

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.

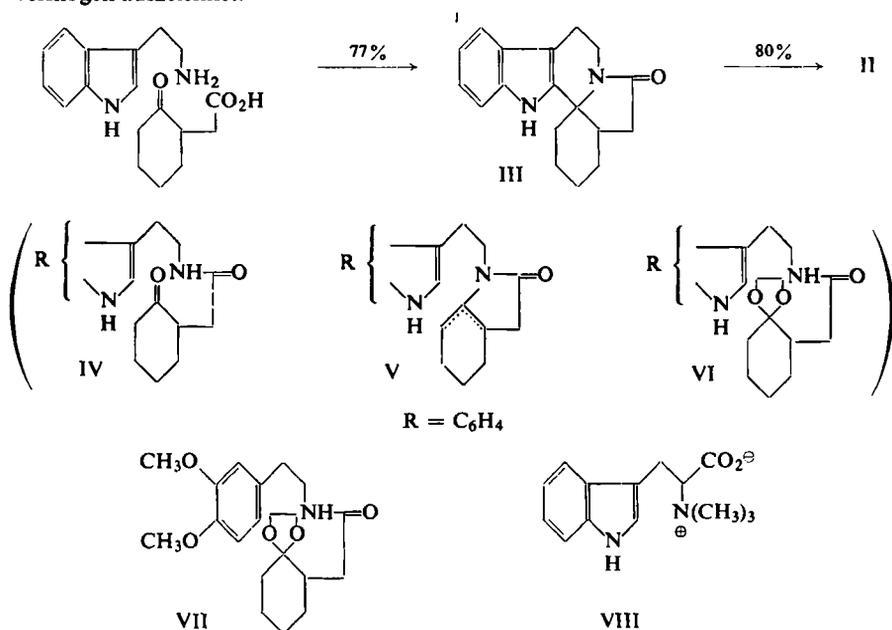


Die synthetische Aufgabe bestand lediglich in der Übertragung des oben skizzierten Verfahrens, dessen praktische Durchführung sich aber von den bisherigen Synthesen unterscheidet. Wird Tryptamin mit Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) in Xylol einige Stunden erhitzt, so kristallisiert beim Erkalten sofort 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.

Durch katalytische Hydrierung läßt sich eine isolierte Doppelbindung nicht mehr nachweisen; es werden nur langsam 4 Moll. Wasserstoff aufgenommen, die für die Absättigung des aromatischen Systems erforderlich sind. Entsprechend wird mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin kein Derivat gebildet, wie es bei einem isomeren Enollactam der Konstitution V zu erwarten wäre. Schließlich zeigt der negative Farbttest mit Ehrlichs Reagenz, daß die α -Stellung im Indolring besetzt ist. Nach der Reduktion mit Lithiumalanat entsteht die tertiäre Indolbase II, die sich durch ihr Kristallisationsvermögen auszeichnet.



Wir hatten bei unserem Versuch nicht damit gerechnet, daß der Ringschluß ohne Katalysator in so glatter Weise verlaufen würde und vermuteten, daß vielleicht eine Selbstkatalyse durch kleine Mengen überschüssiger Ketosäure die Ursache dafür sei. Diese Annahme ließ sich widerlegen, da der Versuch mit dem Äthylester der Ketosäure zum gleichen Ergebnis führt. Der freiwillige Ringschluß kann nur durch den beweglichen Wasserstoff in der α -Stellung des Indolringes ausgelöst werden; ob dabei schon die Zwischenstufe des Ketoamids IV reagiert oder die Stufe des Enollactams V durchlaufen werden muß — die sich unter den Reaktionsbedingungen leicht zu bilden vermag²⁾ — bleibt ungeklärt³⁾.

Es gelingt auch nicht, die Reaktion mit Hilfe des Äthylenketals der Ketosäure auf der Stufe des Ketalamids VI festzuhalten; auch dann verläuft sie unter Abspaltung von Äthylen glykol sofort zum gesättigten Lactam III.

