

ALBERT MONDON, GÜNTER HASSELMAYER ¹⁾
und JÜRGEN ZANDER ²⁾

Synthetische Arbeiten in der Reihe der aromatischen Erythrina-Alkaloide, III ³⁾

Studien zum Ringschluß in der Erythrinan-Reihe

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Kiel

(Eingegangen am 20. April 1959)

Die Cyclisierung partiell hydrierter Oxindol-Derivate aus Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) und β -Phenyl-äthylaminen zu Verbindungen der Erythrinan-Reihe wird an weiteren Beispielen untersucht. Neu beschrieben werden 15- und 16-Methoxy-erythrinan und deren Phenolbasen, sowie das 15.16-Methylendioxy-erythrinan.

In vorangehenden Arbeiten^{3,4)} haben wir neue Wege zur Synthese des Erythrins (Va) und 15.16-Dimethoxy-erythrinans (Vb) beschrieben und gezeigt, daß Verbindungen dieser Art aus Vorstufen der allgemeinen Konstitution I, II und III leicht zugänglich sind. Man erhält beim Ringschluß tetracyclische Spirolactame IV, aus denen die Erythrinanbasen V durch Reduktion gewonnen werden.

Die Reaktionsbedingungen bei der Cyclisierung der vorstehend genannten Erythrinane sind sehr verschieden; während die unsubstituierten Vorstufen Ia und IIIa längere Zeit mit Polyphosphorsäure auf 100–130° erhitzt werden müssen, genügt bei den durch Methoxylgruppen substituierten Vorstufen Ib–IIIb schon kurzes Erwärmen mit verdünnter Phosphorsäure, um den Ringschluß herbeizuführen.

Interessant ist der Vergleich mit der substituierten Vorstufe VIb von B. BELLEAU, deren Cyclisierung zu VIIb mit Polyphosphorsäure bei 100° durchgeführt wurde⁵⁾. Diese Reaktionsbedingungen unterscheiden sich von denen für die unsubstituierte Vorstufe⁶⁾ (VIa \rightarrow VIIa) nur durch die kürzere Reaktionsdauer. Da die substituierten Vorstufen Ib und VIb in der Aktivierung des aromatischen Ringes gleich sind, kann ein Unterschied in der Geschwindigkeit des Ringschlusses nur auf die verschiedene Anordnung der Amidgruppe zurückzuführen sein. Obwohl vergleichende Untersuchungen fehlen, darf man nach den Angaben von BELLEAU und unseren eigenen Ergebnissen schließen, daß die substituierten Vorstufen Ib und IIb besonders leicht cyclisierbar sind. Vermutlich beruht diese Eigenschaft auf dem Bestreben, in die ungesättigten Lactame der Struktur III überzugehen.

Zum weiteren Studium der Cyclisierungsreaktion haben wir die Synthese des 15- und 16-Methoxy-erythrinans herangezogen. Es wurde der Weg über die partiell

1) Diplomarb. Univ. Kiel 1958.

2) Auszug aus der Dissertat. Univ. Kiel 1958.

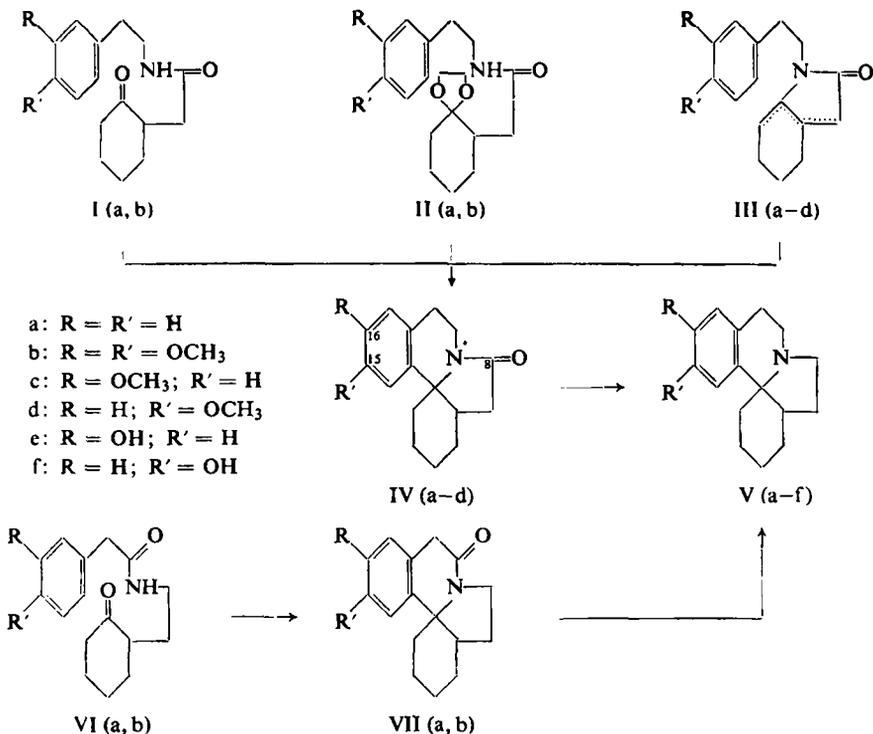
3) II. Mittel.: A. MONDON, Chem. Ber. **92**, 1472 [1959].

