

ALBERT MONDON

Synthetische Arbeiten in der Reihe der aromatischen Erythrina-Alkaloide, II¹⁾**Eine neue Vorstufe zum Aufbau von Erythrinanen**

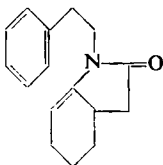
Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Kiel

(Eingegangen am 17. März 1959)

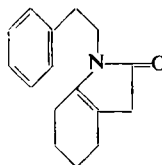
β -Phenyl-äthylamine lassen sich mit Cyclohexanon-(2)-essigsäure zu partiell hydrierten Oxindol-Derivaten kondensieren, die durch Ringschluß in Verbindungen der Erythrinan-Reihe übergeführt werden.

In der I. Mitteilung¹⁾ wurde ein Versuch beschrieben, bei dem durch Kondensation von β -Phenyl-äthylamin mit Cyclohexanon-(2)-essigsäure-äthylester in Gegenwart heißer Polyphosphorsäure unmittelbar das tetracyclische Lactam IV mit dem Grundgerüst des Erythrinans entstanden war. Mit Homoveratrylamin gelang unter diesen Bedingungen die entsprechende Umsetzung nicht. Mit heißer kristalliner Phosphorsäure als Kondensationsmittel, konnten wir jetzt auch das Homoveratrylamin direkt zu dem substituierten Erythrinan-Derivat VI umsetzen.

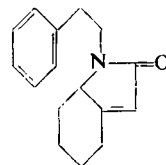
Waren diese Versuche auch präparativ wertlos, so hat doch ihr Studium Einblicke in das Reaktionsgeschehen vermittelt, die für die weiteren Arbeiten sehr fruchtbar wurden. So kondensierte sich β -Phenyl-äthylamin unter den zuletzt genannten Bedingungen mit dem Ketoester zu einer neuen Verbindung, die mit dem Lactam IV isomer ist, bei der katalytischen Hydrierung aber 1 Mol. Wasserstoff aufnahm. Der ungesättigte Stoff muß die Konstitution Ia oder Ib haben, da er mit verdünnter Säure leicht zu dem Ketoamid II aufspaltbar war, das durch sein schwer lösliches 2.4-



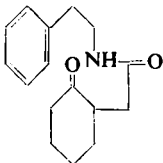
Ia



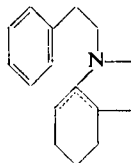
Ib



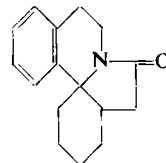
Ic



II



III



IV

¹⁾ I. Mitteil.: A. MONDON, Chem. Ber. 92, 1461 [1959], vorstehend.

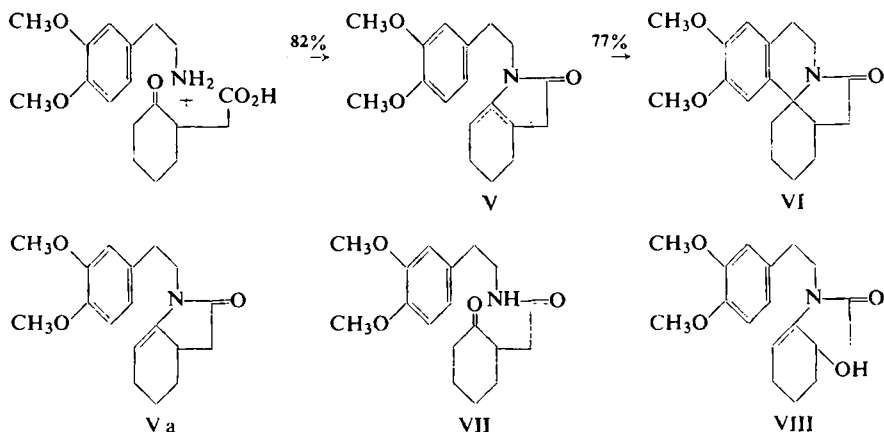
Dinitro-phenylhydrazon nachgewiesen wurde. Bei der Reduktion mit Lithiumalanat entstand eine ungesättigte Base III, die keine kristallisierten Derivate lieferte²⁾.

Ketoamide vom Typus II können zu Erythrinan-Derivaten cyclisiert werden¹⁾. Die partiell hydrierten Oxindole der Konstitution Ia oder Ib sollten als potentielle Ketoamide ebenfalls zur Cyclisierung geeignet sein. Um diese Frage zu klären, haben wir einen brauchbaren Weg zum Aufbau der neuen Vorstufen ausgearbeitet und zu den Versuchen das Homoveratrylamin herangezogen, da uns die Synthese des 15.16-Dimethoxy-erythrinans besonders interessierte.

