

indicate that this ratio of products is mainly due to steric effects, the relative reactivities tending to produce the opposite effect. This is confirmed by computation of the atomic polarization energies, A and A' , which indicate the same order of reactivities as the polarizabilities. The polarization energies are listed in Table II. In

Table II
Atomic Polarization Energies

Position	$A (-\beta)$	$A' (-\gamma)$
2	2.400	1.736
3	2.544	1.856
4	2.447	1.766

brief they represent approximations to the variable portion of the activation energies of substitution¹.

As biphenyl is an alternant hydrocarbon there will be one set of positions which are reactive in all three classes of reactions (electrophilic, nucleophilic, and radical)²; in the present case positions 2 and 4. This is confirmed experimentally by the observation³ that benzoyl peroxide decomposes in solution in biphenyl to give *p*-terphenyl.

The LCAO quantities known as free valences, introduced by COULSON⁴, have been widely employed in discussions of chemical reactivities of hydrocarbons in spite of their rather vague connection with such properties. The free valences of the three positions in biphenyl are given in Table III. They too indicate reactivities in the order 2, 4, 3, so it must be concluded that electronically the most reactive position in biphenyl is position 2, and that steric effects play an important part in the course of substitution observed experimentally.

Table III

Position	Free Valence
2	.385
3	.343
4	.360

It is interesting to compare the present results with those for the closely related molecule biphenylene. The most reactive position in the latter is position 2, for which π , A , and A' are respectively $-.443/\beta$, -2.352β , and $-1.672\gamma^2$. These results indicate a greater reactivity than the 2 position of biphenyl, and in view of the undoubted steric hindrance in the latter, biphenylene should undergo substitution considerably more rapidly than biphenyl. In contrast to biphenyl the free valence of position 1 is greater than that of position 2. This discovery has cast some doubt upon the validity of the

use of free valence in discussions of chemical reactivity. For this reason experimental investigation of the chemistry of biphenylene is of great importance.

R. D. BROWN

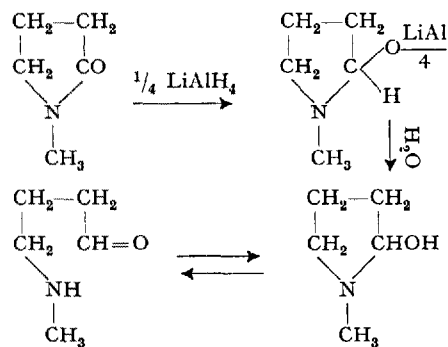
Chemistry Department University of Melbourne, Victoria, Australia, February 6, 1950.

Zusammenfassung

Das Biphenyl wurde mit Hilfe der Methode der «Molecular orbitals» studiert. Die Ergebnisse stimmen mit der praktischen Erfahrung überein; es scheint aber, daß auch sterische Wirkungen mitspielen. Es muß bestritten werden, daß die *p*-Stellung die elektronisch wirksamere ist.

Über die Einwirkung von LiAlH_4 auf Lactame

Bei der Suche nach einer Darstellungsmöglichkeit für den bisher noch nicht synthetisierten, nach HESS und EICHEL¹ dem Pelletierin, einem Alkaloid des Granatapfelbaumes zugrunde liegenden 3-(α -Piperidyl)-propionaldehyd, wurde die Reaktion von LiAlH_4 mit Lactamen näher untersucht. Bei der Einwirkung von überschüssigem LiAlH_4 auf Lactame konnten bis jetzt nur die sauerstofffreien Basen erhalten werden. Da sich aber LiAlH_4 in vielen Reaktionen wie eine Grignardverbindung verhält und Grignardverbindungen mit Lactamen unter primärer Bildung der tertiären Alkohole reagieren können², schien uns die Möglichkeit gegeben, auch die Reaktion zwischen LiAlH_4 und Lactamen unter geeigneten Bedingungen auf einer Zwischenstufe festzuhalten und so gemäß dem unten beim N-Methyl- α -pyrrolidon skizzierten Reaktionsverlauf zu den sonst schwer zugänglichen ω -Aminoaldehyden, bzw. ihren Derivaten zu gelangen.



