

Albert Mondon, Hans P. Faro, Klaus Boehme, Karl F. Hansen und Peter R. Seidel

Synthetische Arbeiten in der Reihe der aromatischen Erythrina-Alkaloide, XII<sup>1)</sup>

## Synthese doppelt ungesättigter Erythrinane

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Kiel

(Eingegangen am 5. November 1969)



Das  $\Delta^{1,6}$ -Dien-lactam **11** der Erythrinanreihe kann auf drei verschiedenen Wegen dargestellt werden. Da seine Reduktion mit Lithiumalanat nicht möglich ist, wird eine direkte Synthese zur  $\Delta^{1,6}$ -Dienbase **15** über die Mesylatbase **5e** entwickelt. Die Spaltung von **5e** mit KOH in Diglyme führt unter scheinbar identischen Reaktionsbedingungen entweder zu **15** in Ausbeuten bis zu 70% oder unter Ringaufspaltung zur „Prelog-Base“ **19** in Ausbeuten bis zu 60%.

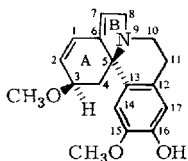
### Syntheses of Aromatic Erythrina-Alkaloids, XII<sup>1)</sup>

#### Synthesis of Doubly Unsaturated Erythrinanes

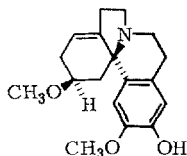
The  $\Delta^{1,6}$ -diene lactam **11** of the erythrinane series is synthesized via three different routes. It cannot be reduced by  $\text{LiAlH}_4$ . Therefore, the  $\Delta^{1,6}$ -diene base **15** is prepared from the basic mesylate **5e**. Under apparently identical conditions cleavage of **5e** with KOH in diglyme leads to **15** in yields up to 70% or to Prelog's base **19** by scission of the ring in yields up to 60%.



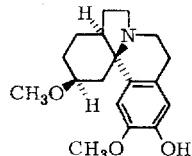
Die meisten aromatischen Erythrina-Alkaloide besitzen nach Prelog<sup>2)</sup> ein heteroannular konjugiertes Diensystem. Aus der Strukturformel **1** des Erysodins läßt sich die Lage der Doppelbindungen in den Ringen A und B, ausgehend von den C-Atomen 1 und 6, ablesen. Die katalytische Hydrierung der natürlichen Basen<sup>2)</sup> führt, wie am Beispiel des Erysodins dargelegt wird, partiell zur Dihydrostufe **2**<sup>3)</sup> oder streng stereospezifisch zur Tetrahydrostufe **3** mit *cis*-Verknüpfung der Ringe A/B<sup>4)</sup>.



**1**



**2**



**3**

1) XI. Mittel.: A. Mondon, K. F. Hansen, K. Boehme, H. P. Faro, H. J. Nestler, H. G. Vilhuber und K. Bötcher, Chem. Ber. 103, 615 (1970).

2) V. Prelog, Angew. Chem. 69, 33 (1957).

3) Zur Lage der Doppelbindung vgl. A. Mondon und M. Ehrhardt, Tetrahedron Letters [London] 1966, 2557.

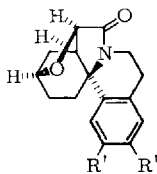
4) A. Mondon und K. F. Hansen, Tetrahedron Letters [London] 14, 5 (1960).

In vorangehenden Arbeiten<sup>1,5,6,7)</sup> haben wir die Darstellung sowie die chemischen und physikalischen Eigenschaften einfach ungesättigter Erythrinane beschrieben. Bekannt sind die  $\Delta^1$ -,  $\Delta^2$ -,  $\Delta^{1(6)}$ - und  $\Delta^6$ -Basen, während die  $\Delta^3$ - und  $\Delta^7$ -Basen noch nicht bearbeitet sind. Unser nächstes Ziel war die Synthese doppelt ungesättigter Erythrinane mit heteroannularer Konjugation, wie sie in den natürlichen Alkaloiden vorliegt. Über das Ergebnis dieser Arbeiten wird hier berichtet.

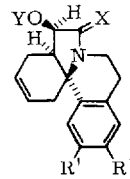
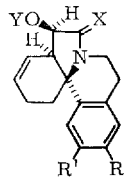
Nach unseren Erfahrungen gelingt es nicht, aus den einfach ungesättigten Erythrinan-lactamen durch Allylsubstitution und Eliminierung doppelt ungesättigte Verbindungen darzustellen. Unsere Planung richtete sich daher auf Synthesen, bei denen mit dem Aufbau des tetracyclischen Ringsystems gleichzeitig zwei funktionelle Gruppen in das Molekül eingeführt werden. Wir hofften, auf diesem Wege nach erforderlicher Umwandlung dieser Gruppen durch Abspaltungsreaktionen zum gesuchten Diensystem zu gelangen.

Über den ersten Teil der Arbeiten ist in der vorangehenden Mitteilung schon berichtet worden<sup>1)</sup>. Dort sind die Verfahren beschrieben, nach denen die gesuchten Ausgangsverbindungen mit Hilfe der Glyoxylester-Synthese erhalten werden.

Die Schlüsselverbindung für die folgenden Synthesen ist das von Hansen<sup>8)</sup> beschriebene 2,7-Cyclo-oxid **4**<sup>9)</sup>, aus dem durch Aufspaltung der Ätherbrücke und Verseifung der Spaltprodukte die ungesättigten Alkohole **5a** als Hauptprodukt und **6a** als Nebenprodukt hervorgehen<sup>1)</sup>. Die zugehörigen Basen **5b** und **6b** sind durch Reduktion mit Lithiumalanat leicht zugänglich.



4



$R' = OCH_3$

	X	Y	
<b>5a</b>	O	H	<b>6a</b>
<b>5b</b>	H <sub>2</sub>	H	<b>6b</b>
<b>5c</b>	O	Ts	<b>6c</b>
<b>5d</b>	O	Ms	<b>6d</b>
<b>5e</b>	H <sub>2</sub>	Ms	<b>6e</b>

### Synthesen des $\Delta^{1,6}$ -Dien-lactams **11**

Die Einführung der zweiten Doppelbindung in den Fünfring sollte analog der bewährten Synthese des  $\Delta^6$ -Lactams **8a**<sup>5)</sup> über das Tosylat **7b** und dessen Spaltung mit Kollidin vorgenommen werden. Wider Erwarten ließen sich die Hydroxygruppen von **5a** und **6a** erst bei erhöhter Temperatur und auch dann nur in mäßiger Ausbeute

<sup>5)</sup> A. Mondon, Liebigs Ann. Chem. **628**, 123 (1959).

