keton **4**, sondern von den ungesättigten Alkoholen **6** und **7** ausgegangen waren, waren die Ergebnisse der ms-Untersuchungen an **18** und **19** nur übertragbar, wenn bewiesen werden konnte, daß bei der Reduktion von **17** mit LiAlD₄ die unges. Alkohole **20** und **21** als Intermediate auftreten. Anderenfalls hätte etwa durch eine Michael-analoge Reaktion [D[⊖] an C-1' eintreten können. Daher reduzierten wir **17** mit NaBH₄ bzw. NaBD₄ zu **20** und **21**. Diese sollten dann mit LiAlH₄ bzw. LiAlD₄ behandelt werden. Wenn dabei **18**, **19**, **22** und **23** entstanden, wären damit **20** und **21** als Intermediate der Reduktion von **17** mit LiAlH₄ (LiAlD₄) zu **18** und **19** sehr wahrscheinlich gemacht.

Das bei der Reduktion von **20** mit LiAlH₄ erhaltene Produkt war nach dem MS **18**. Das MS stimmt mit dem Spektrum des durch LiAlH₄-Reduktion von **17** erhaltenen **18** überein. Die Reduktion von **20** mit LiAlD₄ ergab erwartungsgemäß das einfach deuterierte Produkt **22**. Das Auftreten von m/z 125 (62%) beweist auch hier, daß das D-Atom nicht an der benzyliischen CH₂-Gruppe lokalisiert ist. **21** schließlich liefert bei der Reduktion mit LiAlH₄ **23**. Auch hier tritt m/z 125 (67%) auf. **19** erhielten wir durch LiAlD₄-Reduktion von **21**. Das MS von **19** war identisch mit dem des bei der Reduktion von **17** mit LiAlD₄ erhaltenen **19**. Damit war wahrscheinlich, daß **20** und **21** bei der Reduktion von **17** mit LiAlH₄ bzw. LiAlD₄ zu **18** bzw. **19** als Intermediate auftreten, und die Ergebnisse dieses Reaktionsweges mit der Herstellung von **10–13** vergleichbar sind.

Als abschließendes Experiment zur Sicherung der Deuterierung reduzierten wir das α,β-ungesättigte Keton **4** direkt mit LiAlH₄ und erhielten dabei ein Produkt, das mit **10** übereinstimmt.

Wir verfolgten den Reaktionsablauf dc und stellten fest, daß die Reduktion von **4** zum Allylalkohol **6** sehr rasch verläuft. Damit war die denkbare Michael-analoge Reaktion erwartungsgemäß ausgeschlossen. Schon nach wenigen sek. ist **4** fast nicht mehr nachweisbar. Die Amidfunktion wird sehr viel langsamer angegriffen. Erst nach 1 h ist **8** dc nachweisbar. Die Doppelbindung wird erst zum Schluß und nur in der Hitze reduziert. Nach 2,5 h ist nur mehr **10** vorhanden. Damit waren die Strukturen von **10–13** eindeutig geklärt.

Dimethylamide (vgl. Abb. 1)

Da wir bei den ms-Untersuchungen von **10–13** feststellten, daß das uns besonders interessierende Ion¹⁶⁾ $M^{+} - 73$ mu sowohl vom Zerfall $M^{+} - HNet_2$ (ca. 90 % des Totalionenstromes bei m/z 222 in **10**) als auch von dem Ion $M^{+} - C_4H_9O$ (ca. 10 %) herrühren konnte, wurde es notwendig, die analogen Dimethylamino-Verbindungen zu untersuchen, bei denen diese Komplikationen nicht auftreten konnten.

Opiansäure (**1**) wurde wie bei **2** und **3** angegeben mit $SOCl_2$ und Dimethylamin umgesetzt und der daraus resultierende Amid-Aldehyd **24** mit Aceton zu **25** kondensiert. Die unterschiedliche chemische Verschiebung der N-Methylgruppen im ¹H-NMR-Spektrum von **25** steht im Einklang mit der Ethylverbindung **4**.

Die Reduktion von **25** mit $LiAlH_4$ bzw. $LiAlD_4$ führte zu den **10** bzw. **13** analogen Verbindungen **26** und **27**. Die ¹H-NMR-Spektren stimmen gut mit den für **12** und **13** der 2. Mitt.²⁾, sowie **10**, **11**, **12** und **13** dieser Arbeit ermittelten Daten überein (s. exp. Teil).