4) A. MONDON, Chem. Ber. **92**, 1461 [1959]; Angew. Chem. **68**, 578 [1956].

5) B. BELLEAU, Chem. and Ind. **1956**, 410.

6) B. BELLEAU, J. Amer. chem. Soc. **75**, 5765 [1953].

hydrierten Oxindole vom Typus III eingeschlagen, der sich als besonders vorteilhaft erwiesen hatte³⁾.



16-METHOXY-ERYTHRINANON-(8) (IVc)

Die Vorstufe IIIc, aus β -[3-Methoxy-phenyl]-äthylamin und Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) beim Erhitzen in Xylol in hoher Ausbeute gewonnen, ist ein ungesättigtes Öl, das beim Erhitzen mit verdünnter Phosphorsäure in das gut kristallisierte, gesättigte Lactam IVc übergeht.

Wie zu erwarten, tritt unter dem aktivierenden Einfluß der Methoxylgruppe der Ringschluß in *p*-Stellung⁷⁾ ebenso leicht ein, wie bei der früher untersuchten Dimethoxy-Vorstufe (IIIb). Vielleicht ist ein gradueller Unterschied in der Reaktionsgeschwindigkeit vorhanden, da bei der monosubstituierten Vorstufe die Ausbeute (67%) etwas niedriger gefunden wird als bei der disubstituierten (77%). Die Rückspaltung der Vorstufe in Amin und Ketosäure ist hier bereits beträchtlich, doch läßt sich die Ausbeute ohne Zweifel erhöhen, wenn man die unten beschriebenen, verbesserten Bedingungen zur Cyclisierung heranzieht.

15-METHOXY-ERYTHRINANON-(8) (IVd)

In gleicher Weise wird die Vorstufe III d aus β -[4-Methoxy-phenyl]-äthylamin in einer Ausbeute über 90% d. Th. gewonnen. Sie kristallisiert nach der Destillation

⁷⁾ Zum Beweis vgl. Versuchsteil.

freiwillig und schmilzt als Rohprodukt bei 65–66°; nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Petroläther und wenig Äther wird eine einheitliche Verbindung vom Schmp. 79–80° erhalten.

Diese Vorstufe läßt sich beim Erhitzen mit verdünnter Phosphorsäure nicht cyclisieren und wird nur langsam in die Ausgangsstoffe zurückgespalten. Der nach der Säurebehandlung isolierte Neutralteil ist jedoch verändert und schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Petroläther bei 91°.

Die neue Verbindung nimmt — ebenso wie das Ausgangsmaterial, mit dem sie isomer ist — bei der katalytischen Hydrierung 1 Mol. Wasserstoff auf. Der Misch-Schmelzpunkt mit dem Ausgangsmaterial zeigt keine Erniedrigung und liegt unscharf zwischen 79 und 85°. Es handelt sich bei den beiden Verbindungen nicht um verschiedene Kristallmodifikationen, da sehr charakteristische Unterschiede in ihrem Verhalten gegenüber Brom und 2,4-Dinitro-phenylhydrazin bestehen. Während die niedrig schmelzende Verbindung eine Lösung von Brom in Chloroform sofort entfärbt und mit dem Carbonylreagenz in saurer Lösung nach wenigen Minuten ein schwer lösliches Derivat vom Schmp. 229° liefert, nimmt die höher schmelzende Verbindung Brom nur sehr langsam auf und reagiert mit dem Carbonylreagenz auch beim Animpfen erst nach vielen Stunden — das erhaltene Derivat ist mit dem oben beschriebenen identisch.

Die Unterschiede im chemischen Verhalten lassen sich am besten durch die Annahme erklären, daß Isomere mit verschiedener Lage der Doppelbindung vorliegen. Beim Vergleich der IR-Spektren, an KBr-Presslingen aufgenommen, zeigten aber beide Kurven praktisch den gleichen Verlauf. Eine zufällige Beobachtung führte zu einer sinnvollen Erklärung der scheinbaren Widersprüche. Wir fanden bei einem Präparat des tiefschmelzenden Isomeren, daß sein Schmelzpunkt nach etwa einem Jahr um 3–4° gestiegen war; nach dem Umkristallisieren wurde nur noch das hochschmelzende Isomere isoliert. Sein UV-Spektrum hat bei 220 m μ die Extinktion $\epsilon = 18000$, deren hoher Wert auf die Konjugation der Doppelbindung mit der Carbonylgruppe hinweist.