<sup>6)</sup> A. Mondon, J. Zander und H. U. Menz, Liebigs Ann. Chem. **667**, 126 (1963).

<sup>7)</sup> P. R. Seidel, Dissertat., Univ. Kiel 1964, und spätere unveröffentlichte Arbeiten.

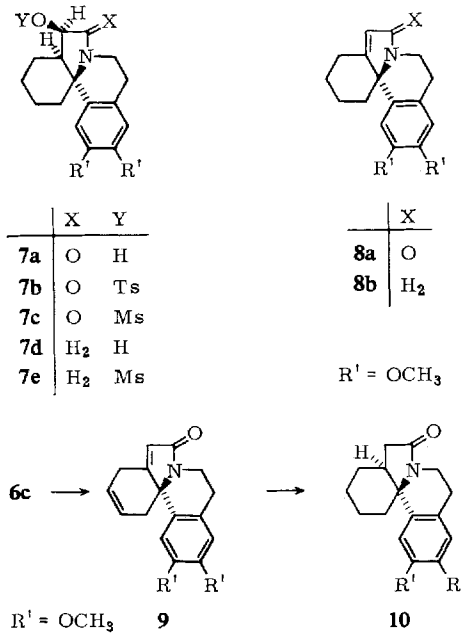
<sup>8)</sup> K. F. Hansen, Dissertat., Univ. Kiel 1961.

<sup>9)</sup> In den Formeln **4**–**19** ist  $R' = OCH_3$ .

tosylieren; auch wurden die Tosylate **5c** und **6c** in siedendem Kollidin sehr viel schwerer und oft nur unvollständig gespalten. Aus **6c** wurde ein einheitliches Dienlactam **9** gewonnen, dessen Doppelbindungen nicht konjugiert sind; sein UV-Spektrum ist dem des einfachen  $\Delta^6$ -Lactams **8a**<sup>5)</sup> ähnlich. Durch katalytische Hydrierung zum gesättigten *cis*-Lactam **10** wird das intakte Erythrinan-Gerüst von **9** bewiesen; auch gelingt die partielle Hydrierung zum  $\Delta^6$ -Lactam **8a**.

Im Gegensatz hierzu entstand aus **5c** nur ein Produkt, dessen UV-Spektrum zwar das Vorliegen eines konjugierten Systems erkennen ließ, dessen Schwefelgehalt aber anzeigte, daß die Spaltung unvollständig war. Auch führte die katalytische Hydrierung nicht zum gesättigten Lactam **10**.

Die ersten Ergebnisse waren nicht sehr ermutigend, bis Faro<sup>10)</sup> zeigte, daß die ungesättigten Hydroxy-lactame **5a** und **6a** schon bei 0° die Mesylate **5d** und **6d** in nahezu quantitativer Ausbeute liefern<sup>1)</sup>. Die Abspaltung der Mesyloxygruppe in **5d** verläuft jedoch ähnlich schwer wie die der Tosyloxygruppe in **5c**. Bei den ungesättigten Verbindungen ist im Vergleich mit **7b** oder **c** die koplanare Einstellung der reagierenden Zentren an den C-Atomen 6 und 7 durch die Doppelbindung im Ring A wesentlich erschwert.



Wie beschrieben<sup>1)</sup>, werden  $\alpha$ - und  $\beta$ -ständige Mesyloxygruppen an den C-Atomen 1 und 2 schon beim Chromatographieren an schwach basischem Aluminiumoxid abgespalten; die Eliminierung der  $\beta$ -Mesyloxygruppe von **7c** gelingt mit KOH-impregniertem Aluminiumoxid in kochendem Benzol. Dagegen spaltet sich die entsprechende Gruppierung in **5d** erst beim Erhitzen mit überschüssigem Kaliumhydroxid in einem hochsiedenden Lösungsmittel ab, z. B. Äthylenglykol; unter diesen

<sup>10)</sup> H. P. Faro, Dissertat., Univ. Kiel 1963.

Bedingungen ist die Spaltung bei 140° in 30 Minuten beendet. Das destillierte Produkt ist schwefelfrei, kristallisiert aus Äther vorzüglich und liefert reines Dien-lactam **11** vom Schmp. 100–102° in guter Ausbeute. Die Summenformel  $C_{18}H_{19}NO_3$  wird durch den Molekülpeak des Massenspektrums  $m/e$  297 bestätigt.

Das UV-Spektrum von **11** hat ein Maximum hoher Intensität bei 237 nm, das einem heteroannular konjugierten Dien entspricht<sup>11)</sup>. Im IR-Spektrum tritt eine starke Bande bei 860/cm für die trisubstituierte Doppelbindung auf; man findet die entsprechende Bande im  $\Delta^6$ -Lactam **8a** bei 852/cm. Für die *cis*-disubstituierte Doppelbindung ist eine Bandengruppe mittlerer Intensität bei 669, 658 und 628/cm besonders charakteristisch; sie tritt in der gleichen Folge auch im IR-Spektrum des  $\Delta^1$ -Lactams<sup>1)</sup> bei 670, 659 und 629/cm auf. Alle genannten Banden fehlen im IR-Spektrum des gesättigten Lactams **10**. Eine Doppelbande bei 3525 und 3400/cm wird durch Kristallwasser verursacht und verschwindet nach dem Trocknen der Substanz im Vakuum. Die wasserfreie Verbindung ist hygroskopisch und nimmt beim Liegen an der Luft wieder ein halbes Mol Kristallwasser auf.

Im NMR-Spektrum<sup>12)</sup> sind die Signale der beiden aromatischen Protonen im Vergleich mit dem gesättigten Lactam **10** nach tieferem Feld bis 7.04 (14-H) und 6.74 ppm (17-H) verschoben, die drei olefinischen Protonen erscheinen bei 6.85 (1-H) und 6.3 (2-H) (als Multipletts) sowie bei 5.9 ppm (7-H) (als Singulett).