Wir konnten nun tatsächlich durch Einwirkenlassen der berechneten Mengen von LiAlH_4 auf N-Methyl- α -pyrrolidon und N-Methyl- α -piperidon zum δ -Methylaminovaleraldehyd und γ -Methylaminobutyraldehyd gelangen. Der Beweis ihrer Bildung kann am besten durch die Kondensation mit Acetondicarbonsäure gemäß dem zuerst von ROBINSON³ angegebenen Schema für eine zellmögliche Bildung von Hygrin, Cuskygrin usw. erbracht werden. Diese Vorstellungen sind in jüngster Zeit auch von anderer Seite⁴ experimentell ver-

¹ These quantities have been discussed in some detail by BROWN, *l. c.*, ref. 3.

² R. D. BROWN, *Trans. Faraday Soc.*, **46**, 146 (1950).

³ H. GELISSEN and P. H. HERMANS, *Ber.* **58**, 285 (1925).

⁴ See for example C. A. COULSON and H. C. LONGUET-HIGGINS, *Rev. Sci.* **35**, 929 (1947).

¹ K. HESS und A. EICHEL, *Ber. Dtsch. chem. Ges.* **50**, 1192 (1917).

² K. WINTERFELD und P. PETKOW, *Chem. Ber.* **82**, 156 (1949).

³ R. ROBINSON, *J. Chem. Soc. London* **111**, 876 (1917).

⁴ E. ANET, G. K. HUGHES und E. RITCHIE, *Nature* **163**, 289 (1949); **164**, 501 (1949). Siehe auch CL. SCHÖPF, *Angew. Chem.* **61** 31 (1949).

wirklicht worden. Es gelang uns nun, von den genannten Lactamen ausgehend, in einem Reaktionsgang Hygrin, Cuskygrin und Methylisopelletierin zu erhalten. Auch aus α -Piperidon konnten wir in analoger Reaktion Iso-pelletierin erhalten.

Nachdem damit die Gangbarkeit dieses Weges zur Synthese von Aminoaldehyden aus Lactamen erwiesen war, ließen wir in gleicher Weise LiAlH_4 auf 2-Oxo-octa-hydroindolizin einwirken. Wir erhielten dabei eine unbeständige Verbindung, die nach ihren Eigenschaften, vor allem der Kondensationsfähigkeit mit Acetondicarbonsäure, den gesuchten 3-(α -Piperidyl)-propionaldehyd vorstellt. Die Derivate der Verbindung sind zum Teil ebenfalls instabil und entsprechen in ihren Eigenschaften nicht den in der Literatur beschriebenen Derivaten des Pelletierins.

Über die experimentellen Einzelheiten dieser Arbeit und die mit diesen Versuchen in Zusammenhang stehende Frage der Konstitution des Pelletierins erfolgen später ausführliche Veröffentlichungen in den Monatsheften für Chemie.

F. GALINOVSKY und R. WEISER

II. Chemisches Laboratorium der Universität Wien, den 24. März 1950.

Summary

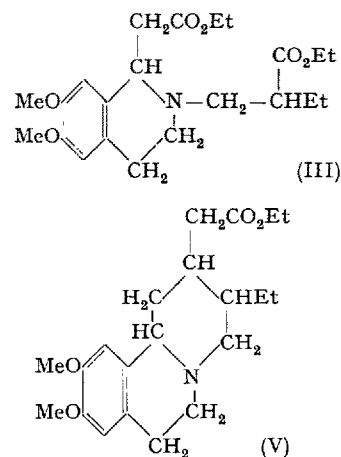
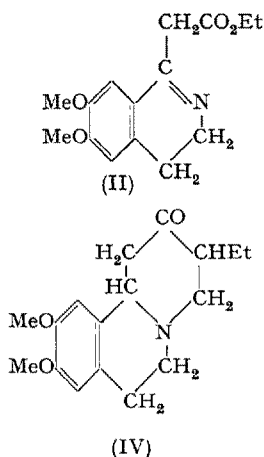
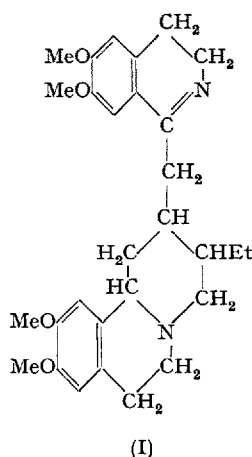
Whereas oxygen-free bases arise when an excess of LiAlH_4 acts on lactames, the corresponding aminoaldehydes, which serve as points of departure for the possible synthesis of alkaloids by the cells, are obtained when calculated quantities of LiAlH_4 are allowed to act on lactames. Through a corresponding reaction the not yet synthetically prepared 3-(α -Piperidyl)-propionaldehyde was formed from 2-oxooctahydroindolizine. Up to now the former has been assumed to be identical with the alkaloid of the pomegranate tree, pelletierine.

