

## ALBERT MONDON

Synthetische Arbeiten in der Reihe der aromatischen Erythrina-Alkaloide, I

**Synthese des *racem. trans*-15.16-Dimethoxy-erythrinans<sup>1)</sup>**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Kiel

(Eingegangen am 26. Februar 1959)

*racem. trans*-15.16-Dimethoxy-erythrinan läßt sich durch eine einfache Synthese aus Homoveratrylamin und Cyclohexanon-(2)-essigsäure in guter Ausbeute gewinnen.

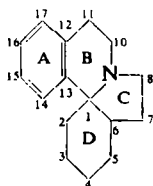
Die Alkaloide der Erythrineen sind durch die im Jahre 1937 begonnenen Untersuchungen von K. FOLKERS bekannt geworden. Ihre Konstitutionsaufklärung ist mit den Namen V. PRELOG und V. BOEKELHEIDE auf das engste verknüpft<sup>2)</sup>.

Mit Ausnahme der beiden Erythroidine leiten sich die Erythrina-Alkaloide von dem tetracyclischen Ringsystem I, dem Erythrinan, ab, dessen Synthese B. BELLEAU<sup>3,4)</sup> im Jahre 1953 gelang. Die Bezifferung des Ringsystems entspricht dem neuesten Vorschlag von V. PRELOG<sup>2,5)</sup>.

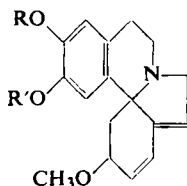
Es sind acht natürliche Alkaloide der aromatischen Reihe bekannt, die als Umwandlungsprodukte des Erysopins (II, R u. R' = H) beschrieben werden können.

Durch Monomethylierung entsteht das Isomerenpaar Erysodin und Erysovin (II, R = H, R' = CH<sub>3</sub> und umgekehrt<sup>8)</sup>) und das Erysonin<sup>8)</sup> mit freier OH-Gruppe am C-Atom 3, durch Bildung des Methylenäthers das Erythralin (II, RR' = CH<sub>2</sub>). Der künstlich dargestellte Dimethyläther (II, R und R' = CH<sub>3</sub>) heißt Erysotrin.

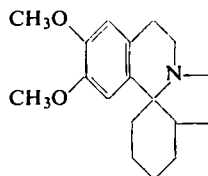
Im Dihydro-erythralin (Erythramin) und Dihydro-erysodin ist die Doppelbindung im Ring D abgesättigt. Das Alkaloid Erythratin ist ein Wasseranlagerungsprodukt des Erythralins, dessen Struktur noch nicht völlig gesichert ist.



I



II



III

Die Doppelbindung im Ring D der Alkaloide ist leicht angreifbar, diejenige im Ring C ist nur mit Platin in Eisessig hydrierbar; aus räumlichen Gründen erhält man dabei immer nur ein sterisch einheitliches Tetrahydro-Derivat. Vom Erysodin aus-

<sup>1)</sup> A. MONDON, *Angew. Chem.* **68**, 578 [1956].

<sup>2)</sup> Literatur-Zusammenfassung: V. PRELOG, *Angew. Chem.* **69**, 33 [1957].

<sup>3)</sup> *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 5765 [1953]. <sup>4)</sup> *Canad. J. Chem.* **35**, 651 [1957].

<sup>5)</sup> Es wurden früher zwei andere Bezifferungsweisen benutzt, vgl. I. c. <sup>6,7)</sup>.

<sup>6)</sup> M. CARMACK, B. C. MCKUSICK und V. PRELOG, *Helv. chim. Acta* **34**, 1601 [1951].

<sup>7)</sup> V. PRELOG, B. C. MCKUSICK, J. R. MERCHANT, S. JULIA und M. WILHELM, *Helv. chim. Acta* **39**, 498 [1956].

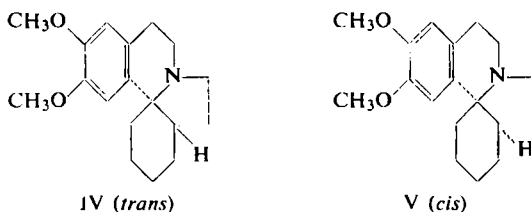
<sup>8)</sup> Die genaue Zuordnung von OH und OCH<sub>3</sub> an den C-Atomen 15 und 16 ist nicht bekannt.

gehend, kann man auch die Methyläther-Gruppe am C-Atom 3 durch reduktive Spaltung und Hydrierung entfernen und erhält nach Rückmethylierung der phenolischen Zwischenstufe den Methyläther des Hexahydro-apoerysodins (III)<sup>6,9)</sup>.

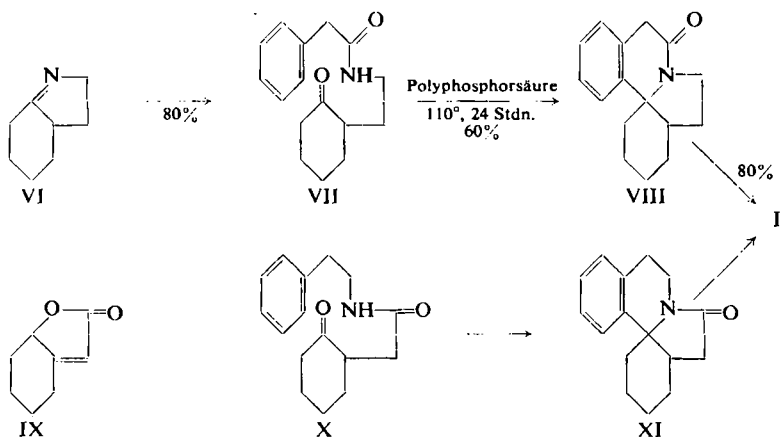
Dieses optisch aktive Abbauprodukt hat noch das charakteristische Kohlenstoffgerüst der natürlichen Alkaloide – seine Synthese mußte den unmittelbaren Beweis für ihre Spiranstruktur erbringen.