Offenbar entsteht bei der Kondensation ein Isomerengemisch, aus dem zuerst die Vorstufe VIII vom Schmp. 79–80° abgetrennt werden kann; sie ist reaktionsfähig und relativ instabil und wird beim Erwärmen mit verdünnten Säuren in die stabile Vorstufe IX vom Schmp. 91° umgelagert. Die gleiche Umlagerung tritt langsam auch freiwillig ein, schneller wahrscheinlich unter dem hohen Druck der Pastillenpresse.

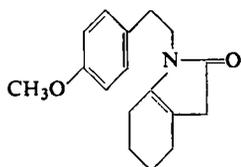
Bei der Auswertung der IR-Spektren fallen Banden bei 8382, 8244 und 8137/cm (11.93, 12.13 und 12.29 μ) auf, von denen die letztere bei dem hochschmelzenden Isomeren stets schärfer ausgeprägt ist. Nach der Hydrierung der Doppelbindung bleibt nur die Bande bei 12.13 μ erhalten, die für den *p*-substituierten aromatischen Ring typisch ist; die Banden bei 11.93 und 12.29 μ scheinen beide durch die C–H-Schwingung einer trisubstituierten Doppelbindung verursacht zu sein⁸⁾.

Bei dem umgelagerten Isomeren kann es sich nicht um die Vorstufe X mit trisubstituierter Doppelbindung handeln, da Verbindungen dieser Art, z.B. XI⁹⁾, Brom sofort entfärben und schnell mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin reagieren. Wahrschein-

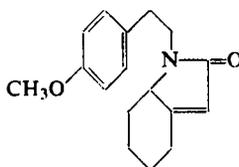
⁸⁾ Bei der Verbindung XIIa findet man ein Dublett bei 11.70 und 11.91 μ . Ob im vorliegenden Fall die Verschiebung nach längeren Wellen durch Konjugation verursacht wird, bleibt mangels Vergleichsmaterials noch unentschieden.

⁹⁾ J. ZANDER, I. c.2).

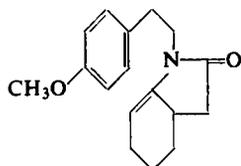
lich ist aber die Verbindung X im Isomerengemisch des Kondensationsproduktes vom Schmp. 65–66° enthalten.



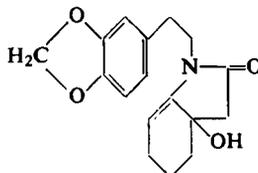
VIII



IX



X



XI

Zur Cyclisierung der Vorstufe VIII oder ihres Isomerengemisches muß Polyphosphorsäure verwendet werden, da der aromatische Ring nicht aktiviert ist. Bei Temperaturen um 130°¹⁰⁾ entstehen vorwiegend Produkte, die in Chloroform nur noch wenig löslich sind; bei 100° verläuft die Cyclisierung dagegen glatt und führt in hoher Ausbeute zu dem schön kristallisierten Spirolactam IV d vom Schmp. 100°.

Die neuen Spirolactame mit Methoxygruppen an den C-Atomen 15 und 16 lassen sich nach bekannten Verfahren reduzieren und zu den Phenolbasen spalten. Die Reaktionen zeigen keine Besonderheiten und werden daher nur im Versuchsteil beschrieben.

15.16-METHYLENDIOXY-ERYTHRINAN

Das 15.16-Methylenedioxy-erythrinan hat Bedeutung, da es den natürlichen Alkaloiden Erythramin¹¹⁾, Erythratin¹²⁾ und Erythralin¹³⁾ zugrunde liegt.

Zur Synthese diente zuerst das ältere Verfahren, bei dem durch Erhitzen von Homopiperonylamin mit dem Äthylenketal der Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) das Ketalamid XIII (Schmp. 125°) gewonnen wird. Einfacher zugänglich ist die Vorstufe XII, die beim Erhitzen des Amins mit der freien Ketosäure in guter Ausbeute entsteht. Ihr Destillat ist ein klares, zähes Öl, aus dem sich ein kristallines Isomeres vom Schmp. 115° abtrennen läßt — der Anteil entspricht 60% der Gesamtausbeute.

Die kristallisierte Verbindung entfärbt Brom in Chloroform momentan und scheidet mit 2.4-Dinitro-phenylhydrazin nach kurzem Stehenlassen ein Derivat vom Schmp. 216° ab, das mit dem entsprechenden Derivat aus dem Ketalamid XIII identisch ist. Bei der katalytischen Hydrierung wird 1 Mol. Wasserstoff aufgenommen und die gesättigte Verbindung XIV vom Schmp. 82° isoliert.