Erhitzt man eine äquimolare Mischung von Homoveratrylamin und Cyclohexanon-(2)-essigsäure auf 160–170°, so wird unter Abspaltung von 2 Moll. Wasser in guter Ausbeute das ungesättigte Lactam V gewonnen, ein fast farbloses Öl, das im Hochvakuum gut destillierbar ist. Es nimmt bei der katalytischen Hydrierung 1 Mol. Wasserstoff auf und gibt mit 2.4-Dinitro-phenylhydrazin sofort das Derivat des Ketoamids VII vom Schmp. 205°, das wir auf einem anderen Weg bereits erhalten hatten¹⁾.

Zur Synthese kann auch der Äthylester der Ketosäure verwendet werden; man arbeitet dann am besten in Benzol unter Rückfluß und setzt als Katalysator einen sauren Ionenaustauscher zu. Da die Ausbeute nur wenig niedriger liegt als bei dem vorhergehenden Versuch, kann die Verseifung des Ketoesters als Reaktionsstufe eingespart werden.

Das Verfahren ist später noch soweit verbessert worden, daß uns jetzt die reinen Verbindungen in Ausbeuten um 90% d. Th. zugänglich sind; man verwendet als Lösungsmittel Xylol und erhitzt die freie Ketosäure mit dem Amin bis zur beendeten Wasserabspaltung⁴⁾.



Auf einem der genannten Wege läßt sich auch aus β -Phenyl-äthylamin das ungesättigte Lactam I gewinnen. Wir erhielten es zuerst als Flüssigkeit — ebenso wie das ungesättigte Lactam V — und formulierten beide Verbindungen in Analogie zu dem

²⁾ Sie ist offenbar identisch mit einer Base, die B. BELLEAU³⁾ durch Alkylierung von Hexahydroindol erhalten hat.

³⁾ J. Amer. chem. Soc. **75**, 5765 [1953]; Canad. J. Chem. **35**, 651 [1957].

⁴⁾ G. HASSELMAYER, Diplomarbeit Univ. Kiel 1958.

Enollacton der Cyclohexanon-(2)-essigsäure mit der Doppelbindung in β,γ -Stellung zur Carbonylgruppe.

Weitere Beobachtungen ließen die Einheitlichkeit der öligen Verbindungen bezweifeln; offenbar liegen Gemische der Strukturen Ia–c vor. Im Kühlschrank scheiden sich aus den Ölen oder deren Lösungen kristalline Anteile ab, jedoch stets unvollständig.

Bei I ist die Reinigung des kristallinen Anteils nur unter großen Verlusten möglich. Die Kristalle verändern sich bald und werden zuletzt wieder völlig in ein Öl umgewandelt. Sehr auffallend ist das unterschiedliche Verhalten des kristallinen und des flüssigen Anteils gegenüber 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-sulfat in 90-proz. Methanol. Während bei dem flüssigen Anteil die Abscheidung des schwer löslichen Derivats sofort einsetzt, bleibt bei dem kristallinen Anteil die Lösung vor der Abscheidung viele Stunden unverändert; die aus beiden Anteilen erhaltenen Derivate sind identisch.

Ein solcher Unterschied in der Reaktionsgeschwindigkeit ist bei den Isomeren Ia und Ib nicht zu erwarten, würde jedoch durch das Isomere Ic gut erklärbar sein. Im UV-Spektrum zeigt die kristalline Verbindung bei 220 m μ die Extinktion $\epsilon = 11\,100$, die flüssige Verbindung $\epsilon = 9\,100$; letztere enthält sicher noch Anteile des kristallinen Isomeren, so daß der Wert höher gefunden wird, als er für die Isomeren Ia oder Ib anzusetzen wäre. Die Verhältnisse liegen offenbar ganz ähnlich wie bei dem ungesättigten Lacton der Cyclohexanon-(2)-essigsäure, bei dem die Verschiebbarkeit der Doppelbindung bekannt ist⁵⁾.