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben s.¹⁾²⁾

1-Chlor-4,5-dimethoxy-isobenzofuran-3-on (2) und 2,3-Dimethoxy-6-formylbenzoesäure-(N,N-diethyl)-amid (3)

10,5 g **1** („Opiansäure“ Merck) in 150 ml absol. $CHCl_3$ wurden mit 17,5 g $SOCl_2$ 3 h unter Rückfluß erhitzt. $CHCl_3$ und überschüssiges $SOCl_2$ wurden i. Vak. abdestilliert. Zu dem hellbraunen kristallinen Rückstand (Schmp. 88°) wurden 50 ml frisch dest. Diethylamin in 200 ml $CHCl_3$ getropft, dann wurde erneut 2 h zum Sieden erhitzt. Nach Erkalten wurde die $CHCl_3$ -Phase mit verd. HCl und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der braunrote, zähflüssige Rückstand wurde im Kugelrohr destilliert (Sdp._{0,4} 250°, Luftbadtemp.): 7,2 g hellgelbes, zähes Öl. Bei der DC an $SiO_2/EtOAc$ (Detektion UV_{254} und Dinitrophenylhydrazin) zeigten sich noch einige zusätzliche nicht anfärbare Flecke. Daher wurde die Gesamtmenge über eine 75 cm Säule (Ø 3 cm) an $SiO_2/EtOAc$ gereinigt und erneut im Kugelrohr destilliert. Ausb. 6,1 g (50 %) hellgelbes Öl, das in der Kälte kristallisierte. Schmp. 67–69°.

2: IR (KBr): 1775 cm^{-1} (CO, Fünfringlacton). ¹H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 3.92, 4.10 (s; 6H, $\phi-OCH_3$), 7.10 (s; 1H, $\phi-CHCl$), 7.42 (s; 2H, $\phi-H$)

3: $C_{14}H_{19}NO_4$ (265.1) Ber. C 63.4 H 7.17 N 5.3 Gef. C 62.8 H 7.11 N 5.1.

IR (KBr): 1685 (CO), 1632 cm^{-1} (Amid). MS (70 eV): m/e 265 (8 % M^{+}), 236 (100 %, *210.17), 193 (74 %), 165 (26 %, *141.06). ¹H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.00, 1.32 (t; J = 7 Hz, 6H,

2 N-CH₂-CH₃), 3.10, 3.65 (q; J = 7 Hz, 4H, 2 N-CH₂-), 3.87, 3.98 (s; 6H, 2 O-CH₃), 7.03, 7.72 (AB; J = 9 Hz, 2H, O-H), 9.89 (s; 1H, -CHO).

2,3-Dimethoxy-6-(buten(1)-on(3)yl)-N,N-diethyl-benzoesäureamid (4)

10 g **3** in 600 ml MeOH und 50 ml Aceton wurden bei Raumtemp. langsam mit 10 g NaOH in 100 ml H₂O versetzt und 18 h gerührt. Aufarbeitung wie bei **11** der 2. Mitt.²⁾

DC an SiO₂/EtOAc zeigte eine dinitrophenylhydrazin-positive Substanz RF 0.53 und eine nicht anfärbare RF 0.33. Nach Abdestillieren des Ethers wurden die Verbindungen an einer 60 cm Säule (Ø 3 cm) mit SiO₂/EtOAc getrennt. Die Verbindung mit höherem RF erwies sich als **4**. Das fast farblose ölige Produkt kristallisierte in der Kälte. Ausb. 6.2 g (54 %), Schmp. 90–92°.

IR (KBr): 1690 (CO), 1628 cm⁻¹ (Amid). MS (70 eV): C₁₇H₂₃NO₄ m/e 305 (11 % M⁺), 290 (3 %), 262 (100 %, *225.06), 234 (7 %), 218 (8 %), 205 (10 %), 191 (43 %), 176 (12 %). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.05, 1.31 (t; J = 7 Hz, 6H, 2 N-CH₂-CH₃), 2.30 (s; 3H, -COCH₃), 3.09, 3.55 (q; J = 7 Hz, 2 N-CH₂-), 3.79, 3.91 (s; 6H, 2 O-CH₃), 6.55, 7.36 (AB; J = 16 Hz, 2H, -CH=CH-), 6.91, 7.43 (AB; J = 8 Hz, 2H, O-H).