Das Abbauprodukt III hat sehr wahrscheinlich den gleichen räumlichen Aufbau wie das Tetrahydro-erythralin, für das PRELOG<sup>2,7)</sup> eine *trans*-Verknüpfung des hydrierten Indolrings als gesichert annimmt; seine Strukturformel III kann daher zur Stereoformel IV erweitert werden. Da die räumliche Anordnung der Formel V mit *cis*-verknüpftem Indolring nach Betrachtungen am Modell ebenfalls spannungsfrei ist, läßt sich nicht voraussagen, welches Stereoisomere bei der Synthese bevorzugt sein wird.

Es sei hier vorweggenommen, daß wir bei den Synthesen Erythrinan-Derivate der beiden sterischen Reihen erhalten haben; soweit eine Zuordnung möglich ist, wird der Unterschied in der Grundstruktur I durch den Zusatz *cis* und *trans* gekennzeichnet.



Die Synthese des Erythrinans I von BELLEAU<sup>3)</sup> war die erste erfolgreiche auf dem Arbeitsgebiet. Ihr wesentlicher Schritt beruht auf dem originellen Ringschluß, bei dem das Ketoamid VII mit heißer Polyphosphorsäure direkt zum Spirolactam VIII cyclisiert wird. Der Wert der schönen Synthese ist dadurch beeinträchtigt, daß als Zwischenprodukt das empfindliche und nur in mäßiger Ausbeute zugängliche Hexahydro-indol VI<sup>10)</sup> benötigt wird.



<sup>9)</sup> Die Verbindung III kann formal auch als Hexahydro-apoerysotrin bezeichnet werden.

<sup>10)</sup> Zur Struktur vgl. B. WITKOP, J. Amer. chem. Soc. 78, 2873 [1956].

Der eigene Plan ging von dem Gedanken aus, statt des Ketoamids VII das isomere Ketoamid X zu verwenden, von dem zu erwarten war, daß es für den Ringschluß ebenfalls geeignet sein würde. Der Aufbau der Vorstufe X erfordert nur  $\beta$ -Phenyl-äthylamin und Cyclohexanon-(2)-essigsäure als leicht zugängliche Ausgangsmaterialien. Der Plan läßt auch Möglichkeiten offen, die Synthese später zu erweitern.

Um den Anwendungsbereich des Ringschlusses kennen zu lernen, habe ich folgenden einfachen Versuch durchgeführt:  $\beta$ -Phenyl-äthylamin und Cyclohexanon-(2)-essigsäure-äthylester (XII) wurden mit Polyphosphorsäure gemischt und unter den angegebenen Bedingungen (VII  $\rightarrow$  VIII) erhitzt. Als Hauptprodukt war aus dem Ketoester das bekannte Lacton IX entstanden<sup>11)</sup>, daneben ein neutraler Stoff vom Schmp. 85°, der Stickstoff enthielt und keine Reaktionen auf Doppelbindungen oder Ketogruppen zeigte. Seine Reduktion mit Lithiumalanat führte zu einer tertiären Base, die durch ihr Pikrat und Jodmethylat charakterisiert wurde. Die Schmelzpunkte der Derivate zeigten eine gute Übereinstimmung mit denen des Erythrinans<sup>3)</sup>; die Vorstufe der Reduktion – der Stoff vom Schmp. 85° – konnte nur das gesättigte Lactam XI sein.

Obwohl die Ausbeute bei diesem Versuch weniger als 10% d. Th. betrug, war prinzipiell gezeigt, daß Verbindungen mit Erythrinanstruktur über Vorstufen vom Typus X zugänglich sind<sup>12)</sup>.

Wider Erwarten gelang der Versuch bei der Übertragung auf Homoveratrylamin nicht. Offenbar wird das stärker basische Amin durch Bildung seines Phosphates so fest gebunden, daß eine Kondensation mit dem Ketoester nicht mehr möglich ist<sup>13)</sup>.

Zur Synthese der substituierten Cyclisierungsvorstufe XVI wurde der Umweg über das Ketalamid XV eingeschlagen, um Nebenreaktionen an der Ketogruppe auszuschließen. Als Ausgangsmaterial dient die Cycloketalsäure XIV, deren Darstellung aus Cyclohexanon über den Ketoester XII nach dem Enamin-Verfahren von G. STORK und Mitarbb.<sup>14)</sup> im Versuchsteil ausführlich beschrieben ist.

Wird eine homogene Mischung der Säure XIV mit Homoveratrylamin langsam auf 180° erhitzt, so tritt in bekannter Weise<sup>15)</sup> unter Abspaltung von Wasser Kondensation zum Amid XV (Schmp. 123°) ein.

Die Kondensation in siedendem Toluol oder Xylol führt zu dem gleichen Ergebnis; es kann unter diesen Bedingungen auch der Äthylester XIII statt der freien Säure eingesetzt werden. Besonders glatt verläuft die Umsetzung desamins mit dem aktivierten Cyanmethylester der Säure XIV, der schon in Essigester beim Erwärmen auf 50–70° glatt reagiert<sup>16)</sup>.

11) J. O. JÍLEK und M. PROTIVA, Chem. Listy 49, 96 [1955]; vgl. auch F. A. KUEHL JR., R. P. LINSTAD und B. A. ORKIN, J. chem. Soc. [London] 1950, 2213.

12) Die Verbindung XI wurde später unter anderen Versuchsbedingungen in Ausbeuten von 80% d. Th. erhalten, vgl. II. Mitteil.: A. MONDON, Chem. Ber. 92, 1472 [1959], nachstehend.

