

Albert Mondon, Karl F. Hansen, Klaus Boehme, Hans P. Faro, Hans J. Nestler, Heinz G. Vilhuber und Klaus Böttcher

Synthetische Arbeiten in der Reihe der aromatischen Erythrina-Alkaloide, XI¹⁾

Anwendungen der Glyoxylester-Synthese

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Kiel

(Eingegangen am 22. September 1969)

Zum Aufbau neuer Erythrinane wird die Glyoxylester-Synthese auf C-4-substituierte Cyclohexanone übertragen. Der Ringschluß der Enamin-Vorstufen **1b**, **c** und **d** führt glatt zu den Erythrinan-Derivaten **2b**, **c** und **d**, während die Vorstufe **33** zum Isatin-Derivat **37** aromatisiert und dehydriert wird. Im Mittelpunkt der Arbeit steht der cyclische Äther **10** mit fixierter *cis*-Verknüpfung des Ringsystems. Seine Aufspaltungsprodukte **12a** und **13a**, deren Struktur durch Hilfssynthesen bewiesen wurde, ermöglichen die Lösung des gesamten Stereoproblems der gesättigten Erythrinane. Die Enamin-Vorstufen liefern mit Säuren tieffarbige Kationen, deren Chromophor dem des Bisnor-hexahydrocurarins ähnelt.

Syntheses of Aromatic Erythrina Alkaloids, XI¹⁾

Applications of the Glyoxylic Ester Synthesis

The glyoxylic ester synthesis of erythrinanes has been further developed and transferred to C-4-substituted cyclohexanones. Cyclisation of the precursors **1b**, **c** and **d**, stabilized by enamine formation, leads smoothly to the erythrinane derivatives **2b**, **c** and **d**, whereas **33** yields the isatin **37** by aromatisation and dehydrogenation. The key compound is the cyclic ether **10** with fixed *cis*-arrangement of the ring system. Its cleavage products **12a** and **13a**, the structures of which have been proved by independent syntheses, were used to solve all stereochemical problems of the saturated erythrinanes. The enamine type precursors react with acids to yield deeply coloured cations, the chromophore of which is very similar to that of bisnor-hexahydrocurarine.

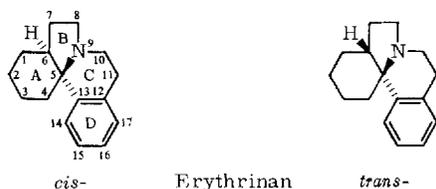
Die im Jahre 1958 entdeckte Glyoxylester-Synthese zum Aufbau von Erythrinanen mit funktionellen Gruppen im Fünfring hat sich vorzüglich bewährt²⁾. Ihr weiterer Ausbau hat in den folgenden Jahren die gesamte Entwicklung auf dem Arbeitsgebiet entscheidend beeinflußt. Bei der grundlegenden Reaktion wird Cyclohexanon-2-glyoxylester mit Homoveratrylamin zur Enamin-Vorstufe **1a** kondensiert und diese mit verdünnter Phosphorsäure zum Keto/Enol-lactam **2a** cyclisiert; beide Stufen verlaufen mit hohen Ausbeuten.

¹⁾ IX. Mittel.: A. Mondon und H. J. Nestler, Angew. Chem. 76, 651 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 588 (1964); X. Mittel.: A. Mondon und M. Ehrhardt, Tetrahedron Letters [London] 1966, 2557.

²⁾ A. Mondon, Angew. Chem. 70, 406 (1958); Liebigs Ann. Chem. 628, 123 (1959).

Von der Verbindung **2a** und ihren Derivaten ausgehend gelingt es nur sehr schwer und präparativ völlig unbefriedigend, eine Doppelbindung in den Cyclohexanring einzuführen³⁾. Dieses Ziel ist erreichbar, wenn in 4-Stellung substituierte Cyclohexanon-2-glyoxyester als Ausgangsmaterial eingesetzt werden. Wir berichten über vier derartige Varianten dieser Synthese.

Zur Wiedergabe der Formeln wird die heute bevorzugte Schreibweise und Bezifferung für den Erythrinanring verwendet⁴⁾; *cis*- und *trans*-Erythrinan werden entsprechend formuliert:



Kondensation mit 4-Benzoyloxy-cyclohexanon-2-glyoxyester⁵⁾

Um eine leicht spaltbare Äthergruppe im Molekül zu haben, gingen wir zuerst vom 4-Benzoyloxy-cyclohexanon aus, das mit Oxalester in Benzol und Natriumhydrid nach unserem modifizierten Verfahren²⁾ in guter Ausbeute zum entsprechenden Glyoxyester kondensiert wird. Nach Erhitzen des rohen Diketoesters mit 2 Äquivalenten Homoveratrylamin in Benzol am Wasserabscheider wird die Enamin-Vorstufe **1b** durch Umkristallisieren aus Methanol gewonnen.

Die Cyclisierung von **1b** unter Standardbedingungen, d. h. durch Erhitzen mit einem Gemisch von Phosphorsäure⁶⁾/Methanol/Wasser (1 : 1 : 1) führt zu undefinierten, harzigen Produkten; aus einem 10 g-Ansatz gelang es nach langwieriger Reinigung wenige Milligramm des gesuchten Cyclisierungsproduktes **2b** zu isolieren. Die Verbindung ist leicht in Alkali löslich und zeigt eine blaugüne Eisen(III)-chlorid-Reaktion; ihre Struktur wurde nur an Hand der UV- und IR-Spektren ermittelt.

Stärkere Cyclisierungsmittel wie Phosphorsäure, Polyphosphorsäure oder Ameisensäure waren für den Ringschluß ebenso untauglich. Dagegen führt Erwärmen in einem Gemisch aus Phosphorsäure/Methanol (1 : 20) zu einer neuen Verbindung, deren UV-Spektrum durch ein intensives Maximum bei 280 nm ($\epsilon = 24800$) sofort erkennen läßt, daß noch kein Ringschluß eingetreten ist. Aus der Analyse geht hervor, daß lediglich der Aminrest der Enamin-Gruppe unter Bildung der Enol-Vorstufe **3** abgespalten wird. Bei der katalytischen Hydrierung mit Pt-Katalysator in Methanol wurden 2.5 Moll. Wasserstoff aufgenommen unter teilweiser Hydrogenolyse der Benzyläthergruppe. Auch in kristallisierter Form liegt **3** als Enol vor, zeigt eine grüne Eisen(III)-chlorid-Reaktion und zersetzt sich an der Luft unter Rotfärbung.

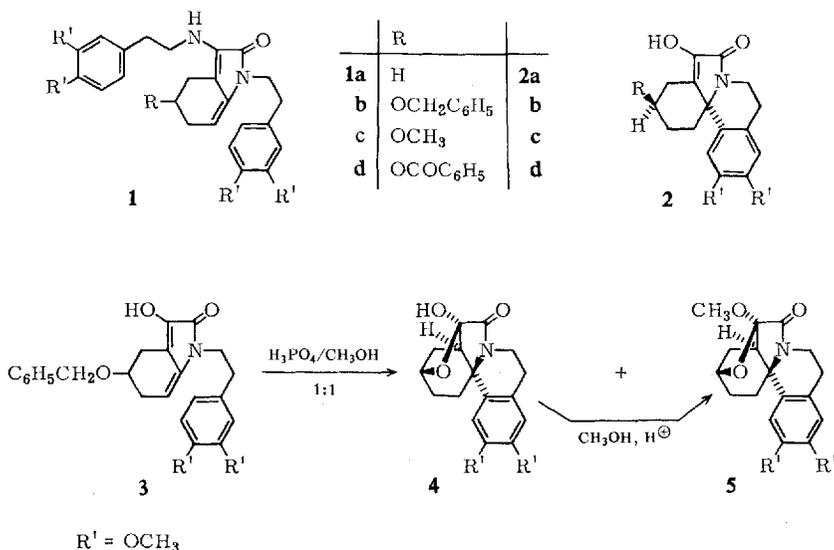
Wider Erwarten gelingt es, die viel empfindlichere Enol-Vorstufe mit Phosphorsäure/Methanol (1:1) bei 90° zu cyclisieren, ohne daß eine wesentliche Rückspaltung des Moleküls unter Bildung von Bis-homoveratryl-oxamid eintritt. Als Hauptprodukte

³⁾ A. Mondon, H. J. Nestler, H. G. Vilhuber und M. Erhardt, Chem. Ber. **98**, 46 (1965).

⁴⁾ In allen Formelschemata der Arbeit werden Methoxylgruppen am aromatischen Ring durch die Abkürzung R' gekennzeichnet.

⁵⁾ K. F. Hansen, Dissertat. Univ. Kiel 1961.

⁶⁾ Unter Phosphorsäure ist stets die 85proz. Säure zu verstehen.



fallen zwei neue Stoffe C₁₈H₂₁NO₅ und C₁₉H₂₃NO₅ mit den Schmelzpunkten 230° und 175° an. Die hochschmelzende Verbindung ist sowohl in verd. Alkali wie in starker Säure löslich, in Wasser unlöslich; sie zeigt keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion. Das UV-Spektrum hat den Verlauf eines gesätt. 15.16-Dimethoxy-lactams der Erythrinanreihe²⁾. Der abgespaltene Benzylrest, das Auftreten von vier charakteristischen Banden im Bereich von 8–10 μ und einer OH-Bande im IR-Spektrum ließen vermuten, daß sich ein cyclisches Halbketal **4** gebildet habe, wodurch das Ausbleiben der Eisen(III)-chlorid-Reaktion erklärt wäre. Ein Widerspruch schien darin zu liegen, daß die Verbindung in konzentrierter Salzsäure beständig ist und beim Verdünnen mit Wasser unverändert ausfällt. Andererseits sollte sie als Halbketal leicht mit absolutem Methanol zu **5** verätherbar sein. Der Versuch bestätigt dies und liefert gleichzeitig den Strukturbeweis für die tiefer schmelzende Verbindung, da diese mit dem aus **4** gewonnenen Methyläther übereinstimmt. Das Acetat von **4** wurde ebenfalls dargestellt.

Nachdem die Verhältnisse soweit geklärt waren, gelang es auch, das Halbketal **4** direkt aus **1b** durch Erwärmen in Phosphorsäure/Ameisensäure (1 : 5) zu 61% zu erhalten.

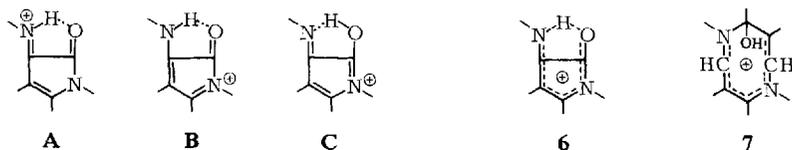
Die Empfindlichkeit der Benzyläthergruppe und die ungewöhnliche Stabilität des Halbketals gaben Anlaß, den Syntheseweg abzuändern. Anstelle von 4-Benzyl-oxycyclohexanon wurde 4-Methoxy-cyclohexanon eingesetzt.

Kondensation mit 4-Methoxy-cyclohexanon-2-glyoxylester⁵⁾

Die Synthese mit 4-Methoxy-cyclohexanon unterscheidet sich in ihrem Verlauf von der grundlegenden Synthese nur wenig. Vor allem gelingt die Cyclisierung der Enamin-Vorstufe **1c** zu **2c** unter Standardbedingungen (s. o.) glatt, da die aliphatische Methyläthergruppe schwerer angreifbar ist.

Bei der Aufarbeitung von **2c** wurde beobachtet, daß das Enol aus seiner Lösung in Chloroform mit $2n$ NaOH viel schwerer ausschüttelbar ist als das unsubstituierte Enol **2a**. Offenbar setzt die Methoxygruppe am C-Atom 2 die Acidität des Enols herab. Verdünnt man mit dem zweifachen Volumen Äther, so geht das gesamte Enol in einer Schütteloperation in die alkalische Phase. Das Verfahren benötigt große Mengen Äther/Chloroform-Gemisches, da **2c** in Äther unlöslich ist; man schlägt deshalb in der Praxis einen Mittelweg ein. Außer Bis-homoveratryl-oxamid, dessen Menge etwa einer 5proz. Rückspaltung der Vorstufe²⁾ entspricht, fallen bei der Amin-Kondensation bzw. Cyclisierung noch zwei Verbindungen mit hohen Schmelzpunkten (211° und 233°) an, die als Oxalat und Phosphat des Homoveratrylamins erkannt wurden.