¹⁰⁾ Cyclisierungstemperatur für die Vorstufe aus β -Phenyl-äthylamin, l. c.³⁾

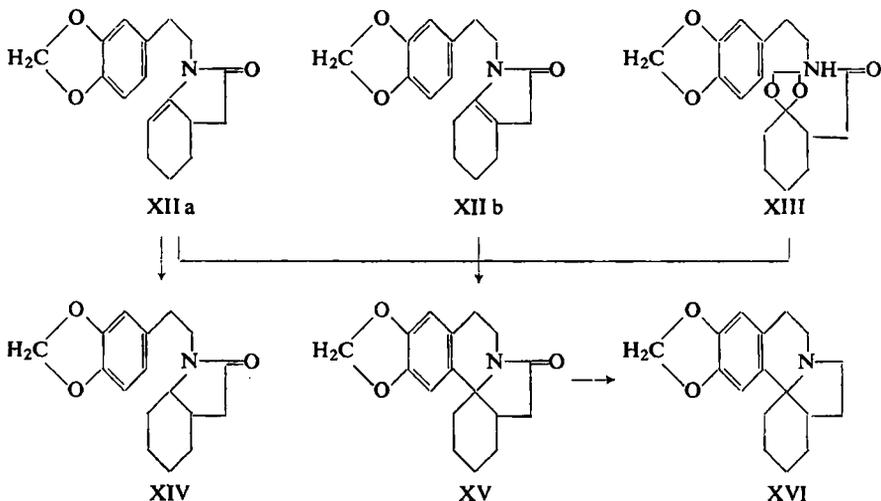
¹¹⁾ K. FOLKERS und F. KONIUSZY, J. Amer. chem. Soc. 61, 1232 [1939].

¹²⁾ K. FOLKERS und F. KONIUSZY, J. Amer. chem. Soc. 62, 436 [1940].

¹³⁾ K. FOLKERS und F. KONIUSZY, J. Amer. chem. Soc. 62, 1677 [1940].

Das UV-Spektrum des kristallinen Isomeren hat bei $220\text{ m}\mu$ die Extinktion $\epsilon = 11600$; im IR-Spektrum sind ausgeprägte Banden bei 8547 und $8396/\text{cm}$ (11.70 und $11.91\ \mu$) vorhanden, die einer trisubstituierten Doppelbindung zugeordnet werden dürfen, da sie im Hydrierungsprodukt fehlen.

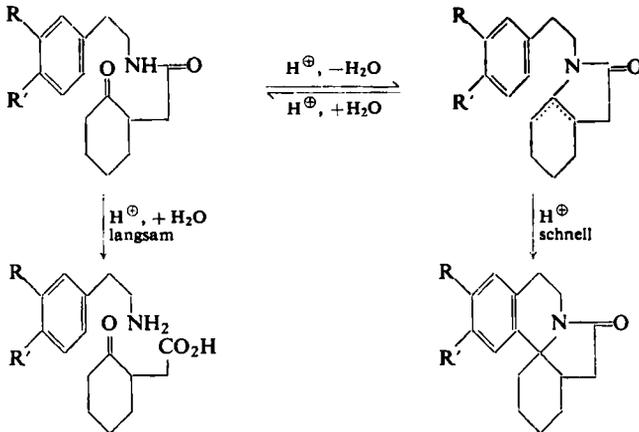
Nach diesen Eigenschaften hat die kristallisierte Vorstufe die Konstitution XII a, während in dem ölig verbleibenden Anteil der Vorstufe, nach dem reaktionsfähigen Verhalten gegenüber Brom und 2.4-Dinitro-phenylhydrazin, das Isomere XII b überwiegen dürfte.



Die Cyclisierung der Vorstufen wurde zuerst nach dem alten Verfahren mit einer Mischung von 85-proz. Phosphorsäure, Methanol und Wasser durch Erhitzen auf 100° durchgeführt; dabei werden XII a, XII b und XIII in das kristallisierte Lactam XV vom Schmp. 90° umgewandelt. Bei keinem Versuch überschreitet die Ausbeute 65% d. Th., da ein Teil des eingesetzten Materials durch Rückspaltung verloren geht. Dieser Nachteil der älteren Methode läßt sich beheben, wenn zum Ringschluß ein Gemisch von 85-proz. Phosphorsäure mit wasserfreier Ameisensäure im Verhältnis 1:5 verwendet wird; bei XII steigt die Ausbeute auf 84% der Theorie an. Die Hydrolyse wird völlig unterdrückt, da die Rohausbeute praktisch quantitativ ist. Dieser Befund spricht dafür, daß der Ringschluß von XII in dem nicht ganz wasserfreien Medium unmittelbar durch Elektronenverschiebung unter dem Einfluß der Protonen bewirkt wird.

Möglicherweise verläuft auch die Cyclisierung mit verdünnter Phosphorsäure über ein Gleichgewicht zwischen der Ketoamid- und Enollactam Struktur, aus dem bei den aktivierten Vorstufen das Cyclisierungsprodukt gleichsam in schnell verlaufender Nebenreaktion herausgenommen wird, während die langsamer verlaufende Hydrolyse des Ketoamids als konkurrierende Nebenreaktion nur untergeordnete Bedeutung hat.

Die Synthese wird durch die Reduktion von XV zum 15.16-Methylenedioxy-erythrinan (XVI) abgeschlossen.