Eine besondere Eigenschaft der kristallinen Verbindung Ic war für die Klärung der Versuchsergebnisse zunächst recht hinderlich. Die Elementaranalysen ergeben immer um 2,2–2,3% zu niedrige C-Werte, während die H- und N-Werte sehr gut stimmen. Bei dem flüssigen Anteil der Verbindung I fallen die C-Werte ebenfalls zu niedrig aus, jedoch nur noch um 0,9%; unter der Annahme, daß Ic schwer verbrennbar ist, kann man schließen, daß der flüssige Anteil noch 30–40% des kristallinen Isomeren Ic enthält, eine Schätzung, die mit dem erhöhten Wert der Extinktion bei 220 m μ in Einklang steht.

Die gefundenen Analysenwerte können rein rechnerisch auch durch Gemische des ungesättigten Lactams I mit dem Ketoamid II annähernd befriedigend gedeutet werden, doch scheidet diese Annahme aus, da sie mit dem Verhalten der Verbindung Ic gegenüber 2,4-Dinitro-phenylhydrazin und dem Ergebnis der Mikrohydrierung nicht vereinbar ist.

Von dem ungesättigten Lactam V ist nur eine kristallisierte Fraktion untersucht worden, die J. ZANDER zuerst isoliert hat⁶⁾; sie ist leichter zu reinigen und lange Zeit beständig. Im UV-Spektrum hat die Verbindung bei 220 m μ die Extinktion $\epsilon = 13\,400$, die gegenüber der Extinktion $\epsilon = 9\,100$ der gesättigten Verbindung nicht so stark erhöht ist, wie man es für ein α,β -ungesättigtes Lactam erwarten muß⁷⁾. Im IR-Spektrum ist eine Bande bei 11,95 μ vorhanden, die einer trisubstituierten Doppelbindung

⁵⁾ M. S. NEWMAN und C. A. VANDERWERF, J. Amer. chem. Soc. **67**, 233 [1945]; W. COCKER und S. HORNSBY, J. chem. Soc. [London] **1947**, 1163; F. A. KUEHL, R. P. LINSTADT und B. A. ORKIN, J. chem. Soc. [London] **1950**, 2213. ⁶⁾ Dissertat. Univ. Kiel 1958.

⁷⁾ Nach vergleichender Schätzung sollte das α,β -ungesättigte Lactam bei 220 m μ die Extinktion $\epsilon = 17\,000$ –18\,000 haben.

zugeschrieben werden darf, da sie bei der Hydrierung verschwindet. Nach den optischen Eigenschaften muß die Doppelbindung in die γ,δ -Stellung zur Carbonylgruppe verschoben sein — entsprechend der Formulierung Va. Im Einklang damit wird ein 2,4-Dinitro-phenylhydrazon des Ketoamids VII rasch abgeschieden. Die Zuordnung erhält noch eine weitere Stütze durch den Vergleich mit der Verbindung VIII, bei der die Doppelbindung in der γ,δ -Stellung fixiert ist⁶⁾. Ihr UV-Spektrum zeigt den gleichen Verlauf bei entsprechenden Werten der Extinktion.

Die kristalline Verbindung Va gibt bei der Elementaranalyse normale C,H-Werte, sie zeigt auch in dieser Hinsicht andere Eigenschaften als die kristalline Verbindung Ic. Dagegen liegen bei dem flüssigen Isomerengemisch V die C-Werte stets 0,5% zu niedrig; auch hier dürfte die konstante Abweichung durch einen geringen Gehalt an schwer verbrennbarem α,β -ungesättigten Lactam verursacht sein.

Für die geplante Umsetzung der ungesättigten Lactame können derartige Isomerengemische ohne weiteres verwendet werden. So gelingt es glatt, die ölige Vorstufe V durch Erwärmen mit verdünnter Phosphorsäure zum gesättigten Lactam VI zu cyclisieren. Es ist anzunehmen, daß vor dem Ringschluß die Stufe des Ketoamids VII durchlaufen wird, dessen Cyclisierung unter den gleichen Reaktionsbedingungen schon beschrieben ist¹⁾.

Die Vorstufe I wird beim Erwärmen mit verdünnter Phosphorsäure bis zum β -Phenyl-äthylamin und der Ketosäure aufgespalten. Hier ist zur Cyclisierung heiße Polyphosphorsäure erforderlich, wie sie B. BELLEAU bei seinem Erythrinan-Ringschluß zuerst verwendet hat³⁾. Gleichgültig, ob man vom flüssigen oder kristallinen Isomeren der Vorstufe I ausgeht, entsteht in beiden Fällen das ausgezeichnet kristallisierende Lactam IV¹⁾ in hoher Ausbeute. Die Cyclisierung muß hier direkt erfolgen, da unter den Reaktionsbedingungen eine Aufspaltung des ungesättigten Lactams zum Ketoamid II ausgeschlossen ist.