Bei der Mikrohydrierung in Methanol mit einer relativ großen Menge Platin-Katalysator nimmt **11** 2 Moll. Wasserstoff auf. Eine präparative Halbmikrohydrierung führte jedoch nicht zum gesättigten *cis*-Lactam **10**, sondern zu einer tiefer schmelzenden Verbindung, die zunächst als einheitlich angenommen, später aber als Gemisch erkannt wurde<sup>7)</sup>. Da auch der Versuch einer partiellen Hydrierung zum  $\Delta^6$ -Lactam **8a** mißlang, blieb der chemische Beweis für das intakte Erythrinan-Gerüst von **11** zunächst offen<sup>13)</sup>.

Das Dien-lactam kann auch aus **13a**<sup>1)</sup>, der Vorstufe des Cyclo-oxids **4**, gewonnen werden. Man spaltet das zugehörige Mesylat **13b** mit Kaliumhydroxid in Äthylenglykol zum ungesättigten Lactam **14**, das schon aus dem Tosylat **13c** mit Kollidin bei 250° erhalten wurde<sup>1)</sup>. Die Ausbeute erreicht bei der Mesylatspaltung 90%, daneben entsteht zu 5–10% **4**. Die schwierige Abspaltung von Methanol aus **14** gelang mit Toluolsulfonsäure in kochendem Acetanhydrid; nach 45 Minuten Reaktionsdauer wurde **11** in einer Ausbeute von 30% isoliert, der Rest war vorwiegend Ausgangsmaterial.

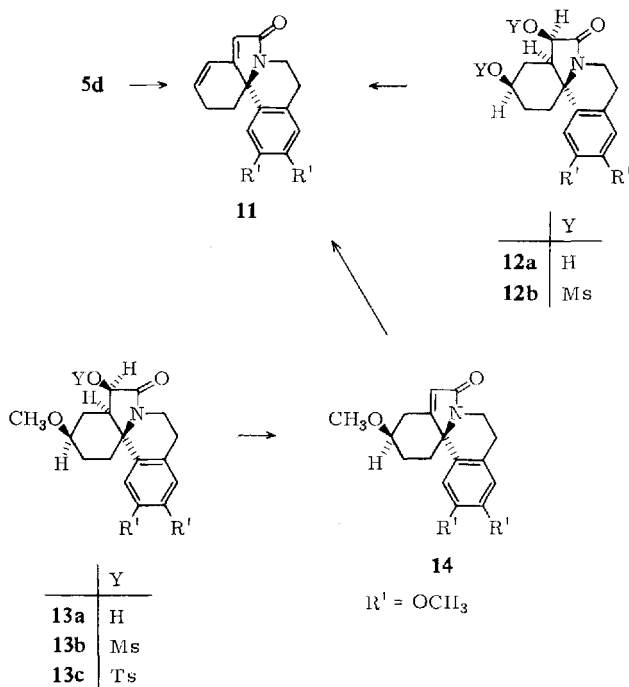
Ein dritter Weg zum Dien-lactam führt nach *Boehme*<sup>14)</sup> über das 2 $\beta$ .7 $\beta$ -Dihydroxylactam **12a**<sup>1)</sup> und dessen Dimesylat **12b**. Es ist bemerkenswert, daß **12b** beim Chromatographieren an basischem Aluminiumoxid unverändert zurückgewonnen wird. Im Vergleich mit dem einfachen 2 $\beta$ -Mesyloxy-lactam<sup>1)</sup> (s. o.) hat die  $\beta$ -ständige Mesyloxygruppe an C-2 von **12b** ihre Reaktivität völlig verloren. Das Beispiel zeigt die gegenseitige Beeinflussung der Substituenten an den C-Atomen 2 und 7 besonders

<sup>11)</sup> A. I. Scott, Ultraviolet Spectra of Natural Products, S. 45, Pergamon Press, Oxford 1964.

<sup>12)</sup> Varian A-60, alle Angaben in  $\delta$  (ppm) mit TMS = 0 als innerem Standard, gemessen in Deuteriochloroform.

<sup>13)</sup> Der exakte Beweis wurde später erbracht, vgl. l. c. <sup>7)</sup>.

<sup>14)</sup> K. Boehme, Dissertat., Univ. Kiel 1961.



deutlich; durch sterische Behinderung wird die konformative Beweglichkeit des Ringes A und damit auch die Reaktivität der Verbindung wesentlich erniedrigt. Spaltet man das Dimesylat **12b** durch Erhitzen mit Kaliumhydroxid in Diäthylenglykol, so bildet sich in einem Schritt das Dien-lactam **11** in guter Ausbeute.

Im Hinblick auf eine zukünftige Totalsynthese der natürlichen Alkaloide war der Wert der vorstehenden Synthesen in Frage gestellt, da die Reduktion des Dien-lactams **11** zur Dienbase zunächst nicht gelang. Lithiumalanat greift unter den verschiedensten Reaktionsbedingungen stets die Doppelbindungen mit an. Dieser anomale Reaktionsverlauf trat schon bei der Reduktion des  $\Delta^6$ -Lactams **8a** in Erscheinung<sup>5)</sup>, ließ sich dort aber durch Temperaturniedrigung beseitigen — im vorliegenden Fall blieb diese Maßnahme ohne Erfolg. Zur Synthese der Dienbase haben wir deshalb einen anderen Weg gesucht.

### Synthese der $\Delta^{1,6}$ -Dienbase **15**

Um die oben genannte Schwierigkeit bei der Reduktion des Dien-lactams **11** zur Dienbase **15** zu umgehen, mußte die Reduktion der Lactamgruppe in ein Stadium der Synthese vorverlegt werden, bei dem ein normaler Reaktionsverlauf gewährleistet war, z. B. Stufe **5a**. Durch Vertauschung der Reaktionsschritte wird allerdings der Vorteil der zuerst beschriebenen Synthesen preisgegeben, bei denen die Richtung der Wasserabspaltung im Fünfring durch die Carbonylgruppe an C-8 eindeutig festliegt. Aus den entsprechenden  $7\beta$ -Hydroxy-aminen können dagegen zwei ungesättigte

Verbindungen entstehen, wobei sich die bevorzugte Richtung der Abspaltung kaum voraussagen läßt. Die geplanten Reaktionsschritte sollten daher an einer Modellsubstanz, z. B. dem bekannten Aminoalkohol **7d**<sup>15)</sup>, geprüft werden.