Die hellgelbe Verbindung mit niedrigerem RF war 2,3-Dimethoxy-(N,N-diethyl)-phthalsäure-diamid (**5**), Schmp. 45–47° (Rohprodukt).

IR (KBr): 1628 cm⁻¹ (Amid). MS (70 eV): C₁₈H₂₈N₂O₄ m/e 336 (33 % M⁺), 305 (12 %, *276.86), 265 (58 %) 264 (100 %, *207.42), 236 (89 %, *210.96), 208 (11 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.10, 1.31 (t; J = 7 Hz, 12H, 4 N-CH₂-CH₃), 3.14, 3.56 (q; J = 7 Hz, 8H, 4 N-CH₂-), 3.86, 3.91 (s; 6H, 2 O-CH₃), 6.90, 7.45 (AB; J = 8 Hz, 2H, O-H).

2,3-Dimethoxy-6-(3'-hydroxybuten(1)yl)-N,N-diethyl-benzoesäureamid (6)

200 mg **4** in 20 ml absol. MeOH wurden bei Raumtemp. mit 200 mg NaBH₄ versetzt. Die Reaktion wurde dc verfolgt (SiO₂/EtOAc, Detektion Dinitrophenylhydrazin). Nach 5 min war kein Edukt mehr nachzuweisen. Da **6** in Ether und CHCl₃ schlecht löslich ist, wurde die Reaktionsmischung mit 100 ml H₂O verdünnt und 6 h mit Ether perforiert. Die org. Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und eingengt: 182 mg (90 %) farbloser, öliges Rückstand, der durch NMR und MS als **6** identifiziert wurde.

IR (Film): 3600–3200 (OH), 1620 cm⁻¹ (Amid). MS (70 eV): C₁₇H₂₅NO₄ m/e 307 (34 % M⁺), 292 (5 %, *277.73), 290 (8 %), 276 (13 %, *248.13), 264 (36 %, *227.02), 262 (36 %), 218 (9 %), 191 (100 %, *138.19).

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.00, 1.23 (t; J = 7 Hz, 6H, 2 N-CH₂-CH₃), 1.24 (d; J = 6 Hz, 3H, -CH(OH)-CH₃), 3.19, 3.49 (q; J = 7 Hz, 4H, 2 N-CH₂-), 3.80, 3.87 (s; 6H, 2 O-CH₃), 4.34 (m; 1H, -CH(OH)-), 6.03, 6.46 (ABX; J = 16/2 Hz, 2H, -CH=CH-), 6.86, 7.28 (AB; J = 9 Hz, 2H, O-H).

2,3-Dimethoxy-6-(3'-deutero-3'-hydroxybuten(1)yl)-N,N-diethyl-benzoesäureamid (7)

200 mg **4** wurden wie bei **6** angegeben mit 200 mg NaBD₄ reduziert. Aufarbeitung wie **6**, doch wurde nach Abdestillieren des Ethers 2mal in MeOH aufgenommen und wieder abdestilliert, um OD gegen OH auszutauschen. Ausb. 170 mg (84 %) ölige Substanz.

IR (Film): 3600–3200 (OH), 1620 cm⁻¹ (Amid). MS (70 eV): C₁₇H₂₄DNO₄ m/e 308 (44 % M⁺), 293 (5 %, *278.73), 291 (10 %, *274.93), 277 (18 %, *249.12), 265 (41 %, *288.00), 262 (66 %), 218 (15 %), 192 (100 %, *139.11), 191 (91 %, *137.66), 177 (11 %), 176 (20 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.95, 1.23 (t; J = 7 Hz, 6H, 2 N-CH₂-CH₃), 1.20 (s; 3H, -CD(OH)-CH₃), 3.03, 3.40 (q; J = 7 Hz, 4H, 2 N-CH₂-), 3.78, 3.83 (s; 6H, 2 O-CH₃), 5.93, 6.32 (AB; J = 16 Hz, 2H, -CH=CH-), 6.80, 7.20 (AB; J = 9 Hz, 2H, O-H).