Die Bildung eines violetten Kations aus **1a** beim Lösen in $6n$ HCl wurde schon früher erwähnt²⁾. Auch die in dieser Arbeit beschriebenen Enamin-Vorstufen **1b—d** zeigen diesen Halochromie-Effekt, dessen tiefe Farbe auf eine Mesomeriestabilisierung des Kations hinweist. Die Aufnahme des Protons erfolgt am Ende des Dien-Amin-Systems durch Donatorwirkung des freien Elektronenpaares am Stickstoff. Das primär entstehende Kation **A** steht ohne Zweifel in Resonanz mit Kation **B** über eine Wasserstoffbrücke zum Lactam-Sauerstoff, wahrscheinlich auch mit **C**. Zusammengefaßt resultiert das mesomere Kation **6**, das dem Chromophor **7** des Bisnor-hexahydrocurarins⁷⁾ ähnlich ist. Die UV-Spektren der Enamin-Vorstufen **1a** und **c** in $6n$ HCl zeigen nach Tab. 1 qualitativ eine gute Übereinstimmung mit **7**⁸⁾.



Tab. 1. UV-Spektren der Enamin-Vorstufen **1a** und **1c** und des Bisnor-hexahydrocurarins⁷⁾

Enamin-Vorstufe 1a ^{a)} $6n$ HCl		Enamin-Vorstufe 1c ^{a)} $6n$ HCl		Bisnor-hexahydro- curarin 70proz. Schwefelsäure	
nm	log ϵ	nm	log ϵ	nm	log ϵ
245.5	3.27	248	3.85	247	3.90
279	4.15	278	4.19	281	4.29
394.5	2.12	398	1.80	391	1.96
525	2.50	525	2.34	542.5	4.29

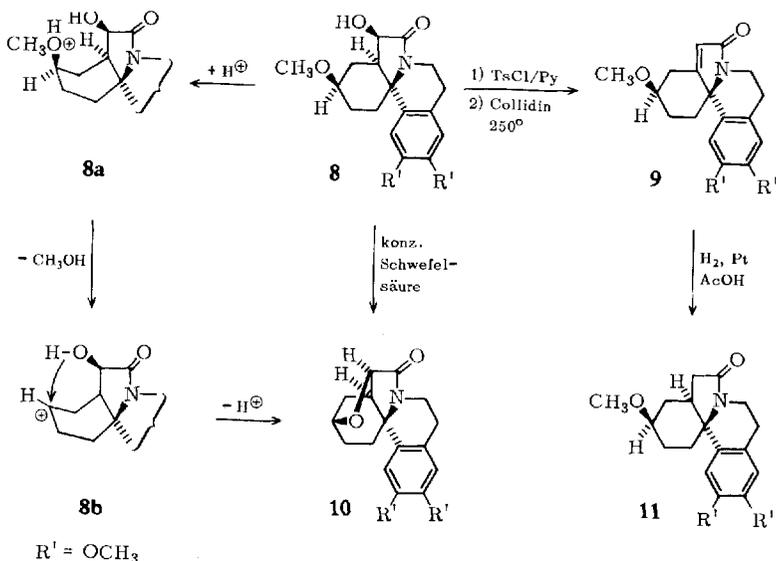
a) In 70proz. Schwefelsäure nicht beständig.

Durch Hydrierung von **2c** mit Raney-Nickel in alkalischer Lösung entsteht selektiv die 7β -Hydroxy-Verbindung **8** (Schmp. 171°), die der *cis*-Reihe angehört (s. u.); sie kristallisiert auch als stabiles Monohydrat (Schmp. 132–135°), das sein Kristallwasser beim Trocknen im Hochvakuum erst oberhalb des Schmelzpunktes abgibt.

Auf dem früher erprobten Wege²⁾ sollte über das Tosylat von **8** und dessen Spaltung mit Kollidin eine Doppelbindung in den Fünfring leicht einföhrbar sein. Im vorliegenden Fall erweist sich das Tosylat aber als auerordentlich beständig, da es nach stundenlangem Kochen in Kollidin unverändert zuröckgewonnen wird. Erst bei 250° im Autoklaven gelingt die Ab-

⁷⁾ J. Nagyváry, W. Arnold, W. von Philipsborn, H. Schmid und P. Karrer, Tetrahedron [London] **14**, 138 (1961).

⁸⁾ H. J. Nestler, Dipl.-Arb. Univ. Kiel 1962.



spaltung zum ungesättigten Lactam **9**, das nicht kristallisiert. Sein UV-Spektrum zeigt den Verlauf eines Δ^6 -Lactams²⁾, auch entsteht durch katalytische Hydrierung das gesättigte Lactam **11**, das wieder kristallin ist. Die Darstellung von **9** auf diesem Wege befriedigt in der Methode und Ausbeute nicht.

War schon die Einführung der ersten Doppelbindung in den Fünfring schwierig, so versagten alle Versuche, eine zweite Doppelbindung durch Abspaltung der Methyläthergruppe in den Sechsring zu legen. Wir wandten uns deshalb wieder dem Hydrierungsprodukt **8** zu, eine Maßnahme, die sich als sehr nützlich erweisen sollte.

Bei kurzem Erwärmen von **8** in konzentrierter Schwefelsäure bildet sich in einer Ausbeute um 75% ein kristallines Produkt $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_4$, entstanden durch Verlust von 1 Mol Methanol. Da in der Verbindung weder eine Doppelbindung noch eine Hydroxygruppe nachweisbar ist und das UV-Spektrum ein gesättigtes Lactam anzeigt, muß der cyclische Äther **10** vorliegen. Bei längerem Erwärmen entsteht durch partielle Entmethylierung ein Phenol mit der OH-Gruppe an C-16⁹⁾. Die Stellung der Phenolgruppe wird im NMR-Spektrum des Acetats durch die starke Verschiebung des aromatischen Protons an C-17 angezeigt.

In den 2.7-Cyclo-oxiden **4** und **10** sind alle Ringe räumlich starr fixiert. Am Dreiding-Modell erkennt man, daß bei einer *cis*-Verknüpfung der Ringe A/B und einer bestimmten Wannenform des Ringes A die C-Atome 2 und 7 einander so genähert sind, daß sie über eine Oxidbrücke ohne nennenswerte zusätzliche Spannung verbunden werden können.

Der Oxid-Ringschluß dürfte durch Protonierung der aliphatischen Methoxygruppe zu **8a** eingeleitet werden, gefolgt von einer Abspaltung von Methanol zum Carboniumion **8b** und anschließendem Ringschluß. Diesem Mechanismus wird der Vorzug gegeben, weil bei der Bildung des Halbketals **4** die Hydroxygruppe an C-2 im Übergangszustand mit Ring A in der Wannenform eine axiale Position einnehmen muß. Man

⁹⁾ P. R. Seidel, unveröffentlicht.

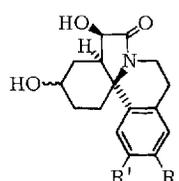
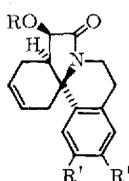
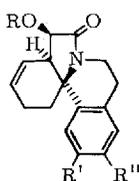
darf annehmen, daß die aliphatische Methoxygruppe in **8** die entsprechende Stellung innehat, d. h. die stabilere, äquatoriale Position, wenn Ring A in der Sesselform vorliegt. Die β -Stellung der Hydroxygruppe am C-7 ist durch den Ringschluß mit Sicherheit bewiesen.

Unsere Befunde waren seinerzeit überraschend, da nach der damals gültigen Anschauung gesättigte Erythrinane *trans*-verknüpfte Ringe A/B besitzen sollten¹⁰⁾. Im Cyclo-oxid **10** hatten wir eine Verbindung in der Hand, mit deren Hilfe die Stereochemie der gesättigten Erythrinane direkt zu beweisen war, unter der Voraussetzung, daß bei der Aufspaltung des Oxid-Ringes die Konfiguration an C-6 nicht verändert wird. Die in dieser Richtung durchgeführten Versuche sind im folgenden Abschnitt zusammengefaßt.

Untersuchungen zur Stereochemie der Erythrinane

Das Endergebnis unserer früheren Untersuchungen zur Stereochemie der Erythrinane haben wir seit langem veröffentlicht¹¹⁾. Es erbrachte den Beweis, daß alle bis zum Jahr 1960 bekannten gesättigten Erythrinane, seien sie durch Umwandlung natürlicher Alkaloide oder durch Synthese gewonnen, der *cis*-Reihe angehören. Die experimentellen Unterlagen, die zu dieser Behauptung berechtigten, werden hier dargelegt.

Die Aufspaltung der Ätherbrücke von **10** gelingt am besten nach einer Vorschrift von Djerassi und Mitarbb.¹²⁾ mit kochendem Acetanhydrid und *p*-Toluolsulfonsäure. Aus dem Rohprodukt der Spaltung kristallisiert als Hauptprodukt ein Acetat **12b**, das mit verd. Schwefelsäure zu dem ungesättigten Alkohol **12a** verseift wird. Die Acetat-Mutterlaugen wurden in gleicher Weise verseift und das erhaltene Produkt chromatographisch aufgetrennt. Dabei erhält man neben weiteren Mengen **12a** einen isomeren Alkohol **13a**, der durch sein Acetat **13b** charakterisiert ist. Außerdem wird ein an C-2 sterisch nicht einheitliches Diol-lactam **14** gefunden.



	R	R''
12a	H	OCH ₃
b	Ac	OCH ₃
c	Ac	OAc
d	H	OH

	R
13a	H
b	Ac

14

R' = OCH₃

Bei großen Ansätzen empfiehlt es sich¹³⁾, die Acetate **12b** und **13b** durch fraktionierte Kristallisation zu trennen; ihre Gesamtausbeute beträgt 60–65%, ihr Mengenverhältnis 5 : 1. Die Ausbildung der Doppelbindung zwischen den C-Atomen 1 und 2 ist demnach

¹⁰⁾ V. Prelog, *Angew. Chem.* **69**, 33 (1957).

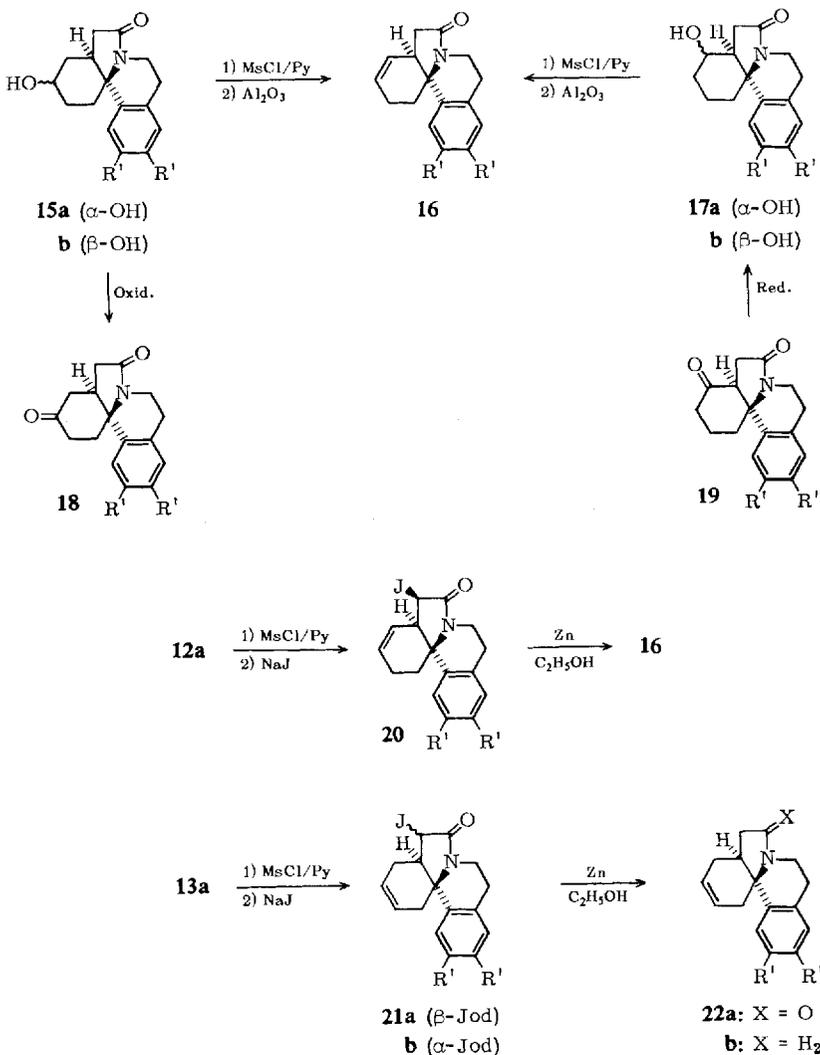
¹¹⁾ A. Mondon und K. F. Hansen, *Tetrahedron Letters* [London] **1960**, Nr. 14, 5.