Die Reduktion von **7a**<sup>5)</sup> zu **7d**, sowie die anschließende Mesylierung zu **7e** sind glatt verlaufende Reaktionsstufen. Die Abspaltung des Mesylatrestes mit Kaliumhydroxid in Diglyme führt in befriedigender Ausbeute zu einer ungesättigten Verbindung, die als  $\Delta^6$ -Base **8b**<sup>5)</sup> identifiziert wurde.

Die Prognose für die geplante Synthese war daher nicht ungünstig, zwar blieb die Frage offen, ob die vermutlich recht empfindliche Dienbase die drastischen Bedingungen der Mesylatspaltung überstehen würde.

Zur Darstellung der ungesättigten Mesylatbase **5e** wird **5a** oder besser dessen Acetat<sup>1)</sup> mit Lithiumalanat zur ungesättigten Hydroxybase **5b** reduziert. Die kristalline Verbindung ist labil, da schon Reinigungsoperationen wie Umkristallisieren und Destillieren verlustreich sind. Das Mesylat **5e** ist dagegen über Jahre beständig. Analog läßt sich aus **6a** die Base **6b** gewinnen; sie ist ölig und liefert ein stabiles Mesylat **6e**, dessen NMR-Spektrum sich von **5e** durch die chemische Verschiebung der aromatischen Protonen in charakteristischer Weise unterscheidet.

Zur Spaltung wurde **5e** mit Kaliumhydroxid in Äthylenglykol kurze Zeit erhitzt. Durch chromatographische Reinigung erhält man eine freiwillig kristallisierende Base, die nach Sublimation im Vakuum bei 90–92° schmilzt; sie hat die erwartete Summenformel  $C_{18}H_{21}NO_2$  sowie ein UV-Maximum hoher Intensität bei 233 nm, dessen Lage den Maxima der natürlichen Alkaloidbasen zwischen 230 und 240 nm entspricht<sup>2)</sup>. Zur Charakterisierung dienen das Hydrochlorid, Pikrat und Methojodid.

Die Hydrierung der Dienbase mit Platin in Eisessig sollte nach den eingangs genannten Ergebnissen<sup>2)</sup> glatt zum 15.16-Dimethoxy-*cis*-erythrinan **16** führen. Das war jedoch nicht der Fall, es wurde durch Dünnschichtanalyse ein Basengemisch nachgewiesen, das aufgetrennt werden konnte. Das Hauptprodukt lieferte ein dunkelgelbes Pikrat vom Schmp. 154–156°, das sich bei sehr langsamem Erwärmen umlagert und dann bei 181° schmilzt. Es liegt eine neue polymorphe Form des Dimethoxy-*cis*-erythrinan-pikrats vor, dessen Identität mit authentischem Pikrat von **16** durch Vergleich der IR-Lösungsspektren erbracht wurde. Damit war für die Dienbase das Erythrinan-Gerüst nachgewiesen und die Struktur **15** gesichert.

Das Nebenprodukt der Hydrierung lieferte ebenfalls ein Pikrat mit dem Schmp. 189–191°; es hat die gleiche Summenformel, aber ein abweichendes IR-Spektrum. Wir vermuteten damals, daß das Pikrat des Dimethoxy-*trans*-erythrinans **17** vorliegen könnte, hatten aber keine weiteren Beweise<sup>16)</sup>.

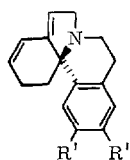
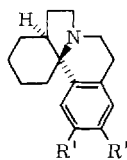
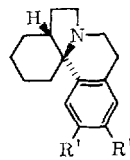
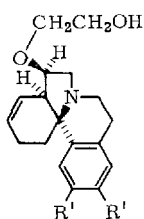
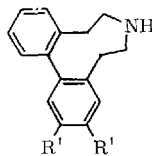
Im Vergleich mit der schnell verharzenden, öligen  $\Delta^6$ -Base **8b** ist die reine Dienbase **15** eine überraschend stabile Verbindung, deren Präparate sich noch nach jahrelanger Aufbewahrung durch Sublimation z. T. regenerieren lassen.

Bei der beschriebenen Spaltungsreaktion ist die Dienbase, die nur mit ca. 30% Ausbeute gewonnen wird, nicht das Hauptprodukt. In größerer Menge entsteht ein öliges, wasserlösliches Amin  $C_{20}H_{27}NO_4$ , dessen IR-Spektrum eine OH-Bande aufweist und dessen Summenformel sich zu  $C_{18}H_{21}NO_2 \cdot C_2H_4(OH)_2$  auflösen läßt.

<sup>15)</sup> A. Mondon, H. J. Nestler, H. G. Vilhuber und M. Ehrhardt, Chem. Ber. **98**, 46 (1965).

<sup>16)</sup> Die Annahme hat sich später als zutreffend erwiesen, vgl. l. c. <sup>7)</sup>.

Die Base liefert ein Monoacetat und nimmt bei der katalytischen Hydrierung 1 Mol Wasserstoff auf. Aus den NMR-Spektren der Base und ihres Acetats geht die Struktur **18** hervor; die Seitenkette scheint  $\beta$ -ständig zu sein, da die Acetat-Bande bei 2.02 ppm keine Beeinflussung durch den Ringstrom des aromatischen Kerns anzeigt; die chemische Verschiebung der aromatischen Protonen sowie die Differenz von 5 Hz der beiden Signale ist typisch für 15.16-Dimethoxy-*cis*-erythrinane.

**15****16****17****18****19**R' = OCH<sub>3</sub>

Die bei der Mesylatspaltung in Äthylenglykol störende Nebenreaktion kann durch Verwendung von Diglyme als indifferentem Lösungsmittel ausgeschlossen werden. Allerdings verläuft unter diesen Bedingungen die Spaltungsreaktion wegen der Unlöslichkeit des Kaliumhydroxids in heterogener Phase und erfordert höhere Temperaturen und längere Reaktionsdauer. Die Ausbeute an Dienbase **15** steigt aber beträchtlich an und erreicht bis zu 70%.