Bei den neuen Synthesen der im aromatischen Ring substituierten Erythrinane hat sich der Weg über die partiell hydrierten Oxindol-Vorstufen wiederum gut bewährt. Noch wenig geklärt sind dagegen Fragen, die sich mit der verschiedenartigen Konstitution dieser Vorstufen befassen. Die vorliegenden Ergebnisse lassen erkennen, daß drei Isomere mit verschiedener Lage der Doppelbindung beteiligt sein können; doch bedarf es weiterer Untersuchungen, um die Einflüsse abzugrenzen, die für die bevorzugte Bildung des einen oder anderen Isomeren verantwortlich sind.

Unsere Arbeiten wurden wesentlich gefördert durch die finanzielle Unterstützung des FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE, für die wir auch an dieser Stelle danken.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE¹⁴⁾

N-[β -(3-Methoxy-phenyl)-äthyl]-tetrahydro-oxindol (IIIc): 16 g Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) und 15.1 g β -(3-Methoxy-phenyl)-äthylamin¹⁵⁾ werden in 100 ccm absol. Xylol am Wasserabscheider 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt; dabei werden 3.6 ccm Wasser abgeschieden. Das Xylol wird unter vermind. Druck abdestilliert und die Lösung des Rückstands in Chloroform mit verd. Säure, verd. Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand (26.4 g) bei 180° (Badtemp.)/0.1 Torr destilliert; das ölige Produkt ist gegenüber Brom stark ungesättigt. Ausb. 24.7 g (90% d. Th.).

16-Methoxy-erythrinanon-(8) (IVc): 19.5 g des vorstehenden Kondensationsproduktes werden mit einer Mischung aus 75 ccm 85-proz. Phosphorsäure, 75 ccm Wasser und 75 ccm Methanol 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Das Methanol wird bei Unterdruck abdestilliert und der Rückstand nach Abkühlen mit 150 ccm Wasser verdünnt; man äthert aus, wäscht die äther. Lösung mit verd. Natriumcarbonatlösung und Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft den Äther ab. Der feste Rückstand schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Petroläther bei 110--111°; die Verbindung ist gegenüber Brom gesättigt und nimmt bei der katalyt. Hydrierung mit Pt in Methanol keinen Wasserstoff auf. Ausb. 13.1 g (67% d. Th.).

$C_{17}H_{21}NO_2$ (271.4) Ber. C 75.24 H 7.80 N 5.16 Gef. C 75.39 H 7.60 N 5.20

¹⁴⁾ Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. A. SCHOELLER, Kronach, ausgeführt. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren sind mit dem Infracord Modell 137 von Perkin-Elmer aufgenommen, alle Substanzen in KBr gepreßt.

¹⁵⁾ R. GREWE, E. NOLTE und R. ROTZOLL, Chem. Ber. 89, 600 [1956].

UV-Spektrum: λ 220 m μ ($\epsilon = 11800$), λ_{\min} 257 m μ ($\epsilon = 235$), λ_{\max} 276 m μ ($\epsilon = 1830$) (Methanol).

16-Methoxy-erythrinan (Vc): 7.5 g *16-Methoxy-erythrinan-(8)* (IVc) werden in 100 ccm absol. Dioxan mit 3 g LiAlH₄ 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Der Ansatz wird mit Wasser und verd. Natriumhydroxydlösung zerlegt¹⁶⁾, filtriert und der Rückstand mit Dioxan gut ausgewaschen. Man dampft das Lösungsmittel ab, löst den Rückstand in 2 n H₂SO₄ und isoliert die Base in der üblichen Weise. Sie destilliert bei 150° (Badtemp.)/0.1 Torr als farbloses Öl; Ausb. 6.5 g (93% d. Th.).

C₁₇H₂₃NO (257.4) Ber. C 79.33 H 9.01 N 5.44 Gef. C 79.17 H 9.02 N 5.41

Pikrat: Schmp. 170° (aus Methanol).

C₁₇H₂₃NO · C₆H₃N₃O₇ (486.5) Ber. N 11.52 Gef. N 11.38

16-Hydroxy-erythrinan (Ve)

Hydrobromid: 4.8 g *16-Methoxy-erythrinan (Vc)* werden mit 50 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure unter Stickstoff 14 Stdn. auf 140° erhitzt. Beim Erkalten kristallisieren 4.4 g (73% d. Th.) Hydrobromid, die nach Umkristallisieren aus Wasser bei 282° schmelzen.

Freie Base: Verfilzte Nadelchen vom Schmp. 180° (aus Petroläther).

C₁₆H₂₁NO (243.3) Ber. C 78.97 H 8.70 N 5.76 Gef. C 78.81 H 8.58 N 5.73

UV-Spektrum: λ_{\max} 224 m μ ($\epsilon = 6340$), λ_{\min} 245 m μ ($\epsilon = 170$), λ_{\max} 280 m μ ($\epsilon = 1450$) (Methanol).

Nach dem rotvioletten Farbttest mit Gibbs' Reagenz¹⁷⁾ ist die *p*-Stellung zur phenolischen Hydroxylgruppe besetzt.

Pikrat: Schmp. 201° (aus verd. Äthanol).