¹²⁾ C. Djerassi, O. Halpern, G. R. Pettit und G. H. Thomas, *J. org. Chemistry* **24**, 1 (1959).

¹³⁾ H. J. Nestler, *Dissertat. Univ. Kiel* 1964.

stark begünstigt, eine Beobachtung, die durch andere Versuche bestätigt wird (s. u.). Durch partielle Entmethylierung fällt als Nebenprodukt das Diacetat **12c** an, das nach Verseifung zu **12d** und nachfolgende Methylierung der Phenolgruppe in **12a** übergeführt wird. Auch hier steht die Phenolgruppe an C-16, da aus dem oben beschriebenen phenolischen 2.7-Cyclooxid **10** durch Aufspaltung das Diacetat **12c** als Hauptprodukt gewonnen wird.

Aus den NMR-Spektren von **12a** und **13a** kann man sofort ablesen, daß die Doppelbindungen in beiden Isomeren disubstituiert sind. Die Spektren schließen aus, daß Kristallmodifikationen vorliegen, wie sie in dieser Stoffklasse häufig auftreten. Bei der Aufspaltung des Oxidringes unter den genannten Bedingungen wird die Konfiguration an C-6 nicht verändert.



R' = OCH₃

Die exakte Strukturzuordnung für die Isomeren **12a** und **13a** wurde auf chemischem Wege erbracht. Als Bezugssubstanz dient das Δ^1 -Lactam **16**, das schon früher erhalten¹⁴⁾, dessen Struktur aber erst durch folgende Synthesen gesichert wurde^{15,16)}.

Am C-Atom 2 substituierte Erythrinane lassen sich auf dem früher eingeschlagenen Weg¹⁷⁾, z. B. aus 4-Benzoyloxy-cyclohexanon-2-essigester und Homoveratrylamin, durch Kondensation und Cyclisierung leicht gewinnen¹⁵⁾. Nach alkalischer Verseifung der Benzoatgruppen resultiert ein Gemisch isomerer Hydroxy-lactame, aus dem die reinen 2 α - und 2 β -Epimeren **15a** und **b** durch fraktionierte Kristallisation erhalten werden; beide liefern bei der Oxydation dasselbe Ketolactam **18**^{3,16)}. Auf einem ganz anderen Wege hat Böttcher¹⁸⁾ das 1-Keto-lactam **19** synthetisiert, dessen Reduktion wiederum zu den epimeren 1 α - und 1 β -Hydroxy-lactamen **17a** und **b** führt; das β -Epimere ist ölig und entsteht nur in geringer Ausbeute; **15a**, **15b** und **17a** wurden auch durch ihre Acetate charakterisiert.

Die sterische Zuordnung der Epimeren ist mit Hilfe der NMR-Spektren möglich, vgl. Tab. 2. Als Referenz dient die chemische Verschiebung der aromatischen Protonen im unsubstituierten *cis*-Lactam **25**. In den angeführten Verbindungen sind die Protonen an C-17 ziemlich lagekonstant, während die Protonen an C-14 durch Substituenten stärker beeinflusst werden. Dies ist besonders bei den α -ständigen OH-Gruppen ausgeprägt, die zum aromatischen Proton hingewendet stehen und dieses nach niederem Feld verschieben; β -ständige OH-Gruppen verschieben ebenso wie die Ketogruppen nach höherem Feld. Bei den Acetaten sind die Unterschiede weniger ausgeprägt. Besonders auffallend ist die Normallage der aromatischen Protonen beim α -Acetat aus **17a**. Es ist anzunehmen, daß der Ring A bei der Acetylierung in die Wannenform umklappt, damit der Substituent in die stabilere äquatoriale Lage gelangt; die Acetatgruppe ist dann vom aromatischen Proton an C-14 weggewendet.

Tab. 2. NMR-Spektren der 1- und 2-Hydroxy-, -Acetoxy- und -Keto-erythrinan-one-(8)

Verbindung	14-H ^{a)}	17-H ^{a)}	Δ Hz
Referenz 25	6.90	6.60	17.5
2 α -OH 15a	6.97	6.60	22
2 β -OH 15b	6.71	6.58	8
2 α -OAc	6.90	6.64	15.5
2 β -OAc	6.77	6.60	9.5
2-Keto 18	6.75	6.61	8.5
1 α -OH 17a	7.19	6.56	37.5
1 β -OH 17b	6.82	6.63	11.5
1 α -OAc	6.89	6.58	18.5
1-Keto 19	6.63	6.55	5
maximale	+0.29	+0.04	+20
Abweichung	-0.27	-0.05	-12.5

a) In δ (ppm), bezogen auf TMS = 0 als inneren Standard; alle Messungen in CDCl₃ mit Varian A-60.

14) A. Mondon, J. Zander und H. U. Menz, Liebigs Ann. Chem. **667**, 126 (1963).

15) K. Boehme, Dissertat. Univ. Kiel 1961.

16) H. G. Vilhuber, Dissertat. Univ. Kiel 1965.

17) A. Mondon, Chem. Ber. **92**, 1461, 1472 (1959).

18) K. Böttcher, Dissertat. Univ. Kiel 1960.

Die Wasserabspaltung aus den Hydroxy-lactamen **15a**, **15b** und **17a** über die Mesylate liefert ausschließlich das Δ^1 -Lactam **16**. Die Ausbildung der Doppelbindung zwischen den C-Atomen 1 und 2 ist daher extrem begünstigt gegenüber einer Abspaltung zu den C-Atomen 3 oder 6. Damit ist die Lage der Doppelbindung in **16** bewiesen und eine sichere Zuordnung der Isomeren **12a** und **13a** möglich.

Der Abbau¹⁹⁾ von **12a** über das Mesylat zum Jodid **20** (Ausb. 27%) führt nach der Reduktion mit Zinkstaub in Äthanol zu **16**. Beim entsprechenden Abbau von **13a** wurden die Produkte der *Finkelstein*-Reaktion genauer untersucht; wieder kristallisiert ein schwerer lösliches Jodid **21a** (Ausb. 22%), doch gelingt es, aus der Mutterlauge ein leichter lösliches Jodid **21b** (Ausb. 41%) zu isolieren. Die Jodide **20** und **21a** reagieren mit alkoholischer Silbernitrat-Lösung sofort, dagegen ist **21b** völlig inert. In den aktiven Formen steht das Jod in β -Stellung, in den inaktiven in α -Stellung. Die epimeren Jodide sind den epimeren 7-Hydroxy-lactamen ähnlich, bei denen nur die β -Form unter normalen Bedingungen acetylierbar oder mesylierbar ist. Die Bildung zweier Jodide bei der *Finkelstein*-Reaktion beruht auf einem nachträglichen Austausch des α -ständigen Jods mit überschüssigem Natriumjodid. Aus **21a** und **b** wird durch Reduktion das noch unbekannte Δ^2 -Lactam **22a** gewonnen, das mit Lithiumalanat leicht zur ungesättigten Base **22b** reduzierbar ist.

Mit der katalytischen Hydrierung der Isomeren **12a** und **13a** zu einem identischen Produkt, dem bekannten 7 β -Hydroxy-lactam **23**, ist die Strukturaufklärung der Aufspaltungsprodukte des 2,7-Oxids **10** abgeschlossen.

Zur vollständigen Lösung des Stereoproblems der Erythrinane war es noch notwendig, die Hydroxygruppe von **23** durch Wasserstoff zu ersetzen. Wieder wurde der Weg über das Tosylat zum Jodid **24** eingeschlagen, dessen Jodatome nicht mit Silbernitrat in alkoholischer Lösung reagiert. Die Reduktion von **24** liefert schließlich das gesättigte *cis*-Lactam **25**. Entgegen der Erwartung war das authentische *cis*-Lactam mit dem lange bekannten, durch Cyclisierung gewonnenen Lactam vom Schmp. 118°¹⁷⁾ identisch.

Da das Lactam **25** ebenso wie das von *Belleau* dargestellte isomere Lactam **26**²⁰⁾ schon früher in Hexahydro-apoerysodimethyläther übergeführt worden war, war der Kreis geschlossen und der Beweis für die *cis*-Verknüpfung der Ringe A/B für alle genannten Erythrinan-Derivate erbracht.

Obwohl an der sterischen Zuordnung des unsubstituierten Erythrinans von *Belleau*²¹⁾, das auch wir auf unserem Syntheseweg dargestellt hatten¹⁷⁾, kaum ein Zweifel bestehen konnte, sollte ein exakter Beweis durch Abbau erbracht werden.

Um den Weg zu vereinfachen, wird aus Cyclohexanon-2-essigsäure und β -[3-Hydroxy-4-methoxy-phenyl]-äthylamin das Phenollactam **28** bereitet²²⁾. Sein Methylierungsprodukt ist mit **25** identisch. Andererseits entsteht nach Reduktion zur Phenolbase und Entfernung der Phenolgruppe nach *Kenner* und *Williams*²³⁾ 15-Methoxyerythrinan (**29**), das auf dem Weg einer direkten Synthese schon früher gewonnen

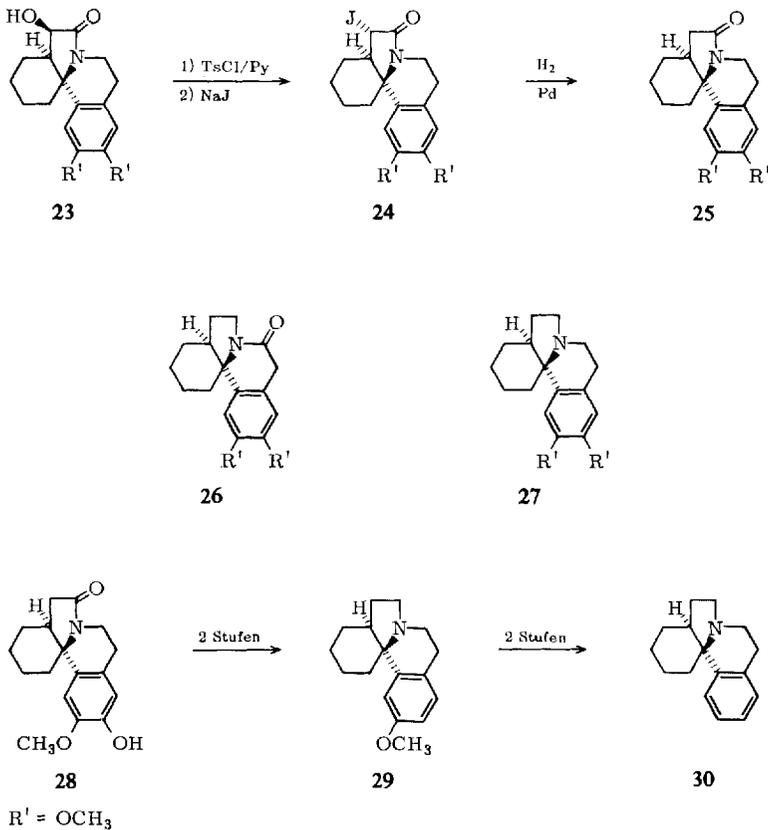
19) *H. P. Faro*, Dissertat. Univ. Kiel 1963.

20) *B. Belleau*, *Chem. and Ind.* **1956**, 410; *Canad. J. Chem.* **35**, 651 (1957).

21) *B. Belleau*, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 5765 (1953).

22) *H. P. Faro*, *Dipl.-Arb.* Univ. Kiel 1960.

23) *G. W. Kenner* und *N. R. Williams*, *J. chem. Soc. [London]* **1955**, 522.



wurde²⁴⁾. Ein nochmaliger Abbau der entmethylierten Base aus **29**²⁴⁾ führt zum *cis*-Erythrinan **30**, das mit der von *Belleau* beschriebenen Base in allen Eigenschaften übereinstimmt.

Schon früher sprachen wir die Vermutung aus, daß wahrscheinlich auch *trans*-Erythrinane existent seien¹⁰⁾. Diese Annahme hat sich bestätigt²⁵⁾ und wir werden darüber demnächst berichten.

Kondensation mit 4-Benzoyloxy-cyclohexanon-2-glyoxylester¹⁵⁾

Bei der dritten Variante wird 4-Benzoyloxy-cyclohexanon eingesetzt, da die Benzoylgruppe bei der Cyclisierung erhalten bleibt. Die Kondensation des Ketons mit Oxalester erfordert besondere Bedingungen, weil der Glyoxylester zur Verharzung neigt; ein in Benzol unlöslicher Diketo-Ester ist für die anschließende Kondensation mit Homoveratrylamin unbrauchbar. Die Ausbeute an der Enamin-Vorstufe **1d** geht zurück und beträgt nur noch 40%.