Leider hatte dieser Erfolg auch eine Kehrseite, da sich das Ergebnis nicht mit Sicherheit reproduzieren ließ. Unter scheinbar identischen Bedingungen kann die Spaltung auch unter Bildung eines isomeren Amins mit ganz anderen Eigenschaften verlaufen. Das Wechselspiel mit den beiden Folgeprodukten wiederholte sich bei zahlreichen Versuchen immer wieder, und es gelang nicht, die Ursache für den verschiedenartigen Reaktionsablauf zu ergründen.

Die isomere Base kristallisiert aus Äther vorzüglich, schmilzt bei 92° und liefert ein Pikrat vom Schmp. 243°. Sie nimmt bei der katalytischen Hydrierung keinen Wasserstoff auf und muß daher aromatisiert sein. Mit Hilfe spektroskopischer Daten wurde die Struktur entsprechend der Formulierung **19** ermittelt. Diese Verbindung ist bekannt und identisch mit der „Prelog-Base“ aus Dihydroerysotrin<sup>17)</sup>, die von uns schon früher in einem anderen Zusammenhang synthetisch gewonnen wurde<sup>15)</sup>. Der hier gefundene Weg, der in der letzten Stufe mehrfach Ausbeuten von 60% ergab, stellt eine neue präparative Methode für das relativ schwer zugängliche Ringsystem dar. Die Base **19** wird auch aus der reinen Dienbase **15** gebildet. Ein

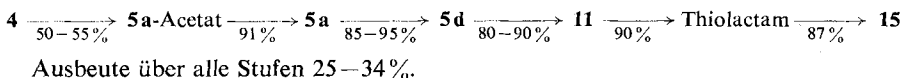
<sup>17)</sup> V. Prelog, B. C. McKusick, J. R. Merchant, S. Julia und M. Wilhelm, *Helv. chim. Acta* **39**, 498 (1956).

orientierender Versuch lieferte **19** als Hauptprodukt neben 6 weiteren nicht identifizierten Produkten; das Ausgangsmaterial **15** war nicht mehr nachweisbar.

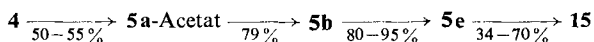
Zum Abschluß sei ein Ergebnis vorweggenommen, das die weitere Umsetzung des Dien-lactams **11** betrifft. Über das Thiolactam von **11** und dessen Desulfurierung mit desaktiviertem Raney-Nickel gelingt die Reduktion zur Dienbase **15** in guter Ausbeute<sup>18)</sup>.

Damit führen beide Synthesewege vom Cyclo-oxid **4** ausgehend zum Endprodukt **15**; ihre Vor- und Nachteile lassen sich aus folgender Übersicht ablesen:

1. Weg



2. Weg



Ausbeute über alle Stufen 11–29%.

Beide Synthesewege eröffnen neue Möglichkeiten zur Totalsynthese aromatischer Erythrina-Alkaloide.

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

### Beschreibung der Versuche<sup>19)</sup>

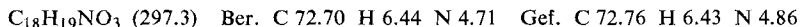
15.16-Dimethoxy-7 $\beta$ -toluolsulfonyloxy-cis-erythrin-(1)-on-(8) (**5c**): 2.0 g **5a**<sup>1)</sup> und 2.0 g *p*-Toluolsulfochlorid werden in 40 ccm absol. Pyridin 12 Stdn. auf 55° erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung wird das Rohprodukt aus Methanol/Äther zweimal umkristallisiert, Schmp. 175–176°; Ausb. 1.6 g (56%).



15.16-Dimethoxy-7 $\beta$ -toluolsulfonyloxy-cis-erythrin-(2)-on-(8) (**6c**): 2.0 g **6a**<sup>1)</sup> werden wie oben beschrieben bei 55° tosyliert. Schmp. 194–195° aus Methanol/Äther; Ausb. 1.4 g (49%).



15.16-Dimethoxy-erythrinadien-(2.6)-on-(8) (**9**): 0.70 g **6c** werden mit 30 ccm *Kollidin* 6 Stdn. auf 180° erhitzt. Nach Abdampfen des *Kollidins* i. Vak. nimmt man den Rückstand in Chloroform auf, wäscht mit 4*n* HCl und Wasser, trocknet und dampft ab. Das Rohprodukt (0.42 g) wird an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert (Benzol/0.1% Methanol), bis der Nachweis auf Schwefel negativ ist. Man destilliert dann bei 175°/0.03 Torr und erhält ein fast farbloses Harz (0.20 g), das sich an der Luft schnell verfärbt.



UV<sup>20)</sup>:  $\lambda_{\max}$  280 (3.70) und  $\lambda_{\min}$  265 (3.65).

<sup>18)</sup> Vgl. A. Mondon und P. R. Seidel, Chem. Ber. **103**, 1298 (1970), nachstehend.

<sup>19)</sup> Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die Analysen sind vom Mikroanalytischen Laboratorium, Kronach, von Dr. A. Schoeller und I. Beetz, ausgeführt. Zur Chromatographie wurde Aluminiumoxid nach Brockmann verwendet.

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



*Katalytische Hydrierung:* 11.4 mg **9** nehmen mit Platin in Eisessig 1.68 ccm *Wasserstoff* auf (ber. 1.71 ccm). Das Hydrierungsprodukt wird bei 170°/0.03 Torr destilliert und das farblose Harz zweimal aus Äther umkristallisiert, Schmp. 118°, Ausb. 6 mg. Die Verbindung ist nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum identisch mit dem *cis*-Lactam **10**<sup>21)</sup>.

15.16-Dimethoxy-erythrinadien-(1.6)-on-(8) (**11**)

a) Man erhitzt eine Lösung von 280 mg *Kaliumhydroxid* in 10 ccm Äthylenglykol auf 140° und trägt unter Spülen mit Stickstoff 550 mg *Mesylat 5d*<sup>1)</sup> in kleinen Anteilen ein. Nach 30 Min. Reaktionsdauer wird unter fließendem Wasser gekühlt, der Ansatz in 75 ccm Wasser gegossen und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die organische Phase wird nach Waschen mit 2*n* HCl und Wasser getrocknet und abgedampft. Zur Reinigung chromatographiert man an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Benzol/0.25% Methanol), destilliert i. Hochvak. (150°/0.01 Torr) und kristallisiert aus Äther, Schmp. 100–102°; Ausb. bis zu 90%.