**2,3-Dimethoxy-6-(3'-hydroxybuten(1)yl)-N,N-diethyl-benzylamin (8) und
1-(3'-Deutero-3'-hydroxybuten(1)yl)-2-(N,N-diethylamino-dideuteromethyl)-3,4-dimethoxybenzol (9)**

1,22 g (4 mmol) **4** wurden in 50 ml absol. CH_2Cl_2 unter Feuchtigkeitsausschluß und N_2 mit 836 mg (4,4 mmol) Triethyl-oxoniumtetrafluorborat versetzt. Es wurde 24 h bei Raumtemp. gerührt, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand in 50 ml absol. Ethanol aufgenommen. Diese Lösung wurde bei 0° unter N_2 mit 450 mg (12 mmol) NaBH_4 18 h bei Raumtemp. gerührt, mit 200 ml Wasser versetzt und mit Ether ausgeschüttelt. Nach Trocknen über MgSO_4 wurde der Ether abdestilliert und das Produkt durch SC ($\text{Al}_2\text{O}_3/\text{EtOAc}$) gereinigt (Fraktionen zu 15 ml). Die Fraktionen 10–22 enthielten 650 mg Rohprodukt, das durch erneute SC ($\text{Al}_2\text{O}_3/\text{EtOAc}$) als farbloses Öl rein erhalten werden konnte; RF 0.71.

8: MS (70 eV): $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ m/e 293 (8% M^+), 278 (11%), 264 (5%), 262 (11%), 248 (14%), 220 (36%), 205 (20%, *191.02), 202 (26%), 191 (11%), 189 (14%), 177 (100%), 165 (15%), 162 (44%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 0.95 (t; J = 7 Hz, 6H, 2 N- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.18 (d; J = 6.5 Hz, 3H, - $\text{CH}(\text{OH})\text{-CH}_3$), 2.37 (q; J = 7 Hz, 4H, 2 N- $\text{CH}_2\text{-}$), 3.45 (s; 2H, $\text{O-CH}_2\text{-N}$), 3.54, 3.60 (s; 6H, 2 O-CH_3), 4.28 (m; 1H, - $\text{CH}(\text{OH})\text{-}$), 5.85, 6.94 (ABX; J = 16/6, 2H, - $\text{CH}=\text{CH}$ -), 6.66, 7.10 (AB; J = 9 Hz, 2H, O-H).

9 wurde analog mit NaBD_4 erhalten.

MS (70 eV): $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{D}_3\text{NO}_3$ m/e 296 (25% M^+), 281 (20%), 267 (5%), 265 (9%), 250 (21%), 222 (21%), 207 (15%), 192 (13%), 179 (100%), 164 (40%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 0.95 (t; J = 7 Hz, 6H, 2 N- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.18 (s; 3H, - $\text{CD}(\text{OH})\text{-CH}_3$), 2.39 (q; J = 7 Hz, 4H, 2 N- $\text{CH}_2\text{-}$), 3.62, 3.72 (s; 6H, 2 O-CH_3), 5.86, 6.97 (AB; J = 16 Hz, 2H, - $\text{CH}=\text{CH}$ -), 6.67, 7.12 (AB; J = 9 Hz, 2H, O-H).

**2,3-Dimethoxy-6-(3'-hydroxybutyl)-N,N-diethyl-benzylamin (10),
2,3-Dimethoxy-6-(3'-deutero-3'-hydroxybutyl)-N,N-diethyl-benzylamin (11),
1-(2'-Deutero-3'-hydroxybutyl)-2-(N,N-diethylamino-dideuteromethyl)-3,4-dimethoxybenzol (12)
und 1-(2',3'-Dideutero-3'-hydroxybutyl)-2-(N,N-diethylamino-dideuteromethyl)-3,4-dimethoxybenzol (13)**

Zur Darstellung von **10** wurden 500 mg **6** mit 150 mg LiAlH_4 in 50 ml absol. THF 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Hydrolyse mit wenig H_2O wurde filtriert, der Rückstand mit Ether gewaschen und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Der gelbliche ölige Rückstand wurde in Ether aufgenommen und durch Ausschütteln mit 0,5 N-HCl, anschließendes Alkalisieren der HCl-Phase und Ausschütteln mit Ether gereinigt. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Abdestillieren des Ethers wurde durch SC an Al_2O_3 /Ether gereinigt: 315 mg farbloses Öl.