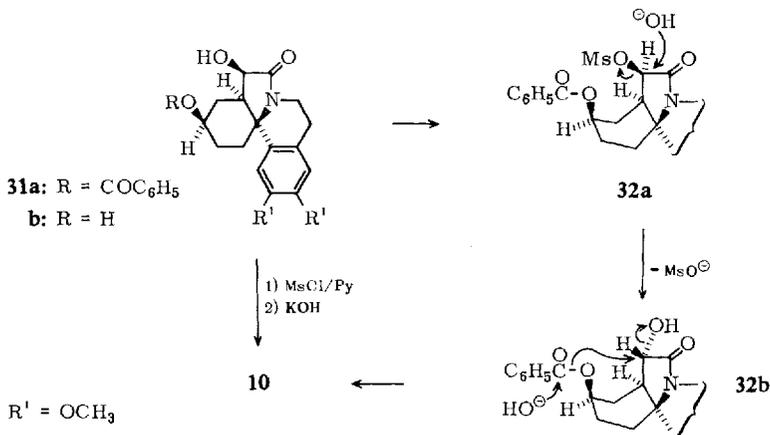
²⁴⁾ A. Mondon, G. Hasselmeyer und J. Zander, Chem. Ber. **92**, 2543 (1959).

²⁵⁾ Vgl. H. Lüllmann, A. Mondon und P. R. Seidel, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmacol. **258**, 91 (1967).

Bei der Aufarbeitung des in Chloroform aufgenommenen Rohprodukts der Cyclisierung läßt sich das Enol überhaupt nicht mehr mit $2n$ Natronlauge ausschütteln. Ein Produkt, das in geringer Menge in die alkalische Phase geht, erweist sich als das Halbketal **4**. Nach Abdampfen des Chloroforms und Kristallisation des Rückstands aus Methanol wird **2d** in einer Ausbeute von 50% gewonnen. Alle Eigenschaften sprechen für die angenommene Struktur, auch ist die kristalline Verbindung in verdünnter Natronlauge spielend löslich und liefert eine positive Eisen(III)-chlorid-Reaktion. Um Aufschluß über intramolekulare H-Brücken in den Enolen **2a**, **2c** und **2d** zu erhalten, wurden die IR-Spektren in Chloroform bei abnehmender Konzentration gemessen. Alle Meßreihen zeigen dasselbe Bild: eine relativ schwache aber scharfe OH-Bande bei $3500/\text{cm}$ für freie OH-Gruppen und eine breite Absorption für OH-Gruppen mit intramolekularer Wasserstoffbrücke zur $\text{C}=\text{O}$ -Gruppe an C-8 bei $3200/\text{cm}$. Demnach werden in den Enolen **2c** und **2d** keine H-Brücken zu den Substituenten an C-2 ausgebildet.

Das Verhalten der Enole **2c** und **2d** beim Ausschütteln mit Alkali aus ihren Lösungen in Chloroform beruht lediglich auf der abnehmenden Acidität. Man kann zeigen, daß auch umgekehrt das am stärksten acide Enol **2a** aus seiner wäßrig alkalischen Lösung mit Chloroform quantitativ ausschüttelbar ist. Nach Abdampfen des Chloroforms bleibt ein Rückstand, der aus freiem Enol und dessen Natriumsalz besteht.

Der Ringschluß von **1d** verläuft stereospezifisch zum Isomeren mit der äquatorialen Stellung des Substituenten an C-2 des Ringes A in der Sesselform. Der folgende allerdings unerwartete Reaktionsverlauf ist hierfür beweisend.



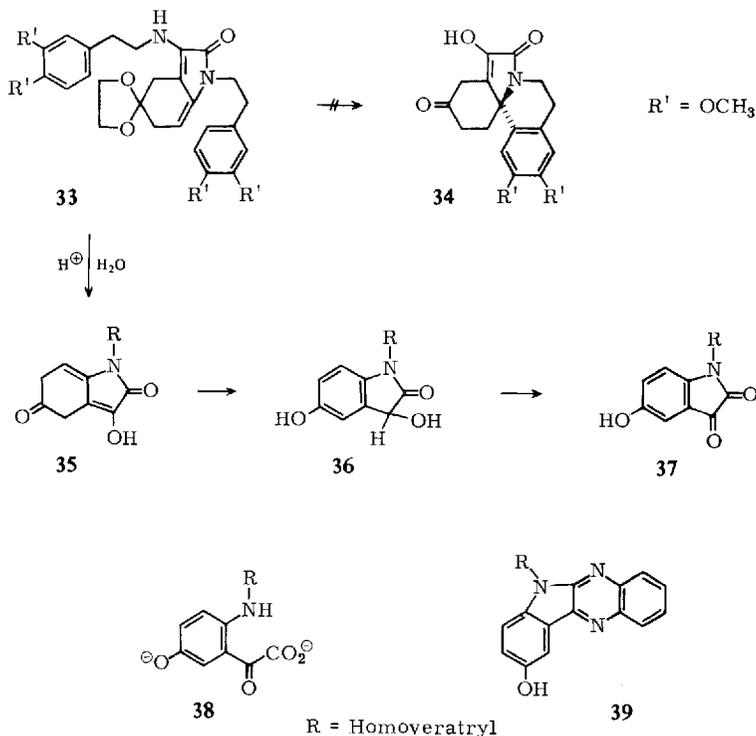
Mit Natriumborhydrid wird **2d** in hoher Ausbeute zum sterisch einheitlichen 7β -Hydroxy-Derivat **31a** reduziert. Zur Abspaltung von Wasser wurde dessen Mesylat mit Kaliumhydroxid in Diäthylenglykol erhitzt; dabei entstand jedoch kein ungesättigtes Lactam, sondern ausschließlich das 2,7-Cyclo-oxid **10**. Wegen der β -ständigen Mesylatgruppe wird ein zweistufiger Mechanismus über **32a** und **b** in Betracht gezogen.

Zum Abschluß dieser Synthese wurde **31a** zum $2\beta,7\beta$ -Dihydroxy-lactam **31b** (Schmp. 200°) verseift, das im Gegensatz zu **14** (Schmp. 181°) sterisch einheitlich ist.

Kondensation mit 1,4-Cyclohexandion-4-äthylenacetal-2-glyoxyester¹⁵⁾

Die Variante mit 1,4-Cyclohexandion-monoäthylenacetal hatte von vornherein nur geringe Aussicht auf Erfolg, da die partiell hydrierte Keto-isatin-Vorstufe bei der Cyclisierung auch unter Aromatisierung abreagieren kann.

Zur Darstellung des empfindlichen Glyoxyesters müssen die angegebenen Bedingungen exakt eingehalten werden. Die Kondensation mit Homoveratrylamin führt zwar noch zur gesuchten Enamin-Vorstufe **33**, doch beträgt die Ausbeute nur 12%. Nach der Analyse und den Spektren ist die Ketalgruppe noch intakt; sie übersteht auch kurzfristig die Einwirkung von 6*n* HCl, in der sich die schwach basische Verbindung mit tiefroter Farbe löst; beim Verdünnen mit Wasser entfärbt sich die Lösung wieder und scheidet **33** unverändert ab.



Da die Empfindlichkeit von **33** gegenüber Säure nicht so extrem ist, bestand noch eine Chance für den geplanten Ringschluß zu **34**. Die Reaktion verläuft auch äußerlich wie erwartet, da sich die rote Lösung langsam entfärbt und das Reaktionsprodukt in Chloroform löslich ist; beim Ausschütteln mit 2*n* NaOH geht es aber mit braunroter Farbe in die alkalische Phase. Nach dem Ansäuern fällt eine sich schnell tiefrot färbende schwerlösliche Verbindung aus, die aus Essigester in rotviolettten Nadeln kristallisiert. Während der Aufarbeitung kommt es zu einer Folgereaktion, die vom farblosen Produkt in der sauren Lösung zum tieffarbigem Endprodukt führt. Die Analyse $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ zeigt den Verlust eines Homoveratrylaminrestes, der Ketalgruppe und zweier Wasserstoffatome an. Danach ist es klar, daß aus **33** das Isatin-Derivat **37** entstanden ist, wahrscheinlich über die Zwischenstufen **35** und **36**. Die große

Empfindlichkeit der Dioxindole vom Typus **36** in alkalischer Lösung und ihre leichte Umwandlung in Isatine ist bekannt²⁶⁾. Man kann **37** wieder zur farblosen Dioxindolstufe reduzieren, doch ist deren Isolierung nicht möglich.

In wenig $2n$ NaOH löst sich **37** mit blauer Farbe, die bei Zugabe weiterer Lauge nach Gelb umschlägt; durch Einleiten von CO_2 kehrt die blaue Farbe zurück und **37** fällt schließlich kristallin aus. In der gelben Lösung liegt das Dianion **38** der entsprechenden Isatinsäure vor. Der Nachweis der Phenolgruppe gelingt besser durch Kupplung mit diazotiertem *p*-Nitranilin, wobei in saurer Lösung ein tieferer Farbstoff entsteht, der sich in Alkali mit dunkelblauer Farbe löst. Mit *o*-Phenylendiamin wird **37** zum gelben Indolochinoxalin **39** kondensiert.

Bei der letzten Variante wird erneut die Erfahrung gemacht, daß zu hoch substituierte Vorstufen zum Erythrinan-Ringschluß nicht mehr geeignet sind. Eine Totalsynthese natürlicher Erythrina-Alkaloide mit Hilfe der Glyoxylester-Synthese kann nur schrittweise und durch nachfolgende Substitution erreicht werden²⁷⁾.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* sei für die stete Förderung unserer Arbeiten durch Sachbeihilfen gedankt.

Beschreibung der Versuche²⁸⁾

4-Benzoyloxy- und 4-Methoxy-cyclohexanon-(1)-glyoxylsäure-(2)-äthylester: Zu einer gerührten Suspension von 6.0 g (0.25 Mol) *Natriumhydrid* in 100 ccm absol. Benzol, die auf 10° gekühlt ist, gibt man einige Tropfen der Mischung von 18.25 g (0.125 Mol) *Oxalsäure-diäthylester* mit 0.125 Mol *4-Benzoyloxy-* bzw. *4-Methoxy-cyclohexanon* und startet die Reaktion durch Zugabe von 0.5 ccm absol. Methanol. Man tropft unter stärkerer Außenkühlung das Ester/Keton-Gemisch so schnell zu, daß die Temp. 10° nicht übersteigt; anschließend wird noch 45 Min. weitergerührt und dem Ansatz dann soviel Wasser zugefügt, daß sich die Benzolschicht glatt abtrennt. Die wäßr. Schicht schüttelt man noch einmal mit Benzol aus, säuert mit $4n$ HCl an, sättigt mit NaCl und extrahiert erschöpfend mit Äther: Ausb. an Rohester 75–80%, bei kontinuierlicher Extraktion (20 Stdn.) über 90%.

4-Benzoyloxy-cyclohexanon-(1)-glyoxylsäure-(2)-äthylester und Cyclohexandion-(1.4)-glyoxylsäure-(2)-äthylester-4-äthylenacetal: Man arbeitet wie vorstehend, jedoch mit äquimolaren Mengen von Natriumhydrid, Oxalester und Keton in Ansätzen von 0.025 Mol; sobald das Natriumhydrid verbraucht ist (ca. 45 Min.), wird der gesamte Ansatz in die ber. Menge eiskalter, mit NaCl gesätt. $2n$ H_2SO_4 eingegossen und sofort dreimal mit Äther extrahiert; man wäscht einmal mit eiskalter gesätt. NaCl-Lösung, trocknet und dampft das Lösungsmittel i. Vak. ab; das Rohprodukt wird sofort weiter umgesetzt.

3-Homoveratrylamino-5-benzoyloxy-1-homoveratryl-5.6-dihydro-4H-oxindol (1b): 15.3 g (0.05 Mol) *4-Benzoyloxy-cyclohexanon-(1)-glyoxylsäure-(2)-äthylester* und 18.1 g (0.1 Mol) *Homoveratrylamin* werden in 70 ccm absol. Benzol unter Rückfluß am Wasserabscheider 8 Stdn. erhitzt. Das Benzol wird i. Vak. abgedampft und der Rückstand zweimal aus Methanol umkristallisiert, Schmp. $103-104^\circ$; Ausb. 19.5 g (66.5%).

$\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6$ (584.7) Ber. C 71.89 H 6.90 N 4.79 Gef. C 71.90 H 7.01 N 4.88

UV²⁹⁾: λ_{max} 282 (4.39); λ_{min} 252 (3.85).