C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>·1/2H<sub>2</sub>O (306.4) Ber. C 70.57 H 6.58 N 4.57 Gef. C 70.45 H 6.54 N 4.73

Das Kristallwasser wird durch Trocknen i. Hochvak. bei 60° abgegeben, doch ist die wasserfreie Verbindung hygroskopisch und nimmt an der Luft schnell wieder ein halbes Mol Kristallwasser auf.

Massenspektrum<sup>22)</sup>: Molekularpeak *m/e* 297 (100%-Peak); Fragmente über 10%: *m/e* 296, 282 und 268.

UV: λ<sub>max</sub> 209 (4.09), 237 (4.21); λ<sub>min</sub> 217 (3.92); Schultern bei 257 (4.07) und 282 (3.79).

IR<sup>23)</sup> (KBr): 3520 und 3400/cm (Kristallwasser, Banden verschwinden beim Trocknen der Substanz); 1665/cm (CO-Lactam), 860/cm (trisubstit. Doppelbindung) und Bandengruppe mittlerer Intensität bei 669, 658 und 628/cm (*cis*-disubstit. Doppelbindung).

NMR<sup>12)</sup>: 14-H 7.04 (1 H, s), 17-H 6.74 (1 H, s), 1-H 6.85 (1 H, m) 2-H 6.3 (1 H, m), 7-H 5.9 (1 H, s) 10β-H 4.0 (1 H, m) und OCH<sub>3</sub> 3.87 und 3.79 (je 3 H, s).

*Katalytische Hydrierung:* 25.8 mg **11** nehmen mit Platin in Eisessig 4.06 ccm *Wasserstoff* auf (ber. 4.03 ccm für 2 Doppelbindungen).

b) 2β.15.16-Trimethoxy-7β-methansulfonyloxy-*cis*-erythrinan-on-(8) (**13b**): 5.0 g **13a**<sup>1)</sup> werden mit 3.5 ccm *Methansulfochlorid* in 50 ccm absol. Pyridin bei 0° mesyliert. Schmp. 200–202°, aus Essigester oder Aceton (Ausb. 80%).

C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>7</sub>S (425.4) Ber. N 3.29 Gef. N 3.54

2β.15.16-Trimethoxy-erythrin-(6)-on-(8) (**14**)<sup>1)</sup>: 2.0 g **13b** werden mit 1.0 g *Kaliumhydroxid* in 25 ccm Äthylenglykol 45 Min. unter N<sub>2</sub> auf 140° erhitzt. Man arbeitet wie oben beschrieben auf und chromatographiert das Rohprodukt an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Benzol/0.25% Methanol). Das vorgereinigte Produkt kristallisiert aus Äther/Methanol nur zu einem kleinen Teil; die abgeschiedene Verbindung schmilzt nach Umkristallisieren aus Aceton bei 222° (Ausb. 5–10%) und ist mit dem *Cyclo-oxid 4*<sup>1)</sup> identisch. Das Hauptprodukt destilliert bei 160°/10<sup>-3</sup> Torr und bildet ein farbloses, nicht kristallisierendes Harz, Ausb. 1.4 g (90%).

C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub> (329.4) Ber. C 69.28 H 7.04 N 4.25 Gef. C 69.15 H 6.79 N 4.41

*Mikrohydrierung:* 12.5 mg **14** nehmen mit Platin in Eisessig 1.00 ccm *Wasserstoff* auf (ber. 0.91 ccm).

330 mg (1 mMol) **14** werden mit 175 mg (1 mMol) *p*-Toluolsulfonsäure und 10 ccm *Acetanhydrid* 45 Min. unter Rückfluß erhitzt. Man gießt auf Eis, wartet die Zersetzung des

<sup>21)</sup> A. Mondon, Chem. Ber. **92**, 1461 (1959).

<sup>22)</sup> Atlas CH4-Gerät mit Festkörperionenquelle bei 70 eV.

<sup>23)</sup> Gitterspektrometer 421 (Wellenzahlen) oder Infracord 137 (Wellenlängen) der Fa. Perkin-Elmer.

Anhydrids ab, neutralisiert mit festem Natriumcarbonat und schüttelt mit Chloroform aus. Das Rohprodukt kristallisiert unter Äther beim Animpfen mit **11** teilweise; nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther liegt der Schmp. bei 100–102° (Ausb. 30%). Die Verbindung ist mit der unter a) gewonnenen identisch. Der nicht kristallisierende Anteil des Rohprodukts ist Ausgangsmaterial (Ausb. 50%).

c) *15.16-Dimethoxy-2 $\beta$ .7 $\beta$ -bis-methansulfonyloxy-cis-erythrinan-on-(8)* (**12b**): 1.30 g **12a**<sup>1)</sup> werden mit 4.5 ccm *Methansulfochlorid* in 25 ccm absol. Pyridin 18 Stdn. bei Raumtemp. aufbewahrt. Das dunkelgefärbte Rohprodukt (2.09 g) schmilzt nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol bei 185°; Ausb. 1.36 g (72%).

$C_{20}H_{27}NO_9S_2$  (489.6) Ber. C 49.07 H 5.56 N 2.86 Gef. C 49.12 H 5.78 N 3.12  
IR (KBr): 5.88  $\mu$  (CO-Lactam).

UV:  $\lambda_{max}$  228 (3.79) und 282 (3.40);  $\lambda_{min}$  255 (2.82).

0.56 g *Dimesylat 12b* werden mit 1.22 g *Kaliumhydroxid* in 15 ccm Diäthylenglykol 35 Min. unter  $N_2$  auf 130° erhitzt. Man arbeitet wie oben beschrieben auf, reinigt das Rohprodukt (0.45 g) durch Chromatographieren an  $Al_2O_3$  (Benzol/0.25% Methanol) und kristallisiert aus Äther: Schmp. 100–102°, Ausb. 0.26 g (77%) **11**. Die Verbindung ist mit der unter a) gewonnenen identisch.