Die Reduktion der Lactame IV und VI zu den tertiären Basen wurde schon beschrieben¹⁾. Die neue Synthese hat sich zum Aufbau weiterer Erythrinane vorzüglich bewährt.

Dem FONDS DER CHEMIE danke ich für die finanzielle Unterstützung der Arbeit. Herrn Dr. H. RUSCHIG und den FARBWERKEN HOECHST danke ich für die Überlassung von Chemikalien.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE⁸⁾

Cyclohexanon-(2)-essigsäure: 50 g *Cyclohexanon-(2)-essigsäure-äthylester* werden bei Raumtemp. 20 Stdn. mit 130 ccm 12 n HCl verseift, zuletzt wird noch 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Man versetzt unter Eiskühlung mit einer Lösung von 70 g NaOH in 150 ccm Wasser, entfernt Beimengungen mittels Äthers und säuert mit 6 n H₂SO₄ an. Nach Sättigung mit NaCl wird die Ketosäure durch Ausäthern isoliert. Sdp. 115°/0.02 Torr, n_D^{20} 1.4824; es werden 37.9 g Destillat erhalten, die spontan kristallisieren.

N-(β -3.4-Dimethoxy-phenyl)-äthyl]-tetrahydro-oxindol (V)

a) 2.2 g *Cyclohexanon-(2)-essigsäure* und 2.55 g *Homoveratrylamin* werden nach gutem Durchmischen 7 Stdn. auf 160° erhitzt. Nach dem Erkalten wird in Chloroform gelöst, mit verd. Säure, verd. Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und destilliert. Die Verbindung geht bei einer Badtemp. von 170°/0.01 Torr als blaßgefärbtes, zähes Öl über; Ausb. 3.25 g (82% d. Th.).

C₁₈H₂₃NO₃ (301.4) Ber. C 71.73 H 7.69 N 4.65
Gef. C 71.24, 71.18 H 7.50, 7.62 N 4.68

Nach Auflösen des Destillats in wenig Äther und Anspritzen mit Petroläther scheiden sich beim Kühlen Kristalle ab, die nach erneutem Umkristallisieren bei 75–80° schmelzen (Va). UV-Spektrum: λ 220 m μ (ϵ 13400), λ_{\max} 227 m μ (ϵ 13300), λ_{\min} 265 m μ (ϵ 3050), λ_{\max} 278 m μ (ϵ 3750) (Methanol). IR-Spektrum: 1670/cm (Lactam CO), 838/cm (RR'C = CHR'').

C₁₈H₂₃NO₃ (301.4) Ber. C 71.73 H 7.69 N 4.65 Gef. C 71.82 H 7.58 N 4.73

Mikrohydrierung: 10.2 mg Substanz nehmen mit Pt in Methanol 0.82 ccm Wasserstoff auf (ber. 0.80 ccm). Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abdampfen des Methanols i. Vak. bleibt ein Öl zurück, das zu den optischen Messungen verwendet wird. UV-Spektrum: λ 220 m μ (ϵ 9250), λ_{\max} 230 m μ (ϵ 9820), λ_{\min} 255 m μ (ϵ 710), λ_{\max} 280 m μ (ϵ 3300) (Methanol). IR-Spektrum: 1688/cm (Lactam CO).

b) 4.6 g *Cyclohexanon-(2)-essigsäure-äthylester* und 4.5 g *Homoveratrylamin* werden in 15 ccm absol. Benzol mit 1 g Dowex-50 im Ölbad 10 Stdn. auf 120° erhitzt, dabei im Wasserabscheider 0.9–1 ccm Wasser⁹⁾ abgetrennt. Bei der Destillation des Filtrats gehen bei 170° (Badtemp.)/0.01 Torr 5.9 g zähes Öl über (79% d. Th.).

2.4-Dinitro-phenylhydrazon: Die auf beiden Wegen gewonnenen Verbindungen geben Derivate vom Schmp. 205° (aus Methanol). Sie sind identisch mit dem entsprechenden Derivat des Ketoamids VII vom gleichen Schmelzpunkt¹⁾.