²⁶⁾ W. Langenbeck, F. Hellrung und R. Jüttemann, Liebigs Ann. Chem. **512**, 276 (1934).

²⁷⁾ Vgl. IX. Mitteil.¹⁾

²⁸⁾ Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die Analysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium Kronach von Dr. A. Schoeller und I. Beetz ausgeführt.

²⁹⁾ Alle UV-Spektren sind in Methanol mit dem Spektrophotometer RPQ 20 A der Fa. C. Zeiss gemessen: Angaben $\lambda_{\text{max}}/\lambda_{\text{min}}$ in nm (log ϵ).

3-Homoveratrylamino-5-methoxy-1-homoveratryl-5.6-dihydro-4H-oxindol (1c): Wie vorstehend werden 25.0 g (0.11 Mol) *4-Methoxy-cyclohexanon-(1)-glyoxylsäure-(2)-äthylester* mit 39.0 g (0.215 Mol) *Homoveratrylamin* kondensiert und das Produkt aus Methanol kristallisiert, Schmp. 99°; Ausb. 38.0 g (69%).

$C_{29}H_{36}N_2O_6$ (508.6) Ber. C 68.48 H 7.14 N 5.51 Gef. C 68.79 H 7.12 N 5.42

UV: λ_{\max} 228 (4.35) und 282 (4.26); λ_{\min} 250 (3.62).

IR³⁰⁾: 3.1 (NH), 6.0 (CO-Lactam) und 6.1 (C=C).

Bei größeren Ansätzen wurde das *neutrale Oxalat des Homoveratrylamins* als Nebenprodukt isoliert. Es bildet aus Methanol glänzende Blättchen vom Schmp. 211°, ist in Wasser leicht löslich und entfärbt Kaliumpermanganat-Lösung sofort; mit Ca^{2+} -Ionen erhält man eine Fällung von Calciumoxalat.

$C_{22}H_{32}N_2O_8$ (452.5) Ber. C 58.39 H 7.13 N 6.19 Gef. C 58.33 H 7.16 N 6.23

3-Homoveratrylamino-5-benzoyloxy-1-homoveratryl-5.6-dihydro-4H-oxindol (1d): Rohrer *4-Benzoyloxy-cyclohexanon-(1)-glyoxylsäure-(2)-äthylester* (0.025 Mol-Ansatz) wird mit 9.05 g (0.05 Mol) *Homoveratrylamin* wie vorstehend kondensiert. Das Rohprodukt liefert aus Methanol zuerst verfilzte Nadeln vom Schmp. 111°, die sich in kochendem Methanol in eine bei 145° schmelzende Modifikation umwandeln; Ausb. 6.0 g (40% bez. auf *4-Benzoyloxy-cyclohexanon*).

$C_{35}H_{38}N_2O_7$ (598.7) Ber. C 70.21 H 6.40 N 4.68 Gef. C 70.21 H 6.24 N 4.77

UV: λ_{\max} 228 (4.5), 280 (4.22) und 333 (3.78).

IR: 3.0 (NH), 5.9 (CO-Ester), 6.0 (CO-Lactam) und 6.1 (C=C).

3-Hydroxy-5-benzoyloxy-1-homoveratryl-5.6-dihydro-4H-oxindol (3): 10.0 g (0.017 Mol) **1b** werden in einer Mischung von 200 ccm *Methanol* und 20 ccm 85proz. *Phosphorsäure* 20 Stdn. auf 80–90° erhitzt. Das beim Erkalten abgeschiedene *Bis-homoveratryl-oxamid* (Schmp. 175°) wird abfiltriert, das Filtrat mit dem gleichen Vol. Wasser versetzt und das Methanol i. Vak. abgedampft. Das abgeschiedene Öl nimmt man in Chloroform auf, wäscht mit Wasser neutral, trocknet und dampft ab. Der Rückstand kristallisiert aus Äther und schmilzt nach weiterer Reinigung bei 121°; Ausb. 5.5 g (76%). Die Verbindung zeigt in Methanol eine smaragdgrüne Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

$C_{25}H_{27}NO_5$ (421.5) Ber. C 71.24 H 6.46 N 3.32 Gef. C 71.34 H 6.42 N 3.44

UV: λ_{\max} 226 (4.08) und 280 (4.39); λ_{\min} 245 (3.72).

7 α -Hydroxy-15.16-dimethoxy-2 β .7 β -epoxy-cis-erythrinan-on-(8) (4)

a) 1.0 g **3** wird mit einer Mischung von 10 ccm *Methanol* und 10 ccm 85proz. *Phosphorsäure* 18 Stdn. auf 90° erhitzt. Man versetzt dann mit 10 ccm Wasser, dampft das Methanol i. Vak. ab und nimmt das abgeschiedene Öl in Chloroform auf. Die übliche Aufarbeitung liefert 0.7 g hellgefärbtes Harz, das beim Anreiben mit Methanol/Äther z. T. kristallisiert; aus Methanol (2 mal) Schmp. 230°; Ausb. 0.14 g; aus der Mutterlauge wird **5** isoliert (s. u.).

$C_{18}H_{21}NO_5$ (331.4) Ber. C 65.24 H 6.39 N 4.23 Gef. C 64.96 H 6.66 N 4.38

UV: λ_{\max} 284 (3.54); λ_{\min} 255 (2.79).

IR: 3.15 (OH), 6.0 (CO-Lactam), 8.55, 8.75, 9.18 und 9.65 (Halbketal).

NMR³¹⁾: 14-H 6.70 (1H, s); 17-H 6.59 (1H, s); OH um 5.4 (1H, breit, austauschbar mit D_2O); 2 α -H 4.65 (1H, m) und OCH_3 3.88 und 3.90 (je 3H, s).

³⁰⁾ Die IR-Spektren wurden als KBr-Preßlinge mit dem Infracord Modell 137 der Fa. Perkin-Elmer gemessen, Angaben in Wellenlängen (μ).

³¹⁾ Varian A-60, alle Angaben für Lösungen in $CDCl_3$ in δ (ppm) mit TMS = 0 als innerem Standard.

b) 5.2 g **1b** werden in einer Mischung von 15 ccm 85 proz. *Phosphorsäure* und 75 ccm *Ameisensäure* 9 Stdn. auf 90° erhitzt. Nach Erkalten versetzt man mit 50 ccm Wasser, schüttelt mehrmals mit Chloroform aus, wäscht die vereinigten Chloroformauszüge mit Wasser, trocknet und dampft das Lösungsmittel ab. Es bleiben 4.5 g gelb gefärbtes Harz zurück, aus dem durch Kristallisation aus Methanol 1.8 g (61 %) Nadeln vom Schmp. 230° isoliert werden; die Verbindung ist mit der unter a) gewonnenen identisch.

7a.15.16-Trimethoxy-2β.7β-epoxy-cis-erythrinan-on-(8) (**5**)

a) Aus der Mutterlauge von **4** (s. o.) wird das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand in Benzol gelöst; man schüttelt mit 2*n* NaOH aus, wäscht die Benzolschicht neutral, trocknet und dampft i. Vak. ab. Das zurückbleibende gelbe Harz kristallisiert aus Methanol und schmilzt nach Umkristallisieren bei 177°; Ausb. 0.154 g.

C₁₉H₂₃NO₅ (345.4) Ber. C 66.07 H 6.71 N 4.06 Gef. C 66.03 H 6.73 N 4.15

UV: λ_{max} 284 (3.60); λ_{min} 255 (2.68).

IR: 5.9 (CO-Lactam), 8.5, 8.7, 9.2 und 9.6 (Ketal).

b) Man läßt 0.20 g **4** in 50 ccm absol. *Methanol*, in das zuvor trockenes *HCl* eingeleitet worden war, einen Tag bei Raumtemp. stehen, neutralisiert dann mit festem Natriumhydrogencarbonat und verdünnt mit Wasser auf das doppelte Vol.; man dampft das Methanol i. Vak. ab, schüttelt die wäßr. Lösung mit Chloroform aus und arbeitet wie üblich auf.

Das Reaktionsprodukt, ein farbloses Harz, schmilzt nach mehrfachem Kristallisieren aus Methanol bei 177°; Ausb. 0.125 g. Die Verbindung ist mit der unter a) gewonnenen identisch.

15.16-Dimethoxy-7a-acetoxy-2β.7β-epoxy-cis-erythrinan-on-(8): 0.15 g **4** werden mit 1.5 ccm *Acetanhydrid* und 3 ccm Pyridin bei Raumtemp. umgesetzt; nach üblicher Aufarbeitung wird das Produkt aus Benzol/Äther kristallisiert, Schmp. 240°.

NMR: 14-H 6.69 (1H, s); 17-H 6.60 (1H, s); 2α-H 4.77 (1H, m); OCH₃ 3.88 (6H, s); OCOCH₃ 2.09 (3H, s).

2β.15.16-Trimethoxy-erythrinan-dion-(7.8) (**2c**): 40.0 g **1c** werden in 100 ccm *Methanol* unter Erwärmen gelöst und mit 100 ccm Wasser und 100 ccm 85 proz. *Phosphorsäure* versetzt. Die zuerst tiefrote Lösung ist nach 6stdg. Erhitzen auf dem Wasserbad unter N₂ hellbraun gefärbt. Das Methanol wird i. Vak. abgedampft, die Lösung mit 200 ccm Wasser verdünnt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformauszüge werden mit Äther bis zur starken Trübung versetzt und dreimal mit 2*n* NaOH extrahiert. Nach Ansäuern der alkalischen Auszüge mit 4*n* HCl wird erneut mit Chloroform ausgeschüttelt und wie üblich aufgearbeitet. Der Rückstand kristallisiert aus Methanol/Äther und schmilzt nach zweimaligem Umkristallisieren bei 187°; Ausb. 20.0 g (74 %).

C₁₉H₂₃NO₅ (345.4) Ber. C 66.07 H 6.71 N 4.06 Gef. C 65.96 H 6.62 N 4.20

UV: λ_{max} 280 (3.61); λ_{min} 270 (3.50).

Bei großen Cyclisierungsansätzen fällt beim Erkalten neben *Bis-homoveratryl-oxamid* auch *Homoveratrylammoniumphosphat* mit Zers.-P. >233° aus. Die Verbindung ist in Methanol sehr schwer, in Wasser leicht löslich; sie liefert mit 2*n* NaOH Homoveratrylamin. Phosphat wurde durch Fällung des in Essigsäure löslichen Silberphosphat-Niederschlags nachgewiesen. IR: 3.4 (Trog) und charakteristische Banden bei 6.0, 7.9, 8.1, 8.2, 9.1, 11.4, 12.1, 12.7 und 12.9.

15.16-Dimethoxy-2β-benzoyloxy-erythrinan-dion-(7.8) (**2d**): Eine Mischung aus 10.0 g **1d** und je 70 ccm *Methanol*, Wasser und 85 proz. *Phosphorsäure* wird unter N₂ 6 Stdn. auf 100° erhitzt, wobei die anfangs tiefrote Farbe der Lösung nach Gelb umschlägt. Nach Erkalten

versetzt man mit dem doppelten Vol. Wasser, extrahiert erschöpfend mit Chloroform und schüttelt die Chloroformlösung nach Zugabe von etwas Äther dreimal mit $2n$ NaOH aus (s. u.).

Die Chloroformlösung wird mit verd. Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Das zurückbleibende rote Harz (5.5 g) kristallisiert aus Methanol. Die reine Verbindung schmilzt bei 197° ; Ausb. 3.6 g (50%).

$C_{25}H_{25}NO_6$ (435.5) Ber. C 68.95 H 5.79 N 3.22 Gef. C 68.57 H 5.95 N 3.44

UV: λ_{\max} 228 (4.42) und 280 (3.62); λ_{\min} 265 (3.55).

IR: 3.1 (Enol-OH, stark), 5.7 (CO-Keton, schwach), 5.9 (CO-Ester) und 6.05 (CO-Lactam).

Die alkalische Phase (s. o.) wird mit $6n$ HCl angesäuert, mit NaCl gesättigt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Aufarbeitung erhält man 0.66 g Rohprodukt, das aus Äther/Methanol kristallisiert. Nach Umkristallisieren schmilzt die reine Verbindung bei 230° ; sie ist nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit **4** identisch.

7 β -Hydroxy-2 β .15.16-trimethoxy-cis-erythrinan-on-(8) (**8**): 10.0 g **2c** werden in 200 ccm Methanol und 15 ccm $4n$ NaOH mit Raney-Nickel und Wasserstoff geschüttelt. Die Wasserstoffaufnahme beträgt innerhalb 5 Stdn. 650 ccm. Man arbeitet wie üblich auf und kristallisiert das Produkt mehrmals aus Methanol um, Schmp. 171° .