*7 $\beta$ -Hydroxy-15.16-dimethoxy-cis-erythrinan (7d)*<sup>15)</sup>: 1.5 g *7 $\beta$ -Hydroxy-lactam 7a*<sup>5)</sup> werden mit 0.51 g *Lithiumalanat* in 40 ccm siedendem Dioxan 2 Stdn. unter  $N_2$  erhitzt. Man zerlegt in bekannter Weise<sup>24)</sup>, isoliert die Rohbase und kristallisiert direkt aus Äther, Schmp. 124° (Ausb. 73%).

$C_{18}H_{25}NO_3$  (303.4) Ber. C 71.25 H 8.31 N 4.62 Gef. C 71.34 H 8.42 N 4.64

*Mesylat 7c*: Schmp. 161° aus Methanol oder Essigester (Ausb. 80%).

$C_{19}H_{27}NO_5S$  (381.5) Ber. N 3.68 Gef. N 3.85

*15.16-Dimethoxy-erythrin-(6)* (**8b**)<sup>5)</sup>: 200 mg *Mesylat 7c* werden mit 1.0 g *Kaliumhydroxid* in 20 ccm Diäthylenglykoldimethyläther (Diglyme) unter  $N_2$  2 Stdn. auf 170–180° erhitzt. Nach Abdampfen des Diglymes i. Vak. wird der Rückstand in Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen, getrocknet und destilliert: Sdp.<sub>0.01</sub> 100–110°, farbloses Öl (Ausb. 61%).

*Pikrat*: Schmp. 181° aus verd. Methanol. Das Derivat ist mit authent. Pikrat von **8b**<sup>5)</sup> identisch.

*7 $\beta$ -Hydroxy-15.16-dimethoxy-cis-erythrin-(1)* (**5b**): Die Lösung von 5.0 g **5a-Acetat**<sup>1)</sup> in 40 ccm absol. Dioxan wird in eine Suspension von 1.4 g *Lithiumalanat* in 40 ccm siedendem Dioxan unter  $N_2$  eingetropf. Man erhitzt 2 Stdn. und isoliert die Base wie üblich. Das Rohprodukt ist ein farbloses Harz, das aus Äther vorzüglich kristallisiert, Schmp. 122–124° (Ausb. 79%). Die Base läßt sich aus Äther schlecht umkristallisieren und verharzt bei der Destillation i. Hochvak. zu einem beträchtlichen Teil.

$C_{18}H_{23}NO_3$  (301.4) Ber. C 71.73 H 7.69 N 4.65 Gef. C 71.46 H 7.51 N 4.68

*Mesylat 5e*: Schmp. 174° aus Essigester (Ausb. 80–95%).

$C_{19}H_{25}NO_5S$  (379.5) Ber. C 60.14 H 6.64 N 3.69 Gef. C 59.76 H 6.72 N 3.71

NMR:  $H_{Aromat}$  6.65 und 6.62 (je 1 H, s),  $H_{Olefin}$  5.95 (2 H, m),  $7\alpha$ -H 5.1 (1 H, m).

*7 $\beta$ -Hydroxy-15.16-dimethoxy-cis-erythrin-(2)* (**6b**): 1.2 g **6a**<sup>1)</sup> werden in 50 ccm absol. Dioxan mit 0.35 g *Lithiumalanat* reduziert, wie vorstehend beschrieben. Die Base kristallisiert nicht und wird bei 170°/0.02 Torr destilliert, farbloses Harz (Ausb. 92%).

<sup>24)</sup> V. M. Mićović und M. L. Mihailović, J. org. Chemistry **18**, 1190 (1953).

*Mikrohydrierung*: 17.2 mg Substanz nehmen mit Platin in Methanol 1.41 ccm *Wasserstoff* auf (ber. 1.37 ccm).

*Mesyilat 6e*: Schmp. 149° aus Essigester (Ausb. 45%).

$C_{19}H_{25}NO_5S$  (379.5) Ber. C 60.14 H 6.64 N 3.69 Gef. C 59.49 H 6.50 N 3.65  
NMR: 14-H 6.71 (1 H, s), 17-H 6.55 (1 H, s),  $H_{O\text{lefin}}$  5.92 (2 H, m), 7 $\alpha$ -H 5.07 (1 H, m).

*15.16-Dimethoxy-erythrinadien-(1.6) (15)*

a) Eine Lösung von 1.0 g *Kaliumhydroxid* in 60 ccm *Äthylenglykol* wird auf 130° erhitzt. Unter  $N_2$  werden 2.0 g *Mesyilat 5e* eingetragen und insgesamt 20 Min. erhitzt. Man gießt den Ansatz in 200 ccm Wasser ein, neutralisiert mit Ammoniumchlorid und schüttelt zuerst mit Äther, dann mit Chloroform (s. u.) aus. Die Rohbase aus der Ätherphase wird an  $Al_2O_3$  chromatographiert (Benzol/0.25% Methanol) und bei 110–115°/0.01 Torr destilliert. Die farblose Base kristallisiert beim Anreiben mit Äther, läßt sich aber nur schwer aus Äther umkristallisieren. Am besten sublimiert man i. Hochvak. unterhalb 90°, Schmp. 90–92° (Ausb. 34%).

$C_{18}H_{21}NO_2$  (283.4) Ber. C 76.29 H 7.47 N 4.94 Gef. C 76.22 H 7.34 N 5.11

UV:  $\lambda_{\text{max}}$  233 (4.30) und 282 (3.55);  $\lambda_{\text{min}}$  261 (3.21).

*Pikrat*: Schmp. 186–188° aus Essigester.

$C_{18}H_{22}NO_2 \cdot C_6H_2N_3O_7$  (512.5) Ber. C 56.25 H 4.72 N 10.93  
Gef. C 55.95 H 4.71 N 11.14

*Hydrochlorid*: Schmp. 239–241° aus Aceton; sublimierbar bei 90°/10<sup>-4</sup> Torr.

$C_{18}H_{22}NO_2 \cdot Cl \cdot 1/2 H_2O$  (328.8) Ber. C 65.49 H 6.99 N 4.25  
Gef. C 65.35 H 6.80 N 4.43

*Methojodid*: Schmp. 235–237° aus Methanol.

$C_{19}H_{24}NO_2 \cdot J$  (425.3) Ber. N 3.30 Gef. N 3.46

*Mikrohydrierung*: 6.7 mg der *Base 15* nehmen mit Platin in Eisessig 1.07 ccm *Wasserstoff* auf (ber. 1.15 ccm).