N-(β -Phenyl-äthyl)-tetrahydro-oxindol (I)

a) 1.3 g β -Phenyl-äthylamin, 1.9 g *Cyclohexanon-(2)-essigsäure-äthylester* und 5 g krist. H₃PO₄ werden 15 Stdn. auf 100° erhitzt. Es wird der Neutralteil isoliert (2 g) und seine Lösung in Petroläther an Al₂O₃ chromatographiert. Die beim Eluieren mit Petroläther zuletzt erhaltenen Fraktionen sind ungesättigt und enthalten Stickstoff (0.65 g). Die Verbindung destilliert aus dem Rohr bei 140°/0.05 Torr, Ausb. 0.4 g.

b) 20 g *Cyclohexanon-(2)-essigsäure* und 15.5 g β -Phenyl-äthylamin werden nach gutem Durchmischen 6 Stdn. auf 160° erhitzt. Der Gewichtsverlust durch Wasserabspaltung beträgt 5 g (ber. 4.6 g). Nach Lösen in Chloroform wird der Neutralteil isoliert, er destilliert bei einer Badtemp. von 140°/0.04 Torr als farbloses Öl, n_D^{20} 1.5652; Ausb. 25.9 g (84% d. Th.).

⁸⁾ Die Mikroanalysen sind von Herrn Dr. A. SCHOELLER, Kronach, ausgeführt. Die IR-Spektren sind nach der KBr-Technik mit dem Infracord von Perkin-Elmer gemessen.

⁹⁾ Der Katalysator ist wasserhaltig.

Das Destillat erstarrt beim Aufbewahren im Kühlschrank teilweise. Nach Entfernen des Öls und Waschen des Rückstands mit Äther/Petroläther (1:9) erhält man 8.7 g Kristalle vom Schmp. 49–50° (Ic). Zur Analyse wird eine aus Äther/Petroläther umkristallisierte Probe vom Schmp. 51–53° verwendet.

$C_{16}H_{19}NO$ (241.3) Ber. C 79.63 H 7.94 N 5.80
Gef. C 77.38, 77.33 H 7.95, 8.03 N 5.87

Mikrohydrierung: 5.7 mg Substanz nehmen mit Pt in Methanol 0.52 ccm Wasserstoff auf (ber. 0.53 ccm).

Der nach dem Absaugen der Kristalle flüssig verbleibende Anteil wird erneut destilliert: 135° (Badtemp.)/0.01 Torr, n_D^{20} 1.5643.

$C_{16}H_{19}NO$ (241.3) Ber. C 79.63 H 7.94 N 5.80 Gef. C 78.72 H 7.80 N 5.94

2.4-Dinitro-phenylhydrazon: Aus den unter a) und b) erhaltenen flüssigen oder kristallisierten Verbindungen werden identische Derivate vom Schmp. 239° (aus Dioxan) erhalten.

$C_{22}H_{25}N_5O_5$ (439.5) Ber. N 15.94 Gef. N 15.96

15.16-Dimethoxy-erythrinanon-(8) (VI)¹⁾: a) 3.9 g *Homoveratrylamin*, 4 g *Cyclohexanon-(2)-essigsäure-äthylester* und 50 g krist. H_3PO_4 werden 17 Stdn. auf 100° erhitzt. Es wird der Neutralteil isoliert und destilliert: dabei wird der Vorlauf bis 150° (Badtemp.)/0.02 Torr abgetrennt und das bei 175°/0.02 Torr übergelende zähe Destillat (0.5 g) in wenig Äther gelöst; es scheiden sich 0.3 g Kristalle vom Schmp. 117–118° ab (Ausb. 10 % d. Th.).

b) 1.6 g der öligen Verbindung *V* werden in einem Gemisch aus 3 ccm 85-proz. Phosphorsäure 4 ccm Methanol und 2 ccm Wasser 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Das Methanol wird unter vermind. Druck abgedampft und der Rückstand mit 10 ccm Wasser versetzt; das abgeschiedene Öl ist nach 24 Stdn. durchkristallisiert und schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Äther/Petroläther bei 117–118°; Ausb. 1.24 g (77 % d. Th.).

Erythrinanon-(8) (IV)¹⁾: 5 g ungesätt. *Lactam I* (flüss. oder krist. Form) werden mit 30 g Polyphosphorsäure 15 Stdn. auf 130° erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit Eiswasser zerlegt und der Neutralteil isoliert. Er destilliert bei 160° (Badtemp.)/0.1 Torr als zähflüss. Öl, das, aus Äther/Petroläther umkristallisiert, bei 85° schmilzt; Ausb. 4 g (80 % d. Th.).