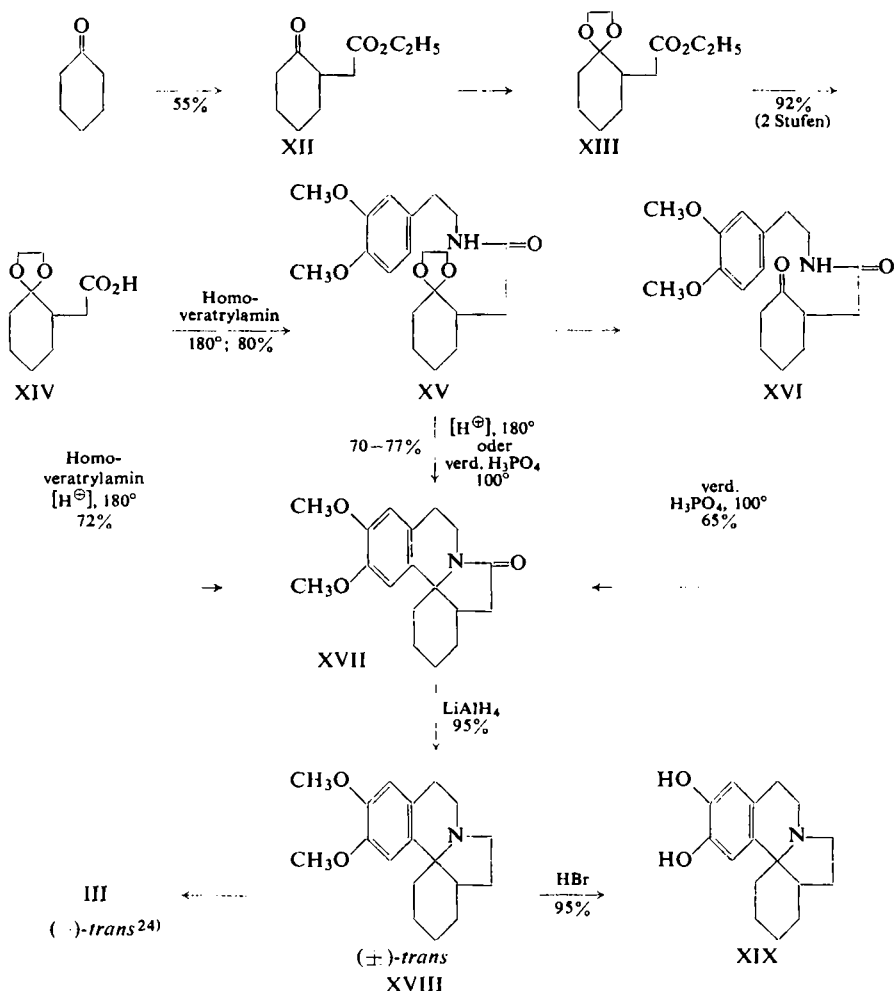
13) Bei Versuchen, 1,1-disubstituierte Isochinolin-Derivate nach J. B. GARDENT, Ann. Chimie 10, 413 [1955], darzustellen, ließen sich die für  $\beta$ -[3,4-Diäthoxy-phenyl]-äthylamin angegebene Kondensationen nicht mit Homoveratrylamin durchführen.

14) G. STORK, R. TERRELL und J. SZMUSZKOVICZ, J. Amer. chem. Soc. 76, 2029 [1954].

15) G. R. CLEMO und G. A. SWAN, J. chem. Soc. [London] 1946, 617.

16) Methode von R. SCHWYZER, B. ISELIN und M. FEURER, Helv. chim. Acta 38, 69 [1955].

Präparativ wenig befriedigend verlief die Kondensation von Amin und Säure mit *N,N'*-Dicyclohexyl-carbodiimid bei 20° in Methylchlorid als Lösungsmittel<sup>17)</sup>. Die Abscheidung des schwerlöslichen Dicyclohexyl-harnstoffs betrug weniger als die Hälfte der theoretischen Menge, ein Befund, der schon auf einen anomalen Verlauf

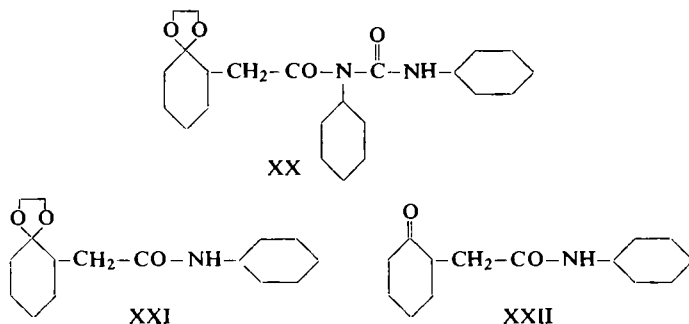


hinwies. Das Reaktionsprodukt war ein schwierig auftrennbares Gemisch, aus dem zuerst die Verbindung XX isoliert wurde — entstanden durch Anlagerung der Säure an das Reagenz<sup>18)</sup>. Das Ketalamid XV war gar nicht zu fassen, doch gelang es nach kurzer Hydrolyse mit verd. Phosphorsäure, das Ketoamid XVI abzutrennen. Die Verbindung schmilzt bei 117° und ist durch ihr schwer lösliches 2,4-Dinitro-phenyl-

<sup>17)</sup> Methode von J. C. SHEEHAN und G. P. HESS, J. Amer. chem. Soc. 77, 1067 [1955]; H. G. KHORANA, Chem. and Ind. 1955, 1087.

<sup>18)</sup> G. SCHULZ und K. FIEDLER, Chem. Ber. 89, 2681 [1956].

hydrazon leicht zu charakterisieren, das ebenso aus dem Ketalamid XV erhalten wird. Das nach Abtrennung von XVI noch ölig verbleibende Material spaltet beim Erhitzen Cyclohexyl-isocyanat ab und geht in ein gut kristallisierendes Gemisch der substituierten Amide XXI und XXII über.



Die Umwandlung des Ketalamids XV in das Ketoamid XVI verläuft nicht glatt; sie gelingt am besten durch längeres Schütteln mit verd. Phosphorsäure bei Raumtemperatur, bei erhöhter Temperatur wird die Verbindung in anderer Weise verändert (s. u.).

Cycloketalgruppen sind beim Erhitzen mit verd. Mineralsäuren manchmal überraschend beständig; andererseits fanden wir bei der schwach hygroskopischen Säure XIV, daß sie durch Aufnahme von Wasser freiwillig gespalten wurde.

Eine kleine Variante bei der zuerst beschriebenen Darstellung des Ketalamids XV führte zu einem bemerkenswerten Ergebnis, das die synthetische Aufgabe in entscheidender Weise vereinfachte.

Zur leichteren Bereitung der homogenen Mischung aus Amin und Säure wurden die Komponenten in Methylenechlorid gelöst, nach dem Vermischen das Lösungsmittel wieder abgedampft und der ölige Rückstand erhitzt. Das Reaktionsprodukt schmolz nach mehrmaligem Umkristallisieren 5° tiefer als erwartet und zeigte, mit dem Ketalamid vom Schmp. 123° gemischt, eine starke Erniedrigung des Schmelzpunktes. Aus dem gesättigten Charakter, dem Ausbleiben einer Reaktion mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin und der Elementaranalyse ging eindeutig hervor, daß bei diesem Versuch unmittelbar das tetracyclische Lactam XVII entstanden war.