MS (70 eV): $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ m/e 295 (25%), 280 (4%), 266 (4%), 251 (4%), 250 (4%), 237 (20%), 236 (9%), 222 (47%), 205 (15%), 204 (16%), 189 (29%), 179 (18%), 178 (45%), 177 (14%), 173 (11%), 165 (100%), 164 (14%), 163 (16%). $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.09 (d; J = 8 Hz, 3H, - $\text{CH}(\text{OH})\text{-CH}_3$), 1.11 (t; J = 8.5 Hz, 6H, 2 N- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.43 (s; 1H, OH), 1.68–1.88 (m; 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 2.30–2.94 (m; 6H, 2 N- $\text{CH}_2\text{-}$ und $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 3.34–3.40 (m; 1H, - $\text{CH}(\text{OH})\text{-}$), 3.51, 3.71 (AB; J = 14.5 Hz, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-N}$), 3.80, 3.85 (s; 6H, 2 O-CH_3), 6.83, 6.96 (AB; J = 10.2 Hz, 2H, O-H).

Zur Darstellung von **11** wurden 500 mg **7** mit 150 mg LiAlH_4 analog reduziert: 297 mg **11**.

MS (70 eV): $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{DNO}_3$ m/e 296 (28% M^+), 281 (5%), 267 (6%), 251 (4%), 250 (5%), 238 (10%), 237 (3%), 223 (60%), 205 (21%), 190 (28%), 179 (11%), 178 (19%), 166 (100%), 165 (52%), 164 (12%), 163 (20%). $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.08 (s; 3H, - $\text{CD}(\text{OH})\text{-CH}_3$), 1.10 (t; J = 9 Hz, 6H, 2 N- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.43 (s; 1H, -OH), 1.69–1.88 (m; 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 2.30–2.98

(m; 6H, 2 N-CH₂- und O-CH₂-CH₂-), 3.52, 3.73 (AB; J = 15 Hz, 2H, O-CH₂-N<), 3.79, 3.85 (s; 6H, 2 O-OCH₃), 6.83, 6.97 (AB; J = 10.5 Hz, 2H, O-H).

12 wurde durch Reduktion von 500 mg **6** mit 150 mg LiAlD₄ in einer Ausb. von ca. 300 mg erhalten.

MS (70 eV): C₁₇H₂₆D₃NO₃ m/e 298 (15 % M⁺), 283 (3 %), 269 (5 %), 254 (4 %), 253 (6 %), 239 (11 %), 225 (37 %), 206 (14 %), 205 (15 %), 192 (15 %), 191 (20 %), 182 (15 %), 181 (37 %), 180 (17 %), 168 (25 %), 167 (100 %), 166 (30 %). ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.08 (d; J = 7.8 Hz, 3H, -CH(OH)-CH₃), 1.10 (t; J = 9 Hz, 6H, 2 N-CH₂-CH₃), 1.43 (s; 1H, -OH), 1.26–1.71 (m; 1H, O-CH₂-CHD-), 2.30–2.91 (m; 6H, 2 N-CH₂- und O-CH₂-CHD-), 3.18–3.30 (m; 1H, -CH(OH)-), 3.79, 3.85 (s; 6H, 2 O-OCH₃), 6.83, 6.97 (AB; J = 10.2 Hz, 2H, O-H).

13 wurde durch Reduktion von 500 mg **7** mit 150 mg LiAlD₄ erhalten: Ausb. 280 mg.

MS (70 eV): C₁₇H₂₅D₄NO₃ m/e 299 (26 % M⁺), 284 (5 %), 270 (4 %), 254 (2 %), 253 (5 %), 240 (10 %), 226 (55 %), 207 (15 %), 205 (11 %), 192 (27 %), 183 (12 %), 182 (11 %), 181 (48 %), 180 (19 %), 169 (15 %), 168 (100 %), 167 (37 %), 166 (25 %). ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.08 (s; 3H, -CD(OH)-CH₃), 1.10 (t; J = 8.5 Hz, 6H, 2 N-CH₂-CH₃), 1.43 (s; 1H, -OH), 1.67–1.88 (m; 1H, O-CH₂-CHD-), 2.28–2.89 (m; 6H, 2 N-CH₂- und O-CH₂-CHD-), 3.79, 3.85 (s; 6H, 2 O-OCH₃), 6.83, 6.97 (AB J = 10.2 Hz, 2H, O-H).