C₁₆H₂₁NO · C₆H₃N₃O₇ (472.4) Ber. N 11.86 Gef. N 11.97

N-[β -(4-Methoxy-phenyl)-äthyl]-tetrahydro-oxindol (III d): 14.8 g *Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1)* und 14.3 g β -[4-Methoxy-phenyl]-äthylamin¹⁸⁾ werden, wie oben beschrieben, in Xylol kondensiert. Das Neutralprodukt erstarrt nach der Destillation bei 180° (Badtemp.)/0.1 Torr kristallin (Schmp. 65–66°); Ausb. 24 g (94.5% d. Th.). Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Petroläther und wenig Äther erhält man eine Verbindung vom Schmp. 79–80° (VIII); sie entfärbt eine Lösung von Brom in Chloroform sofort.

C₁₇H₂₁NO₂ (271.4) Ber. C 75.24 H 7.80 N 5.16 Gef. C 75.49 H 7.88 N 5.34

Mikrohydrierung: 11.3 mg VIII nehmen mit Pt in Methanol 1.08 ccm Wasserstoff auf (ber. 0.98 ccm).

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Schmp. 229° (aus Methanol); das Derivat wird schnell abgeschieden.

Umlagerung durch Säure: 3.3 g VIII werden mit 6 ccm 85-proz. Phosphorsäure und 30 ccm Methanol 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Der Neutralteil (2 g) schmilzt nach Umkristallisieren aus Petroläther bei 91° (IX). Der Misch-Schmp. mit VIII liegt bei 79–85°. Eine Lösung von Brom in Chloroform wird nicht entfärbt¹⁹⁾.

C₁₇H₂₁NO₂ (271.4) Ber. C 75.24 H 7.80 N 5.16 Gef. C 75.12 H 7.82 N 5.20

UV-Spektrum: λ 220 m μ ($\epsilon = 18000$), λ 272 m μ (Schulter) ($\epsilon = 2200$) (Methanol).

IR-Spektrum: Hauptbanden bei 5.96, 6.2, 6.6, 8.05, 9.61, 11.55, 11.93, 12.13 und 12.29 μ .

¹⁶⁾ V. M. MIČOVIĆ und M. LJ. MIHAILOVIĆ, J. org. Chemistry 18, 1190 [1953].

¹⁷⁾ H. D. GIBBS, J. biol. Chemistry 72, 649 [1927].

¹⁸⁾ Darstellung analog der Vorschrift von R. GREWE, E. NOLTE und R. ROTZOLL, l. c.¹⁵⁾

¹⁹⁾ Die Eigenschaften von VIII und IX wurden mit eingewogenen Mengen unter identischen Bedingungen geprüft.

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Schmp. 229° (aus Methanol); das Derivat kommt erst nach vielen Stunden zur Abscheidung¹⁹⁾, es ist mit dem aus VIII erhaltenen Derivat identisch.

Mikrohydrierung: 9.9 mg IX nehmen mit Pt in Methanol 0.81 ccm Wasserstoff auf (ber. 0.88 ccm). Nach Abfiltrieren des Katalysators und Entfernen des Methanols i. Vak., wird das zurückbleibende Öl für die optischen Messungen verwendet:

UV-Spektrum: λ 220 m μ ($\epsilon = 9200$), λ_{\max} 226 m μ ($\epsilon = 10400$), λ_{\min} 248 m μ ($\epsilon = 510$), λ_{\max} 278 m μ ($\epsilon = 1500$) (Methanol).

IR-Spektrum: Hauptbanden bei 5.95, 6.2, 6.6, 8.02, 9.65, 12.13 μ .

15-Methoxy-erythrinan-(8) (IVd): 19.4 g gepulvertes *N*-[β -(4-Methoxy-phenyl)-äthyl]-tetrahydro-oxindol (III d) (Schmp. 65–66°) werden in 120 g Polyphosphorsäure eingerührt und 5 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Der Ansatz wird mit Eis und wenig Chloroform zerlegt, nach erfolgter Auflösung mehrmals mit frischem Chloroform ausgeschüttelt und der Neutralteil isoliert. Er geht bei der Destillation, 160° (Badtemp.)/0.1 Torr, als dickflüss. Öl über, das beim Erwärmen in Petroläther völlig durchkristallisiert, Schmp. 100°; Ausb. 16 g (83% d. Th.). Die Verbindung ist gegenüber Brom gesättigt und nimmt bei der katalyt. Hydrierung mit Pt in Methanol keinen Wasserstoff auf.

$C_{17}H_{21}NO_2$ (271.4) Ber. C 75.24 H 7.80 N 5.16 Gef. C 75.58 H 7.68 N 5.31

UV-Spektrum: λ 220 m μ ($\epsilon = 10900$), λ_{\min} 245 m μ ($\epsilon = 143$), λ_{\max} 280 m μ ($\epsilon = 2650$) (Methanol).