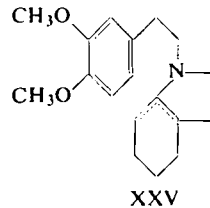
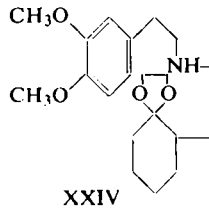
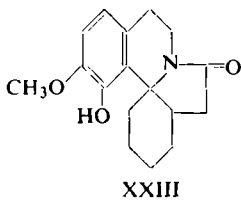
Der verschiedenartige Verlauf der Kondensationen konnte nur durch Spuren von Säure verursacht sein, die mit dem Lösungsmittel eingeschleppt waren. Weitere Versuche bestätigten diese Vermutung; während das reine Ketalamid beim Erhitzen bis 250° recht beständig ist, wird in Gegenwart katalytischer Mengen Säure schon bei 150° lebhaft Äthylenglykol abgespalten.

Die Versuchsbedingungen können in der verschiedensten Weise variiert werden; einige Beispiele sind im Versuchsteil beschrieben<sup>19)</sup>. Die Tendenz zur Ringbildung ist so ausgeprägt, daß es ohne Schwierigkeit gelingt, das Ketoamid XVI und noch besser sein Ketal XV beim Erwärmen mit verd. Phosphorsäure zu cyclisieren. Das erklärt

<sup>19)</sup> Bei den Cyclisierungen hat sich die Verwendung saurer Ionenaustauscher ausgezeichnet bewährt.

auch, warum der Reaktionsschritt XV  $\rightarrow$  XVI (s. o.) nur unter kontrollierten Bedingungen erfolgreich ist.

Bei der direkten Kondensation XIV  $\rightarrow$  XVII entsteht ein Nebenprodukt, das durch seinen blauen Farbttest mit Gibbs-Reagenz<sup>20)</sup> auffällt. Beim Chromatographieren wurde es als farbloses Harz abgetrennt, war aber nicht kristallin zu erhalten. Der Stoff ist gesättigt und in verd. Säuren und Laugen unlöslich; er kuppelt mit Diazoniumsalzen, wird aber durch Diazomethan nicht verändert. Wahrscheinlich liegt das Kryptophenol XXIII vor, das durch partielle Entmethylierung und *o*-Ringschluß entstanden ist.



Es wurde auch das sekundäre Amin XXIV durch Reduktion von XV gewonnen; es läßt sich weder durch Erhitzen mit kleinen Mengen Säure auf 160° noch durch Polyphosphorsäure bei 100° cyclisieren. Beide Versuche führten zu einer ungesättigten, öligen Base der wahrscheinlichen Konstitution XXV<sup>21)</sup>, von der keine kristallisierten Derivate erhalten wurden.

Das gesättigte Lactam XVII wird mit Lithiumalanat in Tetrahydrofuran zum 15.16-Dimethoxy-erythrinan (XVIII) reduziert, einer öligen Base, die durch zahlreiche schön kristallisierte Derivate charakterisierbar ist. Bei der Entmethylierung mit Bromwasserstoffsäure kann das schwer lösliche Hydrobromid der Phenolbase XIX leicht gewonnen werden; die freie Base ist empfindlich und schlecht unzukurkristallisieren.

Die gesamte Synthese verläuft in allen Stufen mit so guten Ausbeuten, daß es ohne Schwierigkeit gelingt, aus 100 g Cyclohexanon 110 g Dimethoxy-erythrinan zu erhalten.

Nach Abschluß dieser Arbeiten<sup>1)</sup> erhielten wir Kenntnis von einer Veröffentlichung, in der B. BELLEAU<sup>22)</sup> die Darstellung der Verbindung XVIII auf dem Weg seiner Erythrinan-Synthese beschrieben hat. Wir haben die Derivate unserer Base XVIII mit den entsprechenden Derivaten von B. BELLEAU<sup>23)</sup> verglichen und gefunden, daß die Pikrate, Jodmethylate und Hydrochloride nach ihren Misch-Schmelzpunkten und IR-Absorptionsspektren identisch sind.

Die Spaltung der Base XVIII in die optischen Antipoden wurde von V. BOEKELHEIDE durchgeführt, mit dem Ergebnis, daß der linksdrehende Antipode mit dem Hexahydro-apoerysodin-methyläther (III) identisch ist<sup>24)</sup>. Damit ist die von V. PRELOG auf Grund von Abbauprüfungen abgeleitete Spiranstruktur der aromatischen Erythrina-Alkaloide durch Synthese auf zwei verschiedenen Wegen unmittelbar bewiesen.

<sup>20)</sup> H. D. GIBBS, J. biol. Chemistry 72, 649 [1927].

<sup>21)</sup> B. BELLEAU hat die Base auf einem anderen Weg gewonnen, Versuche zur Cyclisierung mißlingen<sup>4)</sup>.

<sup>22)</sup> Chem. and Ind. 1956, 410; vgl. auch I.c.<sup>4)</sup>.

<sup>23)</sup> Herrn Dr. B. BELLEAU, Laval University Quebec, danke ich herzlich für die Übersendung seiner Präparate.

<sup>24)</sup> Herrn Prof. Dr. V. BOEKELHEIDE, University of Rochester, danke ich für die freundliche Mitteilung der noch nicht veröffentlichten Ergebnisse.

Bei der pharmakologischen Prüfung zeigt das *racem.* 15.16-Dimethoxy-erythrinan eine schwache, das *racem.* 15.16-Dihydroxy-erythrinan eine starke curareartige Wirkung, wie sie für die natürlichen Alkaloide der Erythrineen typisch ist.

Dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE danke ich für eine finanzielle Unterstützung, Herrn Prof. Dr. EHRHART, Farbwerke Hoechst, für die Durchführung der pharmakologischen Prüfungen.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE<sup>25)</sup>

#### *Cyclohexanon-(2)-essigsäure-äthylester (XII)*<sup>14, 26, 27)</sup>

a) 100 g *Cyclohexanon* und 160 g Pyrrolidin werden mit 2 g Dowex-50 und 300 ccm absol. Benzol in einer Apparatur mit Wasserabscheider so lange unter Rückfluß erhitzt, bis die Wasser-Abspaltung beendet ist. Die Lösung wird filtriert, das Benzol und überschüss. Pyrrolidin unter vermind. Druck abgedampft und der Rückstand durch einen Aufsatz fraktioniert. Man gewinnt 142 g farbloses Enamin (92% d. Th.) vom Sdp. 105°/10 Torr,  $n_D^{20}$  1.5201; das Destillat verfärbt sich beim Aufbewahren nach wenigen Stunden.

b) 100 g Enamin werden mit 90 ccm absol. Methanol verdünnt und innerhalb von 15 Min. unter Rühren mit 160 g *Bromessigsäure-äthylester* versetzt, wobei die Reaktionswärme einen Teil des Methanols abdestillieren läßt. Das gesamte Methanol soll innerhalb von 50 Min. nach Beginn der Reaktion wieder vollständig entfernt sein. Zu dem heißen Rückstand fügt man 100 ccm Wasser, rührt 1 Stde. bei 70° und eine weitere bis zur Abkühlung. Der Ansatz wird nach dem Sättigen mit NaCl ausgeäthert, die äther. Lösung nach dem Trocknen über Natriumsulfat eingedampft und der Rückstand durch einen Aufsatz destilliert. Der *Ketoester XII* geht bei 125–126°/10 Torr über,  $n_D^{20}$  1.4599; Ausb. 72 g (55% d. Th., bezogen auf *Cyclohexanon*)<sup>28)</sup>.

*2,4-Dinitro-phenylhydrazon*: Orangefarbene Nadeln vom Schmp. 130–131° aus Äthanol (Lit.<sup>32)</sup>; Schmp. 130.4–131.2°).

<sup>25)</sup> Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. A. SCHOELLER, Kronach, ausgeführt. Die IR-Spektren sind mit dem Infracord-Spektrophotometer, Modell 137, von Perkin-Elmer aufgenommen, alle Substanzen in KBr gepreßt.

<sup>26)</sup> Die Vorschrift wurde von J. ZANDER ausgearbeitet, Diplomarb. Univ. Kiel 1956.

<sup>27)</sup> Eine Zusammenstellung der älteren Literatur findet sich bei A. DORNOW und E. FLEISCHMANN, vgl. I. c.<sup>31)</sup>.

<sup>28)</sup> In den letzten Jahren sind mehrere Vorschriften zur Darstellung des *Ketoesters XII* bekannt geworden: A. SEGRE, R. VITERBO und G. PARISI<sup>29)</sup> setzen das rohe Enamin mit einem Unterschuß von Bromessigestern um und erhalten eine Ausbeute an zweimal destilliertem *Ketoester* von 71% d. Th. (bezogen auf *Cyclohexanon*). Bei der Nacharbeitung durch verschiedene Bearbeiter wurde übereinstimmend eine Ausbeute von 46.5% d. Th. erreicht.

H. BOOTH und F. E. KING<sup>30)</sup> arbeiten analog unserer Vorschrift und kommen auf eine Ausbeute von 28% d. Th. (bezogen auf *Cyclohexanon*); zweifellos liegt den Angaben keine ausgearbeitete Vorschrift zugrunde.

A. DORNOW und E. FLEISCHMANN<sup>31)</sup> gelangen vom *Cyclohexanon* aus auf einem ganz anderen Weg über drei Reaktionsstufen zu einer Ausbeute von 66% *Ketoester*. Wir haben bei der Nacharbeitung nur 49.5% erreicht, da uns die Spaltung der Zwischenstufe nur zu 67% – statt 80% d. Th. – gelang.

*Anmerkung b. d. Korr.*: E. H. BAUMGARTEN, P. L. CREGER und CH. E. VILLARS, J. Amer. chem. Soc. 80, 6609 [1958], haben den *Ketoester XII* nach der Methode von STORK in Ausbeuten erhalten, die den unsrigen völlig entsprechen.

<sup>29)</sup> A. SEGRE, R. VITERBO und G. PARISI, J. Amer. chem. Soc. 79, 3503 [1957].

<sup>30)</sup> H. BOOTH und F. E. KING, J. chem. Soc. [London] 1958, 2688.

<sup>31)</sup> A. DORNOW und E. FLEISCHMANN, Chem. Ber. 88, 1340 [1955].

<sup>32)</sup> F. RAMIREZ und J. W. SARGENT, J. Amer. chem. Soc. 77, 6298 [1955].

*Erythrinanon-(8) (XI)*<sup>33)</sup>: 2.8 g  $\beta$ -Phenyl-äthylamin, 4 g XII und 40 g Polyphosphorsäure werden 20 Stdn. auf 100° erhitzt. Nach Eingießen des warmen Sirups in Wasser wird ausgeäthert, die äther. Lösung zuerst mit verd. Natriumcarbonatlösung, dann mit Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Der Rückstand (2.9 g) gibt eine positive Stickstoffreaktion<sup>34)</sup>. Bei der chromatographischen Reinigung an Aluminiumoxyd ist die Hauptmenge des Materials mit Benzol eluierbar (2.3 g Lacton IX<sup>11)</sup>, Sdp. 140° (Badtemp.)/10 Torr, eine kleine Menge (0.32 g) wird erst mit Methanol von der Säule gelöst. Diese Fraktion enthält Stickstoff; sie wird nochmals durch Chromatographieren gereinigt (Benzol/Methanol 100:2). Der Rückstand der Hauptfraktion erstarrt und läßt sich aus Pentan/Äther umkristallisieren, Schmp. 83–85°; Ausb. 0.24 g (4.6% d. Th.). UV-Absorption:  $\lambda_{\max}$  265 m $\mu$  ( $\epsilon$  250). IR-Banden bei 5.95  $\mu$  (CO Lactam), 13.0 und 13.18  $\mu$  (*o*-disubst. Benzol).

C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO (241.3) Ber. C 79.63 H 7.94 N 5.80 Gef. C 79.72 H 8.08 N 5.81

Die Verbindung nimmt kein Brom auf und wird beim Schütteln mit Wasserstoff und Platin in Methanol nicht verändert.