The Total Synthesis of *dl*-Rubremetinium Bromide

Confirmation of the structure of the alkaloid emetine¹ has been achieved by a synthesis of racemic O-methylpsychotrine (I) (mixed stereoisomers), identified by oxidation with mercuric acetate² to *dl*-rubremetinium

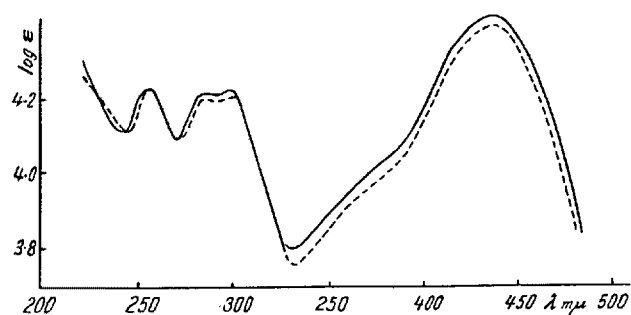
¹ A. R. BATTERSBY and H. T. OPENSHAW, *Exper.* 5, 398 (1949); *J. Chem. Soc.* 3207 (1949). – M. PAILER and K. PORSCHINSKI, *Mh. Chem.* 80, 94 (1949).

² A. R. BATTERSBY and H. T. OPENSHAW, *J. Chem. Soc.* 67 (1949).



bromide, having an absorption spectrum identical with that of *d*-rubremetinium bromide¹ derived from emetine.

Carbethoxyacetyl chloride was treated with β -3:4-dimethoxyphenylethylamine and the resulting amide, m. p. 63–64°, was cyclised with phosphoric oxide to ethyl 6:7-dimethoxy-3:4-dihydroisoquinoline-1-acetate (II), m. p. 85.5–86.5°. (Found: C, 64.9; H, 7.05; N, 5.20. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}$ requires C, 64.9; H, 6.95; N, 5.05%.) Hydrogenation to the tetrahydroisoquinoline, m. p. 77–78°, was followed by treatment with ethyl α -formylbutyrate and hydrogenation of the crude con-



Absorption spectra in water

— *d*-Rubremetinium bromide²

- - - *dl*-Rubremetinium bromide, synthetic

densation product, yielding the diester (III), m. p. 76–77°. (Found: C, 64.8; H, 8.43; N, 3.31. $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{O}_6\text{N}$ requires C, 64.7; H, 8.15; N, 3.45%.) Dieckmann cyclisation followed by hydrolysis yielded the ketone (IV), m. p. 109–109.5°. (Found: C, 70.3; H, 7.8; N, 5.1. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}$ requires C, 70.6; H, 8.0; N, 4.9%.) Reaction with ethyl cyanoacetate in the presence of ammonium acetate, followed by acid hydrolysis, decarboxylation, hydrogenation, isolation of the acidic product and esterification, gave the ester (V) (Found: N, 3.85. $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{N}$ requires N, 3.89%), which was heated with β -3:4-dimethoxyphenylethylamine at 180°. The resulting amide was cyclised with phosphoryl chloride, and the crude dihydroisoquinoline (I) was isolated from the basic products by distillation. From the products of its oxidation with mercuric acetate, *dl*-rubremetinium bromide was isolated as small, bright red needles, similar in appearance to authentic *d*-rubremetinium bromide, and melting with decomposition at 180–185°. (Found, after drying at 100°: N, 5.36. $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{N}_2\text{Br}$ requires N, 5.06%.)

¹ P. KARRER, C. H. EUGSTER, and O. RÜTTNER, *Helv. chim. acta*, 31, 1219 (1948).