15-Methoxy-erythrinan (Vd): 16.8 g *15-Methoxy-erythrinan-(8) (IVd)* werden in 200 ccm absol. Dioxan mit 5 g $LiAlH_4$ reduziert, wie oben beschrieben. Bei 120° (Badtemp.)/0.01 Torr destilliert die Base als farbloses Öl; Ausb. 14.3 g (91% d. Th.).

$C_{17}H_{23}NO$ (257.4) Ber. C 79.33 H 9.01 N 5.44 Gef. C 79.56 H 9.04 N 5.33

Pikrat: Schmp. 188° (aus Methanol).

$C_{17}H_{23}NO \cdot C_6H_3N_3O_7$ (486.5) Ber. N 11.52 Gef. N 11.33

Jodmethylat: Schmp. 174° (aus Aceton).

$C_{18}H_{24}NOJ$ (399.3) Ber. N 3.51 Gef. N 3.41

15-Hydroxy-erythrinan (Vf)

Hydrobromid: 14 g *15-Methoxy-erythrinan (Vd)* werden mit 150 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure gespalten, wie oben beschrieben. Das aus der stark eingeeengten Lösung ausfallende Salz wird aus Methanol umkristallisiert, Schmp. 238° (Zers.); Ausb. 15 g (85% d. Th.).

Freie Base: Nach der Zerlegung des Hydrobromids erhält man die Phenolbase in schönen, farblosen Kristallen durch Sublimation bei 185°/0.01 Torr und Kristallisation aus Äther/Petroläther, Schmp. 178°.

$C_{16}H_{21}NO$ (243.3) Ber. C 78.97 H 8.70 N 5.76 Gef. C 78.89 H 8.49 N 5.71

UV-Spektrum: λ_{\max} 222 m μ ($\epsilon = 6750$), λ_{\min} 250 m μ ($\epsilon = 56$), λ_{\max} 286 m μ ($\epsilon = 2600$) (Methanol).

Pikrat: Schmp. 226° (Zers.) (aus Äthanol).

Jodmethylat: Schmp. 223° (aus Aceton).

N-[β -(3,4-Methylenedioxy-phenyl)-äthyl]-cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1)-amid-äthylenketal (XIII): 8 g Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1)-äthylenketal⁴⁾ und 6.6 g Homopiperonylamin²⁰⁾ werden in einer Retorte 2 Stdn. auf 170° erhitzt; der Gewichtsverlust durch Wasserabspaltung

²⁰⁾ J. L. BILLS und C. R. NOLLER, J. Amer. chem. Soc. 70, 957 [1948].

beträgt 0.8 g (ber. 0.7 g). Anschließend wird destilliert und die bei 180–190° (Badtemp.)/0.01 Torr übergelagerte Fraktion abgetrennt; Ausb. 10.6 g (77% d. Th.) zähes Öl. Beim Erwärmen in Äther kristallisiert das Destillat, Schmp. 125°.

$C_{19}H_{25}NO_5$ (347.4) Ber. C 65.69 H 7.25 N 4.03 Gef. C 65.74 H 7.25 N 4.36

IR-Spektrum: 6.08 und 6.40 μ (Amid-Banden I und II), 9.15, 10.5 und 10.79 μ (Cyclohexanone-Banden).

2.4-Dinitro-phenylhydrazon: Schmp. 216° (aus Methanol).

N-[β -(3.4-Methylenedioxy-phenyl)-äthyl]-tetrahydro-oxindol (XII): 6.1 g Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) und 6.6 g Homopiperonylamin werden wie beim vorhergehenden Versuch erhitzt und destilliert. Bei 180° (Badtemp.)/0.02 Torr erhält man 9.7 g (85% d. Th.) zähes Destillat, das beim Lösen in 20 ccm Äther z. T. kristallisiert; nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Petroläther liegt der Schmp. bei 115° (XIIa); Ausb. 5.8 g. Aus der Mutterlauge werden 3.8 g des öligen Isomeren (XIIb) gewonnen. XIIa und XIIb entfärben eine Lösung von Brom in Chloroform sofort.

Zum gleichen Ergebnis führt die Kondensation in Benzol mit 0.3 g Dowex-50 bei 5 Stdg. Erhitzen unter Rückfluß.

XIIa $C_{17}H_{19}NO_3$ (285.3) Ber. C 71.56 H 6.71 N 4.91 Gef. C 71.67 H 6.57 N 4.94

UV-Spektrum (XIIa): λ 220 m μ ($\epsilon = 11\,600$), λ_{\max} 235 m μ ($\epsilon = 6560$), λ_{\min} 265 m μ ($\epsilon = 2045$), λ_{\max} 286 m μ ($\epsilon = 4080$) (Methanol).

IR-Spektrum (XIIa): Hauptbanden bei 5.97, 8.02, 9.66, 10.83, 11.70, 11.91 und 12.23 μ .

2.4-Dinitro-phenylhydrazon: Aus XIIa und XIIb Schmp. 216° (aus Methanol); identisch mit dem Derivat aus XIII vom gleichen Schmelzpunkt.