*Erythrinan (I)*: 150 mg XI werden mit 80 mg LiAlH<sub>4</sub> in 10 ccm absol. Äther 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Es wird nach Versetzen mit Wasser und verd. Natronlauge in bekannter Weise<sup>35)</sup> aufgearbeitet und die Base bei 110° (Badtemp.)/0.03 Torr aus einem Rohr destilliert<sup>36)</sup>.

C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N (227.3) Ber. C 84.53 H 9.31 N 6.16 Gef. C 84.58 H 9.30 N 6.17

*Pikrat*: Schmp. 180–181° (aus 90-proz. Äthanol), Lit.<sup>3)</sup>: Schmp. 184–185°<sup>37)</sup>.

*Jodmethylat*: Schmp. 210° (aus Aceton); Lit.<sup>3)</sup>: Schmp. 201–203°.

*Cyclohexanon-(2)-essigsäure-äthylester-äthylenketal (XIII)*<sup>1,29)</sup>: Eine Mischung aus 70 g Ketoester XII, 22 g Äthylenglykol, 300 ccm absol. Benzol und 3 g Dowex-50 wird 14 Stdn. im Ölbad auf 120–125° erhitzt, bis die Wasserabspaltung beendet ist. Der Ansatz wird filtriert und destilliert: Sdp. 136–138°/10 Torr,  $n_D^{20}$  1.4658; Ausb. 76.2 g (88% d. Th.). Man findet stets einen höhersiedenden Nachlauf infolge Umesterung.

*Cyclohexanon-(2)-essigsäure-äthylenketal (XIV)*: 76.2 g XIII werden mit einer Mischung aus 30 g KOH, 80 ccm Äthanol und 80 ccm Wasser 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung auf 0° fügt man 71 ccm eiskalte 6*N* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> zu, sättigt mit NaCl und äthert aus; die äther. Lösung wird mit gesätt. Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und destilliert. Die Ketalsäure geht bei 123°/0.02 Torr als dickes farbloses Öl über,  $n_D^{20}$  1.4829; die Ausb. ist fast quantitativ.

Wird der rohe Ketal ester XIII direkt verseift, so beträgt die Ausbeute 92% d. Th. über beide Stufen.

C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> (200.2) Ber. C 59.98 H 8.05 Gef. C 59.92 H 7.90

*2,4-Dinitro-phenylhydrazon*: Orangefarbene Nadeln vom Schmp. 203°, aus heißem Benzol; (Lit.<sup>29)</sup>: Schmp. 203–204°). Bei Verwendung einer Lösung des Reagenzes in Methanol/Schwefelsäure entsteht neben dem Derivat der freien Säure auch das des *Methylesters* vom Schmp. 138° (Lit.<sup>29)</sup>: 138–139°), in kaltem Benzol leicht löslich.

<sup>33)</sup> Nach der neuen Bezifferung von I<sup>2)</sup> erhält die Verbindung zufällig den gleichen Namen, wie die isomere Verbindung VIII<sup>3)</sup> nach der alten Bezifferung<sup>6)</sup>.

<sup>34)</sup> F. FEIGEL, Spot Tests, Vol. II, Elsevier Publ. Comp. Amsterdam, 1954, S. 72.

<sup>35)</sup> V. M. MIČOVIĆ und M. Lj. MIHAILOVIĆ, J. org. Chemistry 18, 1190 [1953].

<sup>36)</sup> Die Literaturangabe<sup>3)</sup> „Sdp. 195°/0.1“ beruht wohl auf einem Druckfehler.

<sup>37)</sup> Der Misch-Schmp. mit dem Pikrat von B. BELLEAU zeigt keine Erniedrigung; die IR-Spektren beider Präparate haben völlig identischen Verlauf.



*Cyclohexanon-(2)-essigsäure-cyanmethylester-äthylenketal*<sup>16)</sup>: Eine Mischung von 10 g *Ketalsäure XIV* mit 10.5 ccm Triäthylamin und 9.55 ccm *Chloracetonitril* wird unter fließendem Wasser gekühlt, bis die starke Wärmetönung abklingt. Man läßt den Ansatz 45 Min. bei Raumtemp. stehen, erwärmt noch 30 Min. auf 70° und destilliert dann das überschüss. Chloracetonitril bei 12 Torr ab. Aus dem Rohprodukt wird in der üblichen Weise der Neutralteil isoliert: Sdp. 130° (Badtemp.)/0.04 Torr,  $n_D^{20}$  1.4475; Ausb. 94% d. Th.

*N-[β-(3.4-Dimethoxy-phenyl)-äthyl]-cyclohexanon-(2)-essigsäureamid-äthylenketal (XV)*

a) 16.8 g *Ketalsäure XIV* und 15.2 g *Homoveratrylamin* werden nach guter Vermischung 20 Stdn. im Ölbad bis auf 180° erhitzt. Man löst den erkalteten Rückstand in Methylenchlorid, schüttelt mit verd. Salzsäure und verd. Natriumcarbonatlösung, dann mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels bleiben 28.7 g Harz zurück, das durch Erwärmen mit 50 ccm Äther zur Kristallisation gebracht wird. Man isoliert 20.2 g krist. Amid (66% d. Th.), das zur Analyse nochmals aus Benzol/Petroläther umkristallisiert wird, Schmp. 123°. UV-Spektrum:  $\lambda_{\max}$  230 m $\mu$  ( $\epsilon$  8300), 280 m $\mu$  ( $\epsilon$  2800) in Methanol. IR-Spektrum: 3.02  $\mu$  (NH), 6.10 und 6.45  $\mu$  (sek. Amid), 9.22, 10.50 und 10.80  $\mu$  (Cycloketal-Gruppe).

$C_{20}H_{29}NO_5$  (363.4) Ber. C 66.09 H 8.04 N 3.85 Gef. C 66.16 H 7.95 N 3.82

*2.4-Dinitro-phenylhydrazon*: Aus Methanol blaßgelbe, verfilzte Nadeln vom Schmp. 205°.

b) Eine Mischung aus 4.18 g *Cyanmethylester der Ketalsäure XIV* (s. o.), 3.16 g *Homoveratrylamin* und 17.5 ccm Essigester wird 20 Stdn. auf 60° erwärmt und anschließend aus einer Retorte destilliert. Das Ketalamid geht bei einer Badtemp. von 190°/0.01 Torr als farbloses Harz über, das beim Kochen in Äther durchkristallisiert, Schmp. 123° (Ausb. 80% d. Th.).