Bei 100 g-Ansätzen hydriert man unter den gleichen Bedingungen im Hochdruck-Autoklaven; bei einem Anfangsdruck von 100 at erfolgt die Aufnahme der ber. Menge Wasserstoff beim Einschalten der magnetischen Rührung nahezu schlagartig, sicherheitshalber läßt man noch 1 Stde. reagieren. Die Ausb. liegt stets über 90%.

$C_{19}H_{25}NO_5$ (347.4) Ber. C 65.96 H 7.25 N 4.03 Gef. C 65.84 H 7.16 N 4.15

UV: λ_{\max} 282 (3.71); λ_{\min} 255 (3.01).

IR: 2.85–3.0 (OH) und 5.95 (CO-Lactam).

Aus wäßr. Lösungen kristallisiert **8** als *Monohydrat* in groben Kristallblöcken vom Schmp. $132-135^\circ$.

$C_{19}H_{25}NO_5 \cdot H_2O$ (365.4) Ber. C 62.45 H 7.45 N 3.83 Gef. C 63.03 H 7.33 N 3.86

IR: 2.8 und 3.05 (OH), 5.8 (CO-Lactam).

Das Kristallwasser wird erst beim Erhitzen über den Schmp. i. Hochvak. abgegeben.

p-Toluolsulfonat: Schmp. 190° (aus Methanol/Äther); Ausb. 96%.

2 β .15.16-Trimethoxy-erythrin-(6)-on-(8) (**9**): 5.5 g **8-p-Toluolsulfonat** werden mit 80 ccm *Kollidin* unter N_2 im Autoklaven 7 Stdn. auf 250° erhitzt. Nach Erkalten hat sich ein fester Kuchen abgesetzt, der in Methanol gelöst wird. Man dampft das Methanol und *Kollidin* i. Vak. ab, nimmt den Rückstand in Chloroform auf, wäscht mit $2n$ HCl und Wasser und isoliert den Neutralteil. Das Rohprodukt wird zweimal bei 170° (Badtemp.)/0.03 Torr destilliert: blaßgelbes, nicht kristallisierendes Harz, Ausb. 2.0 g (76%).

UV: λ_{\max} 282 (3.66); λ_{\min} 260 (3.49).

2 β .15.16-Trimethoxy-cis-erythrinan-on-(8) (**11**): 0.128 g **9** werden in Eisessig mit PtO_2 nach Adams hydriert; die Aufnahme beträgt 9.05 ccm H_2 (ber. 9.3 ccm). Nach Destillation bei 170° (Badtemp.)/0.03 Torr kristallisiert das Produkt aus Äther/Methanol, Schmp. 160° .

$C_{19}H_{25}NO_4$ (331.4) Ber. C 68.86 H 7.60 N 4.23 Gef. C 68.58 H 7.36 N 4.04

UV: λ_{\max} 284 (3.68); λ_{\min} 255 (2.94).

15.16-Dimethoxy-2 β .7 β -epoxy-cis-erythrinan-on-(8) (**10**): 3.5 g **8** werden in 35 ccm *konz. Schwefelsäure* eine halbe Stde. auf 50° erwärmt. Man gießt auf 100 g Eis, schüttelt mit Chloro-

form aus, wäscht die Chloroformauszüge mit Wasser, trocknet und dampft ab. Der Rückstand wird aus Methanol/Äther mehrmals umkristallisiert, Schmp. 220–221°; Ausb. 2.5 g (78%).

$C_{18}H_{21}NO_4$ (315.4) Ber. C 68.55 H 6.71 N 4.44 Gef. C 68.54 H 6.59 N 4.47

UV: λ_{\max} 284 (3.78); λ_{\min} 252 (2.78).

IR: 5.9 (CO-Lactam).

NMR: 14-H 6.79 (1 H, s); 17-H 6.62 (1 H, s); 2 α -H 4.5 (m) und 7 α -H 4.28 (d, $J = 6$ Hz), darunter ein Multiplett von 10 β -H (Gesamtintegral 3H); OCH₃ 3.88 und 3.92 (je 3H, s).

Bei großen Ansätzen gewinnt man nicht umgesetztes Ausgangsmaterial aus der wäßr. Phase als Monohydrat (s. o.) zurück. Erhöht man die Temp. und verlängert die Reaktionsdauer, so tritt in zunehmendem Maße Phenolspaltung auf unter Bildung von:

16-Hydroxy-15-methoxy-2 β ,7 β -epoxy-cis-erythrinan-on-(8): Wird der Oxidringschluß zu **10** bei Temperaturen von 60° und mehr durchgeführt, so läßt sich aus dem Rohprodukt durch Ausschütteln mit 2*n* NaOH ein Phenol abtrennen; es kristallisiert aus wenig Methanol in blaßgelben Kristallblöcken vom Schmp. 186–188° (Ausb. 15–20%).

$C_{17}H_{19}NO_4$ (297.4) Ber. C 67.76 H 6.36 N 4.65 Gef. C 67.24 H 6.41 N 4.66

IR: 3.0 (OH).

NMR: 14-H 6.89 (1 H, s); 17-H 6.59 (1 H, s); OH um 5.9 (1 H, breit, austauschbar mit D₂O); 2 α -H 4.5 (m) und 7 α -H 4.29 (d, $J = 6$ Hz), darunter Multiplett von 10 β -H (Gesamtintegral 3H); OCH₃ 3.90 (3H, s).

Acetat: Schmp. 225° (aus Methanol).

NMR: H_{Aromat} 6.85 und 6.81 (je 1 H, s); OCOCH₃ 2.32 (3H, s).

Aufspaltung des Oxids 10: 7.7 g **10** und 3.6 g *p*-Toluolsulfonsäure werden in 160 ccm Acetanhydrid 45 Min. unter Rückfluß erhitzt. Man gießt die heiße Lösung auf 400 g Eis und läßt die Mischung unter gelegentlichem Umschwenken etwa 4 Stdn. bis zur völligen Klärung stehen. Nach Verdünnen mit 150 ccm Wasser wird mit Chloroform ausgeschüttelt, mit gesätt. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft.

Der Rückstand kristallisiert aus Methanol/Äther nur teilweise (s. u.) und liefert:

15.16-Dimethoxy-7 β -acetoxy-cis-erythrin-(1)-on-(8) (**12b**): Schmp. 188–189°, Ausb. 4.3 g.

$C_{20}H_{23}NO_5$ (357.4) Ber. C 67.21 H 6.49 N 3.92 Gef. C 67.26 H 6.51 N 3.85

UV: λ_{\max} 284 (3.63); λ_{\min} 225 (2.78).

IR: 5.7 (CO-Ester), 5.9 (CO-Lactam) und 6.05 (C=C).

NMR: H_{Aromat} 6.74 und 6.65 (je 1 H, s); H_{Olefin} 6.1 und 5.9 (je 1 H, m); 7 α -H 5.43 (1 H, d, $J = 7.5$ Hz); OCH₃ 3.83 und 3.78 (je 3H, s); OCOCH₃ 2.09 (3H, s).

Mikrohydrierung: 5.5 mg Substanz nehmen mit Platin in Methanol 0.33 ccm H₂ auf (ber. 0.35 ccm).

7 β -Hydroxy-15.16-dimethoxy-cis-erythrin-(1)-on-(8) (**12a**): 0.50 g **12b** werden mit 10 ccm Methanol und 10 ccm 2*n* H₂SO₄ 15 Stdn. auf 75° erwärmt. Das Methanol wird i. Vak. entfernt, die Lösung mit 40 ccm Wasser verdünnt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach der üblichen Aufarbeitung wird der Rückstand aus Methanol/Äther kristallisiert, Schmp. 216°; Ausb. 0.40 g (91%).

$C_{18}H_{21}NO_4$ (315.4) Ber. C 68.55 H 6.71 N 4.44 Gef. C 68.36 H 6.74 N 4.45

UV: λ_{\max} 284 (3.64); λ_{\min} 255 (2.94).

IR: 2.93 (OH) und 5.95 (CO-Lactam).

NMR: 14-H 6.80 (1 H, s); 17-H 6.64 (1 H, s); H_{Olefin} 6.1 (2 H, m); OH 4.95 (1 H, s, austauschbar mit D_2O); 7 α -H 4.42 (1 H, d, $J = 8$ Hz); 10 β -H 4.1 (1 H, m); OCH_3 3.86 und 3.82 (je 3 H, s); 6 α -H 2.95 (1 H, verbr. d, $J = 8$ Hz).

12a-Methansulfonat: Schmp. 235° (aus Methanol, Aceton oder Essigester); Ausb. 85–95%.

$C_{19}H_{23}NO_6S$ (393.4) Ber. C 58.01 H 5.89 N 3.56 Gef. C 58.14 H 5.91 N 3.63

Der nicht kristallisierende Anteil aus dem Rohprodukt der Oxidationspaltung (3.20 g) (s. o.) wird wie vorstehend verseift und das erhaltene Produkt (2.74 g) in Benzol an Al_2O_3 nach Brockmann chromatographiert; man eluiert bei steigendem Zusatz von Methanol folgende Fraktionen:

I Methanol 0.25%	0.02 g
II Methanol 0.5%	0.45 g 10
III Methanol 1.0%	0.63 g 13a
IV Methanol 2.0%	0.48 g 12a
V Methanol 5.0%	0.30 g 14

7 β -Hydroxy-15.16-dimethoxy-cis-erythrin-(2)-on-(8) (13a): Das aus Fraktion III der vorstehenden Trennung erhaltene Produkt kristallisiert aus Methanol, Schmp. 175°.

$C_{18}H_{21}NO_4$ (315.4) Ber. C 68.55 H 6.71 N 4.44 Gef. C 68.66 H 6.88 N 4.51

UV: λ_{max} 281 (3.67); λ_{min} 253 (2.80).

IR: 3.05 (OH) und 6.0 (CO-Lactam).

NMR: 14-H 6.88 (1 H, s); 17-H 6.61 (1 H, s); H_{Olefin} 6.0 (2 H, m); OH 5.30 (1 H, verbr. s, mit D_2O austauschbar); 7 α -H 4.3 (1 H, verbr. d, $J = 6.5$ Hz), darunter 10 β -H 4.25 (1 H, m); OCH_3 3.88 und 3.83 (je 3 H, s).

13a-Methansulfonat: Schmp. 200° (aus Methanol, Aceton oder Essigester); Ausb. 90%.

$C_{19}H_{23}NO_6S$ (393.4) Ber. C 58.01 H 5.98 N 3.56 Gef. C 57.87 H 5.93 N 3.79

2 ξ .7 β -Dihydroxy-15.16-dimethoxy-cis-erythrinan-on-(8) (14): Das aus Fraktion V der vorstehenden Trennung erhaltene Produkt kristallisiert aus Methanol/Äther, Schmp. 180–181°.

$C_{18}H_{23}NO_5$ (333.4) Ber. C 64.85 H 6.95 N 4.20 Gef. C 64.72 H 6.81 N 4.29

UV: λ_{max} 283 (3.51); λ_{min} 254 (2.65).

IR: 3.0 (OH) und 5.9 (CO-Lactam).

Größere Ansätze der Oxidationspaltung arbeitet man besser durch fraktionierte Kristallisation auf. Nach Abtrennung von **12b** wird die Mutterlauge eingeeengt, es kristallisiert:

15.16-Dimethoxy-7 β -acetoxy-cis-erythrin-(2)-on-(8) (13b): Schmp. 183–184° (aus Essigester); Ausb. 10%.

$C_{20}H_{23}NO_5$ (357.4) Ber. C 67.21 H 6.49 N 3.92 Gef. C 67.23 H 6.53 N 3.81

IR: 5.7 (CO-Ester) und 5.9 (CO-Lactam).

NMR: H_{Aromat} 6.78 und 6.59 (je 1 H, s); H_{Olefin} 5.93 (2 H, m); 7 α -H 5.6 (1 H, d, $J = 6.5$ Hz); 10 β -H 4.3 (1 H, m); OCH_3 3.82 und 3.78 (je 3 H, s); $OCOCH_3$ 2.09 (3 H, s).

Mikrohydrierung: 4.6 mg Substanz nehmen in Methanol in Ggw. von Platin 0.28 ccm H_2 auf (ber. 0.29 ccm).

Die Verseifung des Acetats liefert **13a**.

Durch weitere fraktionierte Kristallisation erhält man als drittes Produkt:

15-Methoxy-7 β .16-diacetoxy-cis-erythrin-(1)-on-(8) (**12c**): Schmp. 200–201° (aus Methanol); Ausb. 6.3%.