N-[β -(3.4-Methylenedioxy-phenyl)-äthyl]-hexahydro-oxindol (XIV): XIIa nimmt bei der katalyt. Hydrierung mit Pt in Methanol 1 Mol. Wasserstoff auf. Das hydrierte Produkt schmilzt (aus Petroläther) bei 82°.

$C_{17}H_{21}NO_3$ (287.4) Ber. C 71.05 H 7.37 N 4.87 Gef. C 71.03 H 7.47 N 4.87

UV-Spektrum: λ 220 m μ ($\epsilon = 5010$), λ_{\max} 234 m μ ($\epsilon = 4650$), λ_{\min} 255 m μ ($\epsilon = 340$), λ_{\max} 286 m μ ($\epsilon = 4140$) (Methanol).

IR-Spektrum: Hauptbanden bei 5.98, 8.02, 9.60, 10.60, 10.74 und 12.32 μ .

15.16-Methylenedioxy-erythrinanon-(8) (XV)

a) 10 g XIII werden in einer Mischung aus 30 ccm 85-proz. Phosphorsäure, 30 ccm Wasser und 30 ccm Methanol 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Das Methanol wird bei Unterdruck abgedampft, der Rückstand nach Abkühlen mit 100 ccm Wasser verdünnt und mit Benzol ausgeschüttelt. Der Neutralteil wird destilliert, Badtemp. 190°/0.01 Torr, 5.3 g farbloses Harz (65% d. Th.). Aus Äther/Petroläther Kristalle vom Schmp. 86–90°. Zum gleichen Ergebnis führt die Cyclisierung der Verbindungen XIIa und XIIb.

b) 19 g XIIa werden unter Rühren mit einer Mischung aus 11 ccm 85-proz. Phosphorsäure und 60 ccm Ameisensäure 4 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Erkalten wird mit 250 ccm Wasser verdünnt und mit Benzol ausgeschüttelt; nach dem Waschen mit verd. Natriumcarbonatlösung und Wasser erhält man 18.7 g (98% d. Th.) Rückstand, aus dem durch Umkristallisieren aus Äther/Petroläther 16 g (84% d. Th.) reines Lactam XV vom Schmp. 90° gewonnen werden.

$C_{17}H_{19}NO_3$ (285.3) Ber. C 71.56 H 6.71 N 4.91 Gef. C 71.58 H 6.70 N 5.02

UV-Spektrum: λ 220 m μ ($\epsilon = 7250$), λ_{\max} 234 m μ ($\epsilon = 4710$), λ_{\min} 255 m μ ($\epsilon = 525$), λ_{\max} 292 m μ ($\epsilon = 5575$) (Methanol).

15.16-Methylenedioxy-erythrinan (XVI): 10 g XV werden in 125 ccm Äther mit 2 g LiAlH_4 30 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man die Base, die bei 140° (Badtemp.)/0.04 Torr als farbloses Öl übergeht; Ausb. 8.9 g (93% d. Th.).

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (271.4) Ber. C 75.24 H 7.80 N 5.16 Gef. C 75.34 H 7.57 N 5.21

Hydrobromid: Schmp. 272° (Zers.) (aus Äthanol/Äther).

Pikrat: Schmp. 199.5° (aus Äthanol).

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ (500.5) Ber. N 11.20 Gef. N 11.35

Jodmethylat: Schmp. 229° (aus Aceton).

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{J}$ (413.3) Ber. N 3.39 Gef. N 3.46

ALBERT MONDON und GÜNTER HASSELMAYER¹⁾

Über die Kondensation der Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) mit Tryptamin

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Kiel

(Eingegangen am 27. April 1959)

Die Synthese der spirocyclischen Indolbase II wird beschrieben.

Bei unseren Arbeiten auf dem Gebiet der Erythrina-Alkaloide²⁾ fanden wir einen einfachen Weg zum Aufbau spirocyclischer Amine, z. B. des Erythrinans I: man kondensiert β -Phenyl-äthylamin mit Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) zu einem Enollactam, cyclisiert dieses mit Säure zum Spirolactam und reduziert schließlich zur Base.

Die gleiche Reaktionsfolge mit Tryptamin als basischer Komponente muß zu der Indolbase II führen. Wir haben sie dargestellt, um ihre physiologischen Eigenschaften kennenzulernen.



Die synthetische Aufgabe bestand lediglich in der Übertragung des oben skizzierten Verfahrens, dessen praktische Durchführung sich aber von den bisherigen Synthesen unterscheidet. Wird Tryptamin mit Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) in Xylol einige Stunden erhitzt, so kristallisiert beim Erkalten sofort das Lactam III aus. Seine Konstitution ist durch die Elementaranalyse und das chemische Verhalten eindeutig bestimmt.

¹⁾ Auszug aus der Diplomarbeit Univ. Kiel 1958.

²⁾ A. MONDON, Chem. Ber. 92, 1472 [1959]; A. MONDON, G. HASSELMAYER und J. ZANDER, Chem. Ber. 92, 2543 [1959], vorstehend.