³⁾ Man kennt Beispiele aus der Indolchemie, bei denen ähnliche Ringschlüsse mit großer Leichtigkeit eintreten: P. L. JULIAN und A. MAGNANI, *J. Amer. chem. Soc.* **71**, 3207 [1949]; B. BELLEAU, *Chem. and Ind.* **1955**, 229; SIR ROBERT ROBINSON und K. T. POTTS, *J. chem. Soc. [London]* **1955**, 2675 und R. C. ELDERFIELD und B. FISCHER, *J. org. Chemistry* **23**, 332, 949 [1958].

Wir haben früher die Eigenschaft des Ketalamids VII untersucht und gefunden, daß es bei längerem Erhitzen auf 200° recht beständig ist; nur in geringem Maße wird Äthylenglykol abgespalten und ein Enollactam analog der Konstitution V gebildet. Bei dem Zwischenprodukt VI wird der Übergang in das Enollactam V ebenso erschwert sein, da sich die Verbindungen VI und VII in dem Aufbau ihrer Seitenketten nicht unterscheiden. Der Angriff auf den Cycloketalring, der dann zur Abspaltung des Äthylenglykols Anlaß gibt, kann wiederum nur aus der α -Stellung des Indolringes erfolgen.

Es ist verwunderlich, daß unter den natürlichen Alkaloiden aus der Familie der Erythrineen keine mit der Indolstruktur der Base II gefunden werden, da in dieser Pflanzenfamilie ein Abkömmling des L-Tryptophans, das Hypaphorin VIII, verbreitet ist⁴⁾.

Es sei schließlich noch erwähnt, daß bei der pharmakologischen Prüfung der Indolbase II keine bemerkenswerten Eigenschaften festgestellt wurden⁵⁾.

Herrn Prof. Dr. G. EHRHART und Herrn Dr. H. RUSCHIG, Frankfurt(M)-Höchst, danken wir für die Durchführung der pharmakologischen Untersuchungen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE⁶⁾

3.3-Pentamethylen-4.1'-dimethylen-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin (II)

a) Lactam III: 8 g Tryptamin⁷⁾ und 7.8 g Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) werden mit 100 ccm absol. Xylol unter Stickstoff auf 170° erhitzt; dabei wird innerhalb von 5 Stdn. in einem Wasserabscheider die ber. Menge Wasser (1.8 ccm) abgeschieden. Aus der eingeeengten Lösung kristallisiert ein bräunlich verfärbtes Rohprodukt (13.3 g), dessen Lösung in Chloroform mit verd. Säure, verd. Lauge und Wasser ausgeschüttelt wird. Das vorgereinigte Lactam III kristallisiert aus Methanol in derben, farblosen Prismen vom Schmp. 238° mit 1 Mol. Kristallmethanol; Ausb. 10 g (77% d. Th.).

$C_{18}H_{20}N_2O \cdot CH_3OH$ (312.4) Ber. C 73.04 H 7.74 N 8.97 Gef. C 73.40 H 7.69 N 8.83

1.1 g Substanz verlieren beim Erhitzen i. Hochvak. (120°, 2 Stdn.) 0.113 g an Gewicht (ber. 0.117 g).

UV-Spektrum: λ_{max} 224 m μ ($\log \epsilon = 4.54$), λ_{min} 245 m μ ($\log \epsilon = 3.24$), λ_{max} 270, 274, 280, 290 m μ ($\log \epsilon = 3.83, 3.86, 3.88, 3.74$) (in Methanol).

IR-Spektrum: 3344/cm (2.99 μ) (NH), 1667/cm (6.00 μ) (Lactam-CO) und 743/cm (13.45 μ) (o-disubst. Benzol) in KBr.

Mikrohydrierung: 6.5 mg Substanz nehmen in Eisessig mit Pt innerhalb von 8 Stdn. 1.95 ccm Wasserstoff auf (ber. 1.98 ccm für 4 Doppelbindungen).