3,4-Dimethoxy-(3'-hydroxybutyl)-benzol (15) und

3,4-Dimethoxy-(2',3'-dideutero-3'-hydroxybutyl)-benzol (16)

1 g **14**¹⁷ wurde in 100 ml absol. THF mit 1 g LiAlH₄ bzw. LiAlD₄ 3 h unter Rückfluß erhitzt. – Die Produkte wurden sc an SiO₂/EtOAc gereinigt (RF 0.67), Ausb. je ca. 750 mg Öl.

15: MS (70 eV): C₁₂H₁₈O₃ m/e 210 (63 % M⁺), 192 (14 %, *175.54), 177 (27 %, *163.17), 168 (18 %, *134.40), 165 (15 %), 161 (21 %), 152 (95 %, *110.02), 151 (100 %), 139 (18 %), 137 (30 %, *123.48), *89.38), 121 (29 %, *96.32).

MS (12 eV): m/e 210 (100 %), 192 (6 %), 168 (19 %), 152 (17 %). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.28 (d; J = 6 Hz, 3H, -CH(OH)-CH₃), 1.61–2.02 (m; 2H, O-CH₂-CH₂-), 2.52–2.90 (m; 2H, O-CH₂-CH₂-), 3.91 (s; 6H, 2 O-OCH₃), 4.50–4.70 (m; 1H, -CH(OH)-), 6.70–7.05 (ABX; 3H, O-H).

16: MS (311 A, 80 eV): C₁₂H₁₆D₂O₃ m/e 212 (40 % M⁺), 194 (7 %), 179 (20 %), 166 (11 %), 163 (26 %), 153 (84 %), 152 (28 %), 151 (100 %), 138 (32 %). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.25 (s; 3H, -CD(OH)-CH₃), 1.52–2.01 (m; 1H, O-CH₂-CHD-), 2.50–2.82 (m; 2H, O-CH₂-CHD-), 3.90 (s; 6H, 2 O-OCH₃), 6.72–7.00 (ABX; 3H, O-H).

2-Chlor-(3'-Hydroxybuten(1)yl)-benzol (20) und 2-Chlor-(3'-deutero-3'-hydroxybuten(1)yl)-benzol (21)

1 g **17**¹⁸ wurde in 50 ml MeOH gelöst und mit 400 mg NaBH₄ bzw. NaBD₄ während 30 min reduziert. Übliche Aufarbeitung, Ausb. ca. 900 mg.

20: ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.37 (d; J = 6 Hz, 3H, -CH(OH)-CH₃), 2.95 (s; 1H, -OH), 4.22–4.80 (m; 1H, -CH(OH)-), 6.20, 6.91 (ABX; J = 16/7 Hz, 2H, -CH=CH-), 7.01–7.62 (m; 4H, O-H).

21: ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.37 (s; 3H, -CD(OH)-CH₃), 3.97 (s; 1H, -OH), 6.21, 6.92 (AB; J = 16 Hz, 2H, -CH=CH-), 7.00–7.59 (m; 4H, O-H).

2-Chlor-(3'-hydroxybutyl)-benzol (18) und 2-Chlor-(2',3'-dideutero-3'-hydroxybutyl)-benzol (19)

500 mg **17**¹⁸ wurden in 20 ml absol. THF gelöst und mit 250 mg LiAlH₄ unter Eiskühlung versetzt. Nach 1 h Rühren bei 0° wurde 2 h unter Rückfluß erhitzt. Übliche Aufarbeitung mit H₂O. Der Rückstand wurde sc (Säule 20 cm, Ø 2 cm) an SiO₂/CH₂Cl₂ gereinigt: 320 mg farbloses Öl.

IR (Film): 3360 cm^{-1} (OH). MS (70 eV): $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ClO}$ m/e 184 (11 % M^+), 166 (53 %), 151 (29 %), 142 (20 %), 131 (100 %), 125 (68 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.20 (d; J = 6 Hz, 3H, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$), 1.30–1.90 (m; 2H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2.66–3.01 (m; 2H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 3.67–4.08 (m; 1H, $-\text{CH}(\text{OH})-$), 7.09–7.44 (m; 4H, $\text{O}-\text{H}$).

19 wurde analog aus 500 mg **17** mit 250 mg LiAlD_4 erhalten.