*Halbmikrohydrierung*: 64 mg *Base 15* nehmen mit Platin in Eisessig bis zum Stillstand 10.0 ccm *Wasserstoff* auf (ber. 11.0 ccm). Das Hydrierungsprodukt ist ein Gemisch und wird an  $Al_2O_3$  chromatographiert. Beim Eluieren mit Chloroform wird eine farblose Base isoliert, die ein dunkelgelbes *Pikrat* liefert. Es schmilzt bei normalem Aufheizen bei 154–156°, wandelt sich aber bei sehr langsamem Aufheizen um und schmilzt dann bei 182–183°. Das *Pikrat* ist mit authent. *Pikrat der Base 16*<sup>21)</sup> identisch.

Beim Eluieren mit Chloroform/10% Methanol wird eine zweite Base isoliert, die ein *Pikrat* vom Schmp. 189–191° liefert. Das *Pikrat* ist mit dem vorstehenden isomer, hat aber ein anderes IR-Spektrum.

$C_{18}H_{26}NO_2 \cdot C_6H_2N_3O_7$  (516.5) Ber. C 55.81 H 5.46 N 10.85  
Gef. C 55.76 H 5.56 N 11.00

*15.16-Dimethoxy-7 $\beta$ -[2-hydroxy-äthoxy]-cis-erythrin-(1) (18)*: Der Chloroformauszug aus der wäbr. Phase des vorhergehenden Versuches (s. o.) wird mit gesätt. Ammoniumchloridlösung gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und über eine kurze Säule mit  $Al_2O_3$  filtriert. Man destilliert bei 160°/10<sup>-4</sup> Torr und erhält eine ölige, nicht kristallisierende Base (Ausb. 50%).

$C_{20}H_{27}NO_4$  (345.4) Ber. C 69.54 H 7.88 N 4.06 Gef. C 69.64 H 8.02 N 4.19

UV:  $\lambda_{\max}$  228 (3.90) und 282 (3.58);  $\lambda_{\min}$  253 (2.83).

IR (Film): 2.8–2.9  $\mu$  (OH).

NMR: 14-H 6.70 (1 H, s), 17-H 6.61 (1 H, s),  $H_{\text{Olefin}}$  5.95 (2 H, verbr. s);  $\text{OCH}_3$  3.83 und 3.80 (je 3 H, s), ferner Multipletts von 3.5–4.1 (6 H,  $\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$  und  $\text{ArCH}$ ), 2.6–3.5 (6 H,  $\text{ArCH}$ ,  $\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2$  und 6-H) und 1.55–2.15 (4 H, 3- $\text{H}_2$  und 4- $\text{H}_2$ ).

*Mikrohydrierung*: 16.0 mg **18** nehmen mit Platin in Eisessig 1.15 ccm *Wasserstoff* auf (ber. 1.12 ccm).

*Pikrat*: Hellgelbe Kristalle aus Essigester vom Schmp. 225–227°.

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NO}_4[\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_3\text{O}_7]$  (574.5) Ber. C 54.36 H 5.26 N 9.73  
Gef. C 54.32 H 5.28 N 9.80

*Acetat*: Farbloses Harz,  $\text{Sdp.}_{0,001}$  150°.

IR (Film): 5.7 und 8.0  $\mu$  (Acetat).

NMR: 14-H 6.68 (1 H, s) 17-H 6.59 (1 H, s),  $H_{\text{Olefin}}$  5.91 (2 H, verbr. s),  $\text{CH}_2\text{OAc}$  4.2 (2 H, t,  $J = 6$  Hz),  $\text{OCH}_2$  3.6 (2 H, t,  $J = 6$  Hz), darunter ein Multiplett für 2 H ( $\text{ArCH}$  und  $\text{CH}-\text{O}$ ); ferner Multipletts von 2.5–3.3 (6 H) und 1.6–2.5 (4 H);  $\text{OCOCH}_3$  2.03 (3 H, s).

b) Die Lösung von 1.0 g *Mesylat 5e* in 30 ccm Diglyme wird unter  $\text{N}_2$  auf 160° erhitzt und dann mit 5.0 g feingepulvertem *Kaliumhydroxid* versetzt. Nach 40 Min. gießt man den Ansatz in 120 ccm Wasser, schüttelt mit Äther aus, trocknet die Ätherphase über Kaliumcarbonat und dampft ab. Die Base kristallisiert nach der Destillation bei 110–120°/0.01 Torr, Schmp. 90–92° (Ausb. 60–70%). Die Base ist mit der unter a) gewonnenen Base gleichen Schmelzpunkts identisch.

*2,3-Dimethoxy-5,6,8,9-tetrahydro-7H-dibenz[d,f]azonin (19)*

a) 1.0 g *Mesylat 5e* wird in 30 ccm Diglyme mit 5.0 g feingepulvertem *Kaliumhydroxid* wie vorstehend umgesetzt und aufgearbeitet. Die Rohbase kristallisiert sofort aus Äther und läßt sich auch aus Äther vorzüglich umkristallisieren, Schmp. 92° (Ausb. 60%).

*Pikrat*: Schmp. 243–244° aus Essigester.

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_2[\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_3\text{O}_7]$  (512.5) Ber. C 56.25 H 4.72 N 10.93  
Gef. C 56.25 H 4.64 N 11.00

*Hydrochlorid*: Schmp. 273° aus Aceton.

Die Base und ihr *Pikrat* sind nach Schmp., Misch-Schmp., IR- und NMR-Spektrum identisch mit der *Prelog-Base 19*<sup>15,10</sup>.

b) 145 mg reine *Dienbase 15* werden in 10 ccm Diglyme mit 750 mg *Kaliumhydroxid* 50 Min. unter  $\text{N}_2$  auf 170° erhitzt. Das Rohprodukt liefert nach der Destillation bei 120°/2·10<sup>-4</sup> Torr 60 mg ölige Base, die nach 14 Tagen durchkristallisiert. Ein Dünnschichtchromatogramm an Kieselgel (Benzol/Methanol 3:1) zeigt mit Joddampf 7 Flecken, darunter **19** als Hauptprodukt, **15** ist nicht mehr nachweisbar.

[418/69]