*N-[β-(3.4-Dimethoxy-phenyl)-äthyl]-cyclohexanon-(2)-essigsäureamid (XVI)*

a)<sup>17)</sup> Zu einer Lösung von 2 g *Ketalsäure XIV* und 2 g *Homoveratrylamin* in 10 ccm Methylenchlorid werden 2 g *N.N'-Dicyclohexyl-carbodiimid* zugefügt. Nach wenigen Augenblicken beginnt die Abscheidung von *N.N'-Dicyclohexyl-harnstoff*, von dem nach 24 Stdn. abgesaugt wird (0.83 g, 38% d. Th.). Aus dem Filtrat erhält man nach Ausschütteln mit verd. Säure, verd. Lauge und Wasser einen öligen Rückstand (4.2 g), der nach Lösen in verd. Methanol das *Anlagerungsprodukt XX* vom Schmp. 134° abscheidet. IR-Spektrum: 3.05  $\mu$  (NH), 5.9, 6.1 und 6.55  $\mu$  (Amidbanden), 9.2, 10.55 und 10.80  $\mu$  (Cycloketal-Gruppe).

$C_{23}H_{38}N_2O_4$  (406.6) Ber. C 67.94 H 9.42 N 6.89 Gef. C 67.90 H 9.54 N 7.11

*2.4-Dinitro-phenylhydrazon*: Gelbe Kristallbüschel vom Schmp. 254° aus Methanol.

$C_{27}H_{38}N_6O_6$  (542.6) Ber. C 59.76 H 7.06 N 15.49 Gef. C 59.68 H 7.17 N 15.58

Die Mutterlauge von XX wird mit 10 ccm verd. Phosphorsäure 15 Min. auf dem Wasserbad erhitzt und noch 20 Min. bis zur Abkühlung gerührt. Aus dem Neutralteil (2.3 g) kristallisiert beim Anreiben mit Äther das *Ketoamid XVI*, Schmp. 116–117° (aus Benzol/Petroläther); Ausb. 0.8 g (25% d. Th.). UV-Spektrum:  $\lambda_{\max}$  230 m $\mu$  ( $\epsilon$  7900), 280 m $\mu$  ( $\epsilon$  2600) in Methanol. IR-Spektrum: 3.00  $\mu$  (NH), 5.85  $\mu$  (CO Keton), 6.10 und 6.50  $\mu$  (sek. Amid).

$C_{18}H_{25}NO_4$  (319.4) Ber. C 67.69 H 7.89 N 4.39 Gef. C 67.54 H 7.81 N 4.60

*2.4-Dinitro-phenylhydrazon*: Aus Methanol gelbe Nadeln vom Schmp. 205°; der Mischschmp. mit dem entsprechenden Derivat aus dem Ketalamid XV zeigt keine Erniedrigung.

Das nach der Kristallisation von XVI noch ölig verbleibende Material (1.2 g) spaltet beim Erhitzen im Rohr bei 155°/12 Torr unter Aufschäumen ein stark tränenreizendes Destillat ab. Der Rückstand kristallisiert danach gut aus Petroläther und liefert schwerlösliche Nadeln vom Schmp. 134° und nach Einengen leichter lösliche Prismen vom Schmp. 124°; der Misch-

Schmp. liegt bei 129–130°. Die Kristalle vom Schmp. 134° bestehen noch aus einem Gemisch der Säureamide XXI und XXII im Verhältnis 70:30.

Gemisch XXI + XXII (70:30) Ber. C 69.06 H 9.70 N 5.26  
Gef. C 69.10 H 9.74 N 5.34

In Übereinstimmung mit der Analyse zeigt das IR-Spektrum eine schwache Carbonylbande bei 5.85  $\mu$  und ausgeprägte Cycloketalbanden bei 9.20, 10.55 und 10.80  $\mu$ .

b) 2 g Ketamid XV werden mit 5 ccm Benzol und 10 ccm verd. Phosphorsäure 10 Stdn. bei Raumtemp. geschüttelt. Die Mischung wird mit Benzol ausgezogen, die benzolische Lösung mit verd. Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und stark eingengt. Nach Zugabe von Petroläther kristallisiert auf Animpfen das *Ketoamid XVI* vom Schmp. 116–117°; Ausb. 1.27 g (72% d. Th.).

#### 15.16-Dimethoxy-erythrinanon-(8) (XVII)

a) Eine Mischung aus 19.35 g *Ketalsäure XIV*, 17.6 g *Homoveratrylamin* und 2 g Dowex-50 wird in einer Retorte 5 Stdn. auf 150° und weitere 5 Stdn. ansteigend bis 190° erhitzt; dabei destilliert ein Gemisch von Wasser und Äthylenglykol ab. Nach Abkühlung auf 120° wird bei 12 Torr ein leichtflüchtiger Vorlauf entfernt und anschließend bei 10<sup>-4</sup> Torr und 165–175° Badtemp. das rohe Lactam destilliert (23.4 g). Man löst das zähflüssige Destillat in Benzol und kristallisiert durch langsame Zugabe von Petroläther; nach erneutem Umkristallisieren werden 21 g reines *Lactam XVII* vom Schmp. 117–118° erhalten (72% d. Th.). UV-Spektrum:  $\lambda$  220 m $\mu$  ( $\epsilon$  10600),  $\lambda_{\max}$  284 m $\mu$  ( $\epsilon$  4200) in Methanol. IR-Spektrum: 5.95  $\mu$  (Lactam).