IR (Film): 3360 cm^{-1} (OH). MS (70 eV): $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClD}_2\text{O}$ m/e 186 (17 % M^+), 168 (55 %), 153 (30 %), 143 (8 %), 133 (100 %), 125 (47 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.21 (s; 3H, $-\text{CD}(\text{OH})-\text{CH}_3$), 1.34–1.67 (m; 1H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CHD}-$), 2.60–3.00 (m; 2H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CHD}-$), 7.05–7.45 (m; 4H, $\text{O}-\text{H}$).

22 wurde analog **12** aus **20** mit LiAlD_4 , **23** analog **11** aus **21** mit LiAlH_4 erhalten.

2,3-Dimethoxy-6-formyl-benzoesäure-(N,N-dimethyl)-amid (**24**)

25 g 1 wurden entspr. **2** und **3** mit SOCl_2 und Dimethylamin umgesetzt. Reinigung des Produkts durch SC an $\text{SiO}_2/\text{EtOAc}$, anschließend Destillation im Kugelrohr. Ausb. 11,5 g farbloses Öl (Sdp._{0.01} 240°, Luftbadtemp.).

IR (Film): 1685 (CO), 1630 cm^{-1} (Amid). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.79, 3.18 (s; 6H, 2N- CH_3), 3.87, 3.96 (s; 6H, 2O- OCH_3), 7.04, 7.72 (AB; J = 9 Hz, 2H, $\text{O}-\text{H}$), 9.87 (s; 1H, CHO).

2,3-Dimethoxy-6-(buten(1)-on(3)yl)-benzoesäure-(N,N-dimethyl)-amid (**25**)

4 g 24 wurden analog **3** umgesetzt, sc Reinigung an $\text{SiO}_2/\text{EtOAc}$. Ausbeute 3,1 g leicht gelbliches Öl.

IR (Film): 1687 (CO), 1635 cm^{-1} (breit, Amid). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.32 (s; 3H, $-\text{COCH}_3$), 2.80, 3.19 (s; 6H, 2N- CH_3), 3.88, 3.95 (s; 6H, 2O- OCH_3), 6.58, 7.40 (AB; J = 17 Hz, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$), 6.97, 7.32 (AB; J = 9 Hz, 2H, $\text{O}-\text{H}$).

2,3-Dimethoxy-6-(3'-hydroxybutyl)-(N,N-dimethyl)-benzylamin (**26**) und

1-(2', 3'-Dideutero-3'-hydroxybutyl)-2-(N,N-dimethylamino-dideuteromethyl)-3,4-dimethoxybenzol (**27**)

500 mg 25 wurden in 50 ml absol. THF mit 500 mg LiAlH_4 bzw. LiAlD_4 3 h unter Rückfluß erhitzt. Übliche Aufarbeitung. Der Rückstand wurde sc an $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{Et}_2\text{O}$ gereinigt. Ausb. 390 mg farbloses Öl.

26: MS (70 eV): $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ m/e 267 (11 % M^+), 252 (1 %), 222 (19 %), *184.58, 209 (8 %), *163.60, 204 (6 %), *187.46, 189 (17 %), *175.10, 179 (22 %), 178 (54 %), 177 (22 %), 165 (100 %), *122.64, 164 (26 %), 163 (30 %). MS (11 eV): 267 (57 % M^+), 222 (100 %), 209 (52 %), 204 (22 %), 189 (20 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.10 (d; J = 6 Hz, 3H, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$), 1.48 (s; 1H, $-\text{OH}$), 1.52–2.02 (m; 2H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2.32 (s; 6H, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.60–3.00 (m; 2H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 3.04–3.52 (m; 1H, $-\text{CH}(\text{OH})-$), 3.58 (s; 2H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{N}<$), 3.72, 3.78 (s. 6H, 2O- OCH_3), 6.83, 7.00 (AB entartet; J = 9 Hz, 2H, $\text{O}-\text{H}$).

27: MS (70 eV): $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{D}_4\text{NO}_3$ m/e 271 (37 % M^+), 256 (4 %), 226 (80 %), *188.47, 212 (18 %), 207 (11 %), 205 (19 %), 192 (27 %), 183 (18 %), 181 (74 %), 180 (28 %), 168 (100 %), 167 (46 %), 166 (50 %). MS (12 eV): 271 (61 % M^+), 226 (100 %), 212 (40 %), 207 (10 %), 192 (9 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.10 (s; 3H, $-\text{CD}(\text{OH})-\text{CH}_3$), 1.52 (s; 1H, $-\text{OH}$), 1.52–2.00 (m; 1H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CHD}-$), 2.32 (s; 6H, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.62–3.09 (m; 2H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CHD}-$), 3.73, 3.80 (s; 6H, 2O- OCH_3), 6.78, 7.01 (AB entartet; J = 9 Hz, 2H, $\text{O}-\text{H}$).