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

5) Nach einer freundlichen Mitteilung von Herrn Dr. H. HENECKA führten Arbeiten in den Laboratorien der Farbenfabriken Bayer AG. — Werk Wuppertal-Elberfeld — bei der Synthese und der pharmakologischen Prüfung der Verbindung II zu entsprechenden Ergebnissen.

6) Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. A. SCHOELLER, Kronach, durchgeführt.

7) Dargestellt nach Arbeiten von H. KÜHN und O. STEIN, Ber. dtsh. chem. Ges. 70, 567 [1937]; C. SCHÖPF und J. THESING, Angew. Chem. 63, 377 [1951] und J. THESING und F. SCHÜLDE, Chem. Ber. 85, 324 [1952].

b) *Base II*: 12.5 g *Lactam III* werden in 500 ccm absol. Dioxan mit 4 g LiAlH_4 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt; dann wird nach der Standardvorschrift⁸⁾ aufgearbeitet. Nach Abdampfen des Dioxans unter vermindertem Druck löst man die Rohbase in Äther, schüttelt die äther. Lösung erschöpfend mit 2n H_2SO_4 aus und führt die weitere Isolierung wie üblich durch. Die *Base II* läßt sich bei 190–200° (Badtemp.)/0.1 Torr destillieren und scheidet sich dann aus der Lösung des Destillats in Petroläther in schönen farblosen Kristallen vom Schmp. 152.5° ab; Ausb. 10 g (80% d. Th.).

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2$ (266.4) Ber. C 81.16 H 8.33 N 10.52 Gef. C 81.32 H 8.24 N 10.78

UV-Spektrum: λ_{max} 220 m μ ($\log \epsilon = 4.61$), λ_{min} 240 m μ ($\log \epsilon = 3.35$), λ_{max} 270, 278, 290 m μ ($\log \epsilon = 3.94, 3.91, 3.74$) (in Methanol).

IR-Spektrum: 3472/cm (2.88 μ) (NH), 750/cm (13.33 μ) (*o*-disubst. Benzol) in KBr.

Pikrat: Schmp. 187° (aus Methanol).

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ (495.5) Ber. N 14.14 Gef. N 14.29

Jodmethylat: Schmp. 210° (aus Aceton).

8) V. M. MIĆOVIĆ und M. LJ. MIHAILOVIĆ, J. org. Chemistry **18**, 1190 [1953].

MOHAMMAD OMAR FAROOQ, WASIUR RAHMAN und MOHAMMAD ILYAS

Synthesen von 3.4-Dihydroxy-desoxybenzoin mittels Bortrifluorids bzw. der Grignard-Methode. Konfiguration des Oxims

Department of Chemistry, Muslim University, Aligarh, Indien
(Eingegangen am 28. April 1959)

3.4-Dihydroxy-desoxybenzoin und sein Dimethyläther wurden mit Hilfe von Bortrifluorid in beträchtlich erhöhten Ausbeuten synthetisiert, der Dimethyläther in noch höherer Ausbeute mittels der Grignard-Methode. 3.4-Dimethoxybenzil, Phenylelessigsäure-[3.4-dimethoxy-anilid] und *N*-Benzyl-[3.4-dimethoxybenzamid] werden erstmals beschrieben. Durch Beckmann-Umlagerung wird gezeigt, daß das Ketoxim des 3.4-Dimethoxy-desoxybenzoin die Konfiguration des *syn*-Benzyltyps besitzt.

Substituierte Desoxybenzoinen zogen in den vergangenen Jahren wegen ihrer medizinischen Bedeutung¹⁾ und wegen ihrer Verwendbarkeit als Zwischenprodukte zur Synthese von Stilböstrol-Analoga²⁾ die Aufmerksamkeit auf sich. 3.4-Dihydroxy-desoxybenzoin und sein Dimethyläther I wurden früher durch Nencki's und Friedel-

¹⁾ J. R. GEIGY AG, Engl. Pat. 728 280; C. A. **50**, 5756 [1956].

²⁾ T. C. MYERS, R. J. PRATT, R. L. MORGAN, J. O'DONELL und E. V. JENSEN, J. Amer. chem. Soc. **77**, 5655 [1955].