$C_{21}H_{23}NO_6$ (385.4) Ber. C 65.44 H 6.02 N 3.63 Gef. C 65.23 H 5.81 N 3.79

UV: λ_{\max} 278 (3.46); λ_{\min} 249 (2.71).

IR: 5.7 (CO-Ester), 5.85 (CO-Lactam) und 8.1–8.2 (Acetat).

NMR: H_{Aromat} 6.9 und 6.8 (je 1 H, s); H_{Olefin} 5.95 (2H, m); 7α -H 5.47 (1 H, d, $J = 7.5$ Hz); OCH_3 3.82 (3 H, s); $OCOCH_3$ 2.3 und 2.1 (je 3 H, s).

Das oben beschriebene Phenoloxid **10** liefert bei der Oxidauerspaltung mit Acetanhydrid/*p*-Toluolsulfonsäure als Hauptprodukt **12c**.

7 β .16-Dihydroxy-15-methoxy-cis-erythrin-(1)-on-(8) (**12d**): Bei der sauren Verseifung von **12c** (0.14 g) erhält man aus Essigester Nadeln vom Schmp. 266°; Ausb. 0.06 g (54%).

$C_{17}H_{19}NO_4$ (301.3) Ber. C 67.76 H 6.36 N 4.65 Gef. C 67.62 H 6.57 N 4.62

Methylierung: 0.10 g **12d** werden in Aceton und wenig Methanol mit überschüss. äther. *Diazomethan*-Lösung 14 Stdn. aufbewahrt. Man isoliert eine aus Äther kristallisierende Substanz vom Schmp. 215° (0.07 g), nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit **12a** identisch.

2 α - und 2 β -Hydroxy-15.16-dimethoxy-cis-erythrinan-on-(8) (**15a** und **15b**)

a) *4-Benzoyloxy-cyclohexanon-(1)-essigsäure-(2)-äthylester*: 50.0 g (0.23 Mol) *4-Benzoyloxy-cyclohexanon* und 65.0 g (0.92 Mol) frisch dest. *Pyrrolidin* werden in 1200 ccm absol. Benzol 5 Stdn. unter Rückfluß am Wasserabscheider erhitzt. Man destilliert das Benzol und überschüss. Pyrrolidin i. Vak. ab und kristallisiert das Enamin aus Methanol um, Schmp. 125–130°; Ausb. 59.0 g (95%).

Zu einer Lösung von 50.0 g (0.185 Mol) des Enamins in 500 ccm absol. Dioxan werden 36.6 g (0.217 Mol) *Bromessigsäure-äthylester* getropft und anschließend wird 3.5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man entfernt das Lösungsmittel i. Vak., versetzt den Rückstand mit dem gleichen Vol. Wasser und erwärmt 1 Stde. auf dem Dampfbad unter gelegentlichem Umschwenken. Nach Erkalten wird ausgeäthert und der in üblicher Weise isolierte Neutralteil bei 160° (Badtemp.)/0.01 Torr destilliert: zähflüss. gelbes Öl, Ausb. 21.1 g (38%).

b) *5-Benzoyloxy-1-homoveratryl-4.5.6.7- bzw. 3a.4.5.6-tetrahydro-oxindol*: 15.0 g (0.05 Mol) des unter a) gewonnenen γ -Ketoesters werden mit 9.2 g (0.05 Mol) *Homoveratrylamin* in 150 ccm Xylol unter Rückfluß am Wasserabscheider erhitzt; nach Abdampfen des Xylols i. Vak. erhält man einen Sirup, der als Rohprodukt weiter umgesetzt wird.

c) *Cyclisierung und Verseifung*: Das unter b) gewonnene Rohprodukt wird mit je 80 ccm *Methanol*, Wasser und 85proz. *Phosphorsäure* 8 Stdn. auf 100° erhitzt. Man arbeitet wie üblich auf und verseift das Reaktionsprodukt mit *KOH* in Methanol. Der aus Essigester kristallisierende Neutralteil ist ein Gemisch der Epimeren **15a** und **b**: Ausb. 13.9 g (89%, bez. auf γ -Ketoester).

d) *Trennung der Epimeren*: Das unter c) erhaltene Rohprodukt wird durch Chromatographieren an Al_2O_3 nach Brockmann und Eluieren mit Benzol/1% Methanol aufgetrennt: zuerst eluiert man **15a** vom Schmp. 149° und danach **15b** vom Schmp. 196°, etwa im Verhältnis 1:1.

Zum gleichen Ergebnis gelangt man auch durch fraktionierte Kristallisation des Rohprodukts aus Essigester, wobei zuerst das schwerer lösliche **15b** auskristallisiert und **15a** durch Einengen der Mutterlauge gewonnen wird.

$C_{18}H_{23}NO_4$ (317.4) Ber. C 68.12 H 7.31 N 4.41

15a: Gef. C 68.05 H 7.28 N 4.37

15b: Gef. C 68.06 H 7.29 N 4.49

UV (**15a** und **b**): λ_{\max} 284 (3.66).

IR (**15a**): 2.95 (OH) und 6.05 (CO-Lactam); (**15b**): 3.0 (OH) und 6.0 (CO-Lactam).

NMR (**15a**): 14-H 6.97 (1H, s); 17-H 6.60 (1H, s); 2 β -H und 10- β H 4.25–3.92 (2H, m); OCH₃ 3.88 und 3.84 (je 3H, s); OH 3.66 (1H, s, mit D₂O austauschbar).--
 (**15b**): 14-H 6.71 (1H, s); 17-H 6.58 (1H, s); 2 α -H und 10 β -H 4.25–3.90 (2H, m); OCH₃ 3.88 und 3.85 (je 3H, s); OH 3.17 (1H, s, mit D₂O austauschbar).

15a- und **15b**-Acetat: Die mit Acetanhydrid/Pyridin erhaltenen Acetate sind Harze; sie destillieren bei 170° (Badtemp.)/0.02 Torr.

NMR (**15a**-Acetat): 14-H 6.90 (1H, s); 17-H 6.64 (1H, s); 2 β -H 5.11 (1H, m); OCOCH₃ 2.13 (3H, s).--

(**15b**-Acetat): 14-H 6.77 (1H, s); 17-H 6.60 (1H, s); 2 α -H 5.05 (1H, m); OCOCH₃ 2.06 (3H, s).

15a-Methansulfonat: Schmp. 162° (aus Benzol), Ausb. 70%.

15b-Methansulfonat: Schmp. 142° (aus Aceton/Äther), Ausb. 75%.

C₁₉H₂₅NO₆S (395.4) Ber. C 57.71 H 6.37 N 3.54

15a-Mesylat: Gef. C 57.60 H 6.46 N 3.69

15b-Mesylat: Gef. C 57.39 H 6.34 N 3.76

1 α - und 1 β -Hydroxy-15.16-dimethoxy-cis-erythrinan-on-(8) (**17a** und **17b**): 0.44 g 15.16-Dimethoxy-cis-erythrinan-dion-(1.8) (**19**)¹⁸ werden in 20 ccm Äthanol mit 0.1 g Natriumborhydrid unter Rühren versetzt. Man läßt 1 Stde. bei 20° reagieren, verdünnt mit 20 ccm Wasser, kocht die Lösung kurz auf und schüttelt dann mit Benzol aus. Der Benzolrückstand (0.3 g) wird an Al₂O₃ nach Brockmann chromatographiert (Benzol/0.1–0.5% Methanol) und liefert zuerst 0.21 g **17a** vom Schmp. 156–157° (aus Benzol/Äther), danach 0.06 g **17b** als Harz.

C₁₈H₂₃NO₄ (317.4) Ber. C 68.12 H 7.31 N 4.41

17a: Gef. C 68.37 H 7.15 N 4.45

UV (**17a**): λ_{\max} 283 (3.36); λ_{\min} 252 (2.48).

IR (**17a**): 2.8 (OH) und 5.95 (CO-Lactam); (**17b**): 2.85 (OH) und 6.0 (CO-Lactam).

NMR (**17a**): 14-H 7.19 (1H, s); 17-H 6.56 (1H, s); 1 β -H 4.38 (1H, m); OH 4.18 (1H, d, $J = 4.5$ Hz, mit D₂O austauschbar); 10 β -H 4.1 (1H, m); OCH₃ 3.88 und 3.83 (je 3H, s).--
 (**17b**): 14-H 6.82 (1H, s); 17-H 6.63 (1H, s).

17a-Acetat: Schmp. 142° (aus Benzol/Äther).

C₂₀H₂₅NO₅ (359.4) Ber. C 66.83 H 7.01 N 3.90 Gef. C 66.88 H 6.89 N 3.96

IR: 5.75 (CO-Ester) und 5.9 (CO-Lactam).

NMR: 14-H 6.89 (1H, s); 17-H 6.58 (1H, s); 1 β -H 4.88 (1H, m); 10 β -H 4.18 (1H, m); OCOCH₃ 2.12 (3H, s).

15.16-Dimethoxy-cis-erythrinan-(1)-on-(8) (**16**)

a) Jeweils 200 mg **15a**- und **15b**-Methansulfonat werden unter gleichen Bedingungen an Al₂O₃ nach Brockmann chromatographiert. Beim Eluieren mit Benzol/Methanol (0.1–1%) liefert **15a**-Mesylat 138 mg Substanz (91%) vom Schmp. 134–136°, sowie 18 mg **15b**; **15b**-Mesylat liefert entsprechend 133 mg Substanz (88%) vom Schmp. 134–136°, sowie 23 mg **15a**. Beide Hauptprodukte werden aus Wasser umkristallisiert und bei 50° i. Vak. getrocknet, sie schmelzen dann beide bei 145° und sind nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum identisch. Sie sind außerdem mit dem früher beschriebenen¹⁴⁾ Lactam **16** vom gleichen Schmp. identisch.

b) 0.61 g **17a** werden mesyliert; das Rohmesylat liefert beim Chromatographieren wie unter a) 0.39 g (68%) einer Substanz vom Schmp. 137°. Sie wird zweimal aus Wasser umkristallisiert und i. Vak. bei 50° getrocknet, Schmp. 145°, identisch mit **16**.

$C_{18}H_{21}NO_3$ (299.4) Ber. C 72.21 H 7.07 N 4.68 Gef. C 72.15 H 7.04 N 4.83

UV: λ_{max} 283 (3.75); λ_{min} 255 (3.11).

NMR: H_{Aromat} 6.79 und 6.68 (je 1 H, s); H_{Olefin} 6.01 (2H, m); 10β -H 4.0 (1H, m); OCH_3 3.88 und 3.81 (je 3H, s).

c) 0.20 g **12a-Methansulfonat** werden mit 0.70 g *Natriumjodid* in 20 ccm absol. Aceton 48 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man dampft das Aceton ab, nimmt den Rückstand in Wasser und Chloroform auf, wäscht die Chloroformschicht mit verd. Natriumthiosulfatlösung, trocknet und dampft ab. Das *Jodlactam 20* kristallisiert aus Methanol, Schmp. 208° (Ausb. 27%); die Verbindung scheidet mit alkoholischer Silbernitratlösung sofort Jodsilber ab.

40 mg *Jodlactam 20* werden in 8 ccm *Äthanol* mit einer Spatelspitze *Zinkstaub* und 4 Tropfen Eisessig 2.5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man filtriert ab, wäscht das Filter mit heißem Äthanol aus, dampft das Filtrat ab und nimmt den Rückstand in Chloroform auf. Nach Waschen mit wenig verd. Salzsäure wird der Rückstand wie üblich isoliert. Man kristallisiert aus Äther/Pentan und sublimiert bei 120°/0.008 Torr, Schmp. 145°; Ausb. 17 mg (57%). Die Substanz ist nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit **16** identisch.

7\beta- und *7\alpha*-*Jod-15.16-dimethoxy-cis-erythrin-(2)-on-(8)* (**21a** und **21b**): 0.51 g **13a-Methansulfonat** werden mit 1.3 g *Natriumjodid* in 50 ccm absol. Aceton 48 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man arbeitet wie oben auf und kristallisiert das Rohprodukt aus Methanol und Aceton um: Schmp. 203° (**21a**); Ausb. 0.12 g (22%). Die Verbindung scheidet mit alkoholischer Silbernitratlösung sofort Jodsilber ab.

Aus der abgedampften Mutterlauge wird nach Lösen in Äther eine zweite Kristallfraktion isoliert. Die reine Verbindung (**21b**) hat den Schmp. 159° (aus Aceton/Äther); Ausb. 0.22 g (41%). Sie scheidet mit alkoholischer Silbernitratlösung auch bei längerem Erhitzen kein Jodsilber ab; die Beilsteinprobe ist positiv.