C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> (301.4) Ber. C 71.73 H 7.69 N 4.65 Gef. C 71.92 H 7.72 N 4.81

Aus der Mutterlauge des Lactams werden noch unreine Kristallfraktionen erhalten, die mit Gibbs-Reagenz<sup>20)</sup> einen rein blauen Farbttest zeigen. Durch Chromatographieren an Aluminiumoxyd und Elution mit Benzol/Methanol (100:2) werden zuerst Fraktionen mit reinem Lactam (Schmp. 117–118°) isoliert, es folgt danach die im Gibbs-Test positive Fraktion, deren Rückstand ein farbloses, nicht kristallisierendes Harz ist; nach der Behandlung mit äther. Diazomethanlösung ist der Farbttest unverändert. Vermutlich liegt die *Verbindung XXIII* vor:

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> (287.4) Ber. C 71.05 H 7.37 N 4.87 Gef. C 71.17 H 7.67 N 4.83

b) 5 g *Ketamid XV* werden in einer Retorte in Gegenwart von 0.1 g krist. Phosphorsäure so lange auf 150° erhitzt, bis die Abspaltung von Äthylenglykol beendet ist (ca. 2 Stdn.). Nach Entfernung eines kleinen Vorlaufs wird der Rückstand bei 180° (Badtemp.)/0.01 Torr destilliert. Das farblose, zähe Destillat kristallisiert beim Kochen mit wenig Äther spontan, Schmp. 117–118°; Ausb. 2.9 g (70% d. Th.).

c) 5 g *Ketamid XV* werden in 100 ccm Benzol gelöst, mit 2 g Dowex-50 etwa 20 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und das Filtrat abgedampft. Beim Aufarbeiten wie unter b) werden 2.81 g *Lactam* vom Schmp. 117–118° gewonnen (68% d. Th.).

d) 5 g *Ketalanid XV* werden mit einer Mischung aus 6 ccm 85-proz. Phosphorsäure, 4 ccm Wasser und 10 ccm Methanol eine Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Das Methanol wird bei Unterdruck abdestilliert, der Rückstand nach Erkalten mit Wasser verdünnt und mit Benzol ausgeschüttelt. Die Benzollösung wird mit verd. Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Der harzige Rückstand (3.74 g) kristallisiert beim Erhitzen mit Petroläther (60–90°) völlig durch und gibt sofort reines *Lactam* vom Schmp. 117–118°; Ausb. 3.2 g (77% d. Th.).

Ein entsprechender Versuch mit 2 g *Ketoamid XVI* liefert 1.2 g *Lactam* (65% d. Th.).

*Äthylenketal des* [ $\beta$ -(3,4-Dimethoxy-phenyl)-äthyl]-[ $\beta$ -(cyclohexanon-(2)-yl)-äthyl]-amins (XXIV): 5 g *Ketamid XV* werden mit 0.9 g  $\text{LiAlH}_4$  in 90 ccm Tetrahydrofuran 4 Stdn. erhitzt. Der Ansatz wird wie üblich<sup>35)</sup> zerlegt und das Filtrat destilliert. Sdp. 160° (Badtemp.)/0.01 Torr, farbloses Öl (4.4 g). Kristallisierte Derivate wurden nicht erhalten.

*Cyclisierungsversuche*: 2 g Base XXIV werden in einer Retorte mit 2 g Dowex-50 etwa 5 Stdn. auf 170° erhitzt und der basische Anteil destilliert: Sdp. 170° (Badtemp.)/0.1 Torr, farbloses Öl, das Brom, in Chloroform gelöst, sofort entfärbt. Kristallisierte Derivate wurden nicht erhalten.

Die Behandlung von 2 g Base XXIV mit 10 g Polyphosphorsäure bei 100° (10 Stdn.) führt zum gleichen Ergebnis.

*racem. trans-15.16-Dimethoxy-erythrinan (XVIII)*: 10 g *Lactam XVII* werden in 200 ccm Tetrahydrofuran mit 5.6 g  $\text{LiAlH}_4$  4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Der Ansatz wird mit Wasser und verd. Natriumhydroxydlösung zerlegt<sup>35)</sup>, filtriert und der Rückstand mit Tetrahydrofuran gut ausgewaschen. Man dampft das Lösungsmittel ab, löst den Rückstand in 2 n  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , entfernt Neutralteile durch Ausäthern und isoliert die rohe Base in der üblichen Weise. Bei 110° (Badtemp.)/ $10^{-4}$  Torr geht die reine Base als farbloses, dickflüssiges Öl über; die Ausbeute ist praktisch quantitativ.

$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_2$  (287.4) Ber. C 75.22 H 8.77 N 4.87 Gef. C 75.17 H 8.60 N 4.90

*Hydrochlorid*: Schmp. 226° aus Äthanol/Äther.

*Hydrobromid*: Schmp. 257° aus Chloroform/Aceton.

*Perchlorat*: Schmp. 250° aus Methanol.

*Pikrat*: Schmp. 181° aus Äthanol.

$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$  (516.5) Ber. C 55.81 H 5.46 N 10.85

Gef. C 55.82 H 5.35 N 10.92

*Jodmethylat*: Schmp. 200° aus Aceton.

$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{J}$  (429.3) Ber. N 3.26 Gef. N 3.36

*racem. trans-15.16-Dihydroxy-erythrinan (XIX)*

*Hydrobromid*: 11.5 g *Dimethoxy-Base XVIII* erhitzt man mit 100 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure unter Stickstoff 16 Stdn. auf 140°, engt bei 12 Torr stark ein, saugt das auskristallisierte Hydrobromid kalt ab, wäscht mit kalter Bromwasserstoffsäure und trocknet im Vak.-Exsikkator über fester KOH. Die Rohausbeute ist quantitativ; durch Umkristallisieren aus Bromwasserstoffsäure wird das Salz farblos erhalten, Schmp. 283° (Zers.).

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HBr}$  (340.3) Ber. C 56.47 H 6.52 N 4.12 Gef. C 56.38 H 6.48 N 4.35

*Freie Base*: Eine wäbr. Lösung des Hydrobromids wird nach Überschichten mit Äther unter Stickstoff mit verd. Ammoniumhydroxydlösung bis zur alkalischen Reaktion versetzt. Man nimmt die Base in Äther auf, wäscht die äther. Lösung mit Wasser, trocknet und dampft den Äther so weit ab, bis reichliche Mengen der farblosen, feinpulvrigen Phenolbase ausfallen. Sie kann aus Benzol umkristallisiert werden und schmilzt dann bei 180° - 183°. Eine Lösung der Base in Methanol gibt mit Eisenchloridlösung eine tiefgrüne Färbung.

*Pikrat*: Schmp. 208° aus 70-proz. Äthanol.

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$  (488.4) Ber. C 54.09 H 4.95 N 11.47

Gef. C 53.73 H 4.96 N 11.73