2,3-Dimethoxy-6-(3'-hydroxybuten(1)yl)-(N,N-dimethyl)-benzylamin (**28**)

200 mg 25 wurden wir bei **4** angegeben umgesetzt. Reinigung durch SC an $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{EtOAc}$: Fraktionen zu 8 ml, die Fraktionen 6–15 enthielten **28**, Ausb. 137 mg.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.34 (d; J = 7 Hz, 3H, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$), 2.24 (s; 6H, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.00 (s; 1H, OH), 3.52 (s; 2H, $\text{OCH}_2-\text{N}<$), 3.83, 3.90 (s; 6H, 2 $\text{O}-\text{OCH}_3$), 4.20–4.72 (m; 1H, $-\text{CH}(\text{OH})-$), 6.06, 7.01 (ABX; J = 16/7 Hz, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$), 6.85, 7.32 (AB; J = 9 Hz, 2H, $\text{O}-\text{H}$).

Literatur

- 1,2 1. und 2. Mitt.: K. K. Mayer, Th. Poettinger und W. Wiegrebbe, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **314**, 481, 669 (1981).
- 3 H. Budzikiewicz, L. Faber, E.-G. Herrmann, F.F. Perrollaz, U.P. Schlunegger und W. Wiegrebbe, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 1212.
- 4 A. Kirpal, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **60**, 382 (1927) und dort zit. Lit.
- 5 N.P. Buu-Hoi, M. Dufour und P. Jacquignon, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 137.
- 6 R.F. Borch, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 61.
- 7 H. Meerwein, *Org. Synth.* **46**, 113 (1966).
- 8 J. Zabicky, *The Chemistry of Functional Groups*, Band 8: *The Chemistry of Amides*, S. 798, Interscience Publishers, London 1970.
- 9 L. F. Fieser und M. Fieser, *Organische Chemie*, 2. Aufl., S. 272, Verlag Chemie, Weinheim 1968.
- 10 W.G. Brown, *Org. React.* **6**, 481 (1951).
- 11 F.A. Hochstein und W.G. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 3484 (1948).
- 12 H. Schwarz, *Top. Curr. Chem.* **73**, 231 (1978).
- 13 Bruker ^{13}C -Data Bank, Vol. 1, S. 159, Bruker Physik, Karlsruhe 1976.
- 14 W. Bremser, L. Ernst, B. Franke, R. Gerhards und A. Hardt, *Carbon-13 NMR Spectral Data*, Spektrennummer: 12727, Verlag Chemie, Weinheim 1979.
- 15 E. Breitmaier und G. Bauer, ^{13}C -NMR-Spektroskopie, S. 61, 49 und 52, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1977.
- 16 W. Wiegrebbe, U.P. Schlunegger, F.F. Perrollaz und P. Riedl, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **311**, 328 (1978).
- 17 A. Kaufmann und R. Radosević, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **49**, 678 (1916).
- 18 D. Vorländer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **294**, 291 (1896).

[Ph 332]

Arch. Pharm. (Weinheim) **314**, 685–690 (1981)

Zur Kinetik der Nicomorphin-Desacylierung in wäßrigem Medium

Wolfgang Lindner* und Hans-Jürgen Semmelrock

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Graz, Schubertstraße 1, A-8010 Graz
Eingegangen am 28. Oktober 1980

Mit Hilfe der HPLC wird eine Studie über die Nicomorphin-(Morphin-3,6-dinicotinat, MDN) und Heroin-(Morphin-3,6-diacetat, MDA) Hydrolyse in wäßrigen Lösungen in Abhängigkeit vom pH durchgeführt.

MDN bzw. MDA wird zunächst zu Morphin-6-nicotinat (MMN) bzw. Morphin-6-acetat (MMA) desacyliert und in einer wesentlich langsameren Folgereaktion zu freiem Morphin. Für beide Verseifungsschritte wird eine Reaktion erster Ordnung angenommen und die Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten der MDN und MDA Desacylierung bestimmt.

0365-6233/81/0808-0685 \$ 02.50/0

© Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1981