$C_{18}H_{20}JNO_3$ (425.3) Ber. C 50.48 H 4.74 N 3.30

21a: Gef. C 51.11 H 4.69 N 3.61

21b: Gef. C 51.00 H 4.63 N 3.40

15.16-Dimethoxy-cis-erythrin-(2)-on-(8) (**22a**)

a) 41 mg **21a** werden wie oben beschrieben reduziert.

b) 103 mg **21b** werden in überschüss. *Zinkstaub* in wenig Eisessig durch längeres Erhitzen auf dem Wasserbad reduziert.

Die nach a) und b) erhaltenen Rohprodukte werden bei 120° (Badtemp.)/0.01 Torr destilliert und die Destillate aus Äther/Pentan kristallisiert: die Kristallfraktionen schmelzen beide bei 124–125° und sind nach Misch-Schmp. und IR-Spektren identisch. Ausb. a) 37% und b) 57%.

$C_{18}H_{21}NO_3$ (299.4) Ber. C 72.21 H 7.07 N 4.68 Gef. C 72.21 H 7.09 N 4.86

UV: λ_{max} 284 (3.76); λ_{min} 256 (3.13).

IR: 5.9 (CO-Lactam).

NMR: 14-H 6.77 (1H, s); 17-H 6.60 (1H, s); H_{Olefin} 5.94 (2H, m) und 10β -H 4.22 (1H, m).

15.16-Dimethoxy-cis-erythrin-(2) (**22b**): 0.20 g **22a** werden mit 0.20 g *Lithiumaluminiumhydrid* in 10 ccm Dioxan 2 Tage bei Raumtemp. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung

gewinnt man die Base durch Destillation bei 140° (Badtemp.)/0.01 Torr als farbloses Öl; Ausb. 0.16 g.

NMR: 14-H 6.78 (1 H, s); 17-H 6.52 (1 H, s); H_{Olefin} 5.91 (2 H, m).

Pikrat: Schmp. 171° (aus Methanol).

$C_{18}H_{23}NO_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (514.5) Ber. C 56.03 H 5.09 N 10.89
Gef. C 56.23 H 5.15 N 10.84

7β-Hydroxy-15.16-dimethoxy-cis-erythrinan-on-(8) (23)

a) 0.15 g **12a** nehmen bei der katalytischen Hydrierung in Methanol in Ggw. von Platin (aus PtO₂ nach Adams) 10.3 ccm *Wasserstoff* auf (ber. 10.7 ccm). Das Filtrat wird i. Vak. abgedampft und der Rückstand aus Benzol kristallisiert; nach längerem Erwärmen i. Hochvak. auf 90° schmilzt die Verbindung bei 163°. Sie ist nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit **23**³²⁾ identisch.

b) 66 mg **13a** werden wie vorstehend hydriert: die Wasserstoffaufnahme beträgt 4.84 ccm (ber. 4.67 ccm). Die gleiche Aufarbeitung wie unter a) liefert Kristalle vom Schmp. 163°, die mit **23** identisch sind.

7α-Jod-15.16-dimethoxy-cis-erythrinan-on-(8) (24): 1.02 g **23-p-Toluolsulfonat**³²⁾ werden mit 2.5 g *Natriumjodid* in 80 ccm absol. Aceton 40 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung kristallisiert man das Rohprodukt aus Methanol, Schmp. 175°; Ausb. 0.61 g (66%). Mit alkoholischer Silbernitratlösung findet auch bei längerem Erhitzen keine Reaktion statt; die Beilsteinprobe ist positiv.

15.16-Dimethoxy-cis-erythrinan-on-(8) (25): 74 mg **24** nehmen bei der katalytischen Hydrierung in Methanol in Ggw. von 5 proz. Pd-Kohle und etwas Natriumacetat 3.92 ccm *Wasserstoff* auf (ber. 3.94 ccm). Das Hydrierungsprodukt schmilzt bei 118° (aus Äther), es ist nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit dem früher beschriebenen Lactam gleichen Schmelzpunkts¹⁷⁾ identisch.

NMR: 14-H 6.90 (1 H, s); 17-H 6.60 (1 H, s); 10β-H 4.1 (1 H, m); OCH₃ 3.88 und 3.84 (je 3 H, s).

N-[β-(3-Hydroxy-4-methoxy-phenyl)-äthyl]-3a.4.5.6-tetrahydro-oxindol: 9.2 g (0.05 Mol) *β-(3-Hydroxy-4-methoxy-phenyl)-äthylamin* und 8.35 g (0.05 Mol) *Cyclohexanon-(1)-essigsäure-(2)-äthylester* werden in 100 ccm Benzol am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Nach beendeter Wasserabspaltung wird das Benzol i. Vak. abgedampft und das Produkt aus Methanol/Äther mehrmals umkristallisiert, Schmp. 144°; Ausb. 10.3 g (71%).

$C_{17}H_{21}NO_3$ (289.4) Ber. C 71.05 H 7.37 N 4.87 Gef. C 71.33 H 7.18 N 4.81

16-Hydroxy-15-methoxy-cis-erythrinan-on-(8) (28): 5.0 g des vorstehenden *En-lactams* werden in 100 ccm einer Mischung gleicher Teile *Methanol*, Wasser und 85 proz. *Phosphorsäure* 5 Min. auf 100° erhitzt. Das Cyclisierungsprodukt kristallisiert aus Methanol/Äther und schmilzt bei 118°; Ausb. 4.8 g (90%). Die Verbindung kristallisiert stets als *Monohydrat* und gibt ihr Kristallwasser erst nach langem Trocknen i. Hochvak. ab, sie schmilzt wasserfrei bei 176°.

$C_{17}H_{21}NO_3 \cdot H_2O$ (307.4) Ber. C 66.86 H 7.59 N 4.59 Gef. C 66.73 H 7.44 N 4.61

NMR: 14-H 6.89 (1 H, s); 17-H 6.69 (1 H, s); 10β-H 4.1 (1 H, m); OCH₃ 3.90 (3 H, s); das Phenolproton ist im Monohydrat nicht sichtbar.

Methylierung: Mit *Dimethylsulfat* und Alkali wird **28** in **25** vom Schmp. 118° übergeführt.

³²⁾ A. Mondon, Liebigs Ann. Chem. **628**, 123 (1959).

15-Methoxy-cis-erythrinan (29)

a) Man reduziert 1.0 g der wasserfreien Verbindung **28** mit 0.57 g *Lithiumaluminiumhydrid* in 30 ccm Dioxan durch 4stdg. Erhitzen unter Rückfluß und isoliert die Phenolbase in üblicher Weise. Ausb. 0.65 g Rohbase (67%).

b) 0.15 g der unter a) gewonnenen Rohbase werden mit *Diäthylphosphit* nach *Kenner* und *Williams*²³⁾ verestert; Ausb. 0.15 g (69%).

c) Den unter b) gewonnenen Ester löst man in 3 ccm absol. Äther, versetzt mit 5 ccm flüss. *Ammoniak* und trägt *Natrium* in kleinen Stücken ein (insgesamt 0.3 g)²³⁾. Nach Verdampfen des *Ammoniaks* wird der Rückstand mit Äther extrahiert, die Ätherschicht mit Wasser gewaschen und über festem KOH getrocknet: Ausb. 76 mg Base (77%).

Pikrat: Schmp. 188° (aus Methanol). Die Verbindung ist nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit dem *Pikrat* der Base **29**²⁴⁾ identisch.

cis-Erythrinan (30): Aus 486 mg *15-Hydroxy-cis-erythrinan*²⁴⁾ werden nach *Kenner* und *Williams*²³⁾ 0.6 g roher *Diäthylphosphorsäureester* gewonnen. Man reduziert den Ester wie oben beschrieben mit *Natrium* in flüss. *Ammoniak* und destilliert die Rohbase bei 110° (Badtemp.)/0.05 Torr: dickflüss. Öl, aus Äther/Pentan kristallisierend, Schmp. 85°; Ausb. 60% über beide Stufen.

Pikrat: Schmp. 181° (aus Methanol).

Base und *Pikrat* stimmen in allen Eigenschaften mit dem früher dargestellten *Erythrinan* und dessen *Pikrat*^{17,21)} überein.

7β-Hydroxy-15.16-dimethoxy-2β-benzoyloxy-cis-erythrinan-on-(8) (31a): 4.10 g **2d** werden mit 0.20 g *Natriumborhydrid* in 100 ccm Methanol bei 20° reduziert. Das Reduktionsprodukt wird aus Methanol umkristallisiert, Schmp. 243°; Ausb. 90%.

$C_{25}H_{27}NO_6$ (437.5) Ber. C 68.63 H 6.22 N 3.20 Gef. C 68.17 H 6.35 N 3.40

UV: λ_{max} 230 (4.31) und 281 (3.61); λ_{max} 255 (3.55).

IR: 3.0 (OH); 5.9 und 6.0 (CO-Lactam und CO-Benzoyl).

Verseifung: 1.70 g **31a** liefern nach Verseifung mit *methanol. Kalilauge* 1.3 g **31b** vom Schmp. 200° (aus Methanol/Äther).

31a-Methansulfonat: Schmp. 214.5° (aus Methanol).

$C_{26}H_{29}NO_8S$ (515.5) Ber. N 2.72 Gef. N 2.86

Spaltung von 31a-Mesylat: 0.23 g **31a**-Mesylat werden mit 0.16 g gepulvertem *KOH* in 10 ccm *Diäthylenglykol* 35 Min. auf 130° erhitzt. Nach Erkalten verdünnt man mit 20 ccm Wasser, schüttelt mit Chloroform aus und kristallisiert das Rohprodukt aus Äther/Methanol, Schmp. 220°; Ausb. 0.13 g. Die Verbindung ist nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit **10** identisch.

3-Homoveratrylamino-5-oxo-1-homoveratryl-5.6-dihydro-4H-oxindol-5-äthylenacetal (33): Rohes *Cyclohexandion-(1.4)-glyoxylsäure-(2)-äthylester-4-äthylenacetal* aus einem 0.025 Mol-Ansatz (s. o.) werden mit 9.05 g (0.05 Mol) *Homoveratrylamin* wie beschrieben kondensiert. Man filtriert das schwer lösliche Bis-homoveratryl-oxamid ab, wäscht das Filtrat mit eiskalter 2*n* HCl und gesätt. *Natriumhydrogencarbonat*-Lösung und kristallisiert das Reaktionsprodukt aus Methanol: blaßgrüne Nadeln vom Schmp. 124°; Ausb. 1.61 g (12%, bez. auf *Cyclohexandion-(1.4)-monoäthylenacetal*).

$C_{30}H_{36}N_2O_7$ (536.6) Ber. C 67.14 H 6.76 N 5.22 Gef. C 66.26 H 6.77 N 5.26

UV: λ_{max} 228 (4.26) und 280 (4.10); λ_{min} 232 (3.65).

IR: 3.05 (NH); 6.0 (CO-Lactam); 8.8, 9.75, 10.75 und 12.35 (Ketal).

5-Hydroxy-1-homoveratryl-isatin (37): 429 mg (0.8 mMol) **33** werden mit 12 ccm einer Mischung gleicher Teile *Methanol*, Wasser und 85proz. *Phosphorsäure* unter N_2 3 Stdn. auf 100° erhitzt. Die anfangs dunkelrote Lösung entfärbt sich nahezu; sie wird nach Erkalten mit 50 ccm Wasser verdünnt, und der dabei ausfallende farblose Niederschlag wird in Chloroform aufgenommen. Man schüttelt die Chloroformschicht mehrmals mit 2*n* NaOH aus, wäscht die rotbraun gefärbte alkalische Phase mit Äther und säuert dann mit verd. Salzsäure an. Es fällt ein roter, in Chloroform löslicher Niederschlag aus, der nach der üblichen Aufarbeitung aus Essigester rotviolette Nadelchen vom Schmp. 195° liefert; Ausb. 0.12 g (46%).

$C_{18}H_{17}NO_5$ (327.3) Ber. C 66.05 H 5.24 N 4.28 Gef. C 65.78 H 5.48 N 4.33

UV: λ_{max} 213 (4.26) und 257 (4.17).

IR: 3.05 (OH), 5.8 und 5.95 (C=O).

9-Hydroxy-6-homoveratryl-6H-indolo[2.3-b]chinoxalin (39): 126 mg (0.385 mMol) **37** und 50 mg (0.45 mMol) *o*-Phenylendiamin werden in 3 ccm Eisessig 15 Min. auf dem Wasserbad erhitzt; der gelbe Niederschlag wird aus Äthanol umkristallisiert, Schmp. 267° .

$C_{24}H_{21}N_3O_3$ (399.4) Ber. C 72.16 H 5.30 N 10.52 Gef. C 71.52 H 5.23 N 10.42

[362/69]