

Albert Mondon und Peter R. Seidel¹⁾

Notiz zur Synthese und Reduktion von Thiolactamen der Erythrinanreihe

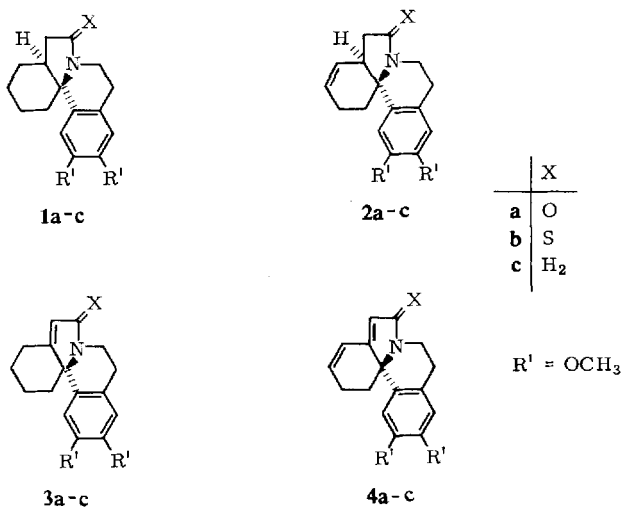
Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Kiel

(Eingegangen am 5. November 1969)

Zur Darstellung gesättigter und ungesättigter Basen der Erythrinanreihe hat sich die Reduktion der zugehörigen Lactame mit Lithiumalanat in Äther oder Dioxan bisher stets bewährt. Bei α,β -ungesättigten Lactamen muß die Reaktionstemperatur niedrig gehalten werden, da sonst die konjugierte Doppelbindung mitreduziert wird²⁾.

Die Reduktion des heteroannular konjugierten $\Delta^{1,6}$ -Dien-lactams **4a** gelingt dagegen auf diesem Wege nicht mehr; unter den verschiedensten Reaktionsbedingungen wurden stets die Doppelbindungen angegriffen³⁾. Dieser Befund gab Anlaß zu vorliegender Untersuchung.

Seit langem ist bekannt, daß sich der Carbonylsauerstoff in Amiden und Lactamen leicht durch Schwefel ersetzen läßt. Die erhaltenen Thioderivate können dann unter milden Bedingungen zu Aminen reduziert werden. Zum Austausch des Sauerstoffs gegen Schwefel erhitzt man mit Diphosphorpentasulfid in Benzol, Toluol oder Xylol⁴⁾; bei Lactamen hat sich Pyridin als Lösungsmittel besonders bewährt⁵⁾.



¹⁾ Auszug aus der Dissertat. P. R. Seidel, Univ. Kiel 1964.

²⁾ A. Mondon, Liebigs Ann. Chem. **628**, 123 (1959).

³⁾ A. Mondon, H. P. Faro, K. Boehme, K. F. Hansen und P. R. Seidel, Chem. Ber. **103**, 1286 (1970), vorstehend.

^{4a)} L. Ruzicka, M. W. Goldberg, M. Hürbin und H. A. Boekennoogen, Helv. chim. Acta **16**, 1323 (1933); ^{4b)} M. W. Cronyn, J. org. Chemistry **14**, 1013 (1949), und Th. Wieland und O. Unger, Chem. Ber. **96**, 253 (1963).

⁵⁾ E. Klingsberg und D. Papa, J. Amer. chem. Soc. **73**, 4988 (1951); E. C. Taylor, jr. und A. E. Martin, ebenda **74**, 6295 (1952), und C. A. Grob, W. Meier und E. Renk, Helv. chim. Acta **44**, 1527 (1961).

Zum Studium der Reaktion wurden die leicht zugänglichen Modellsubstanzen **1a**⁶⁾, **2a**³⁾ und **3a**²⁾ ausgewählt. Sie liefern in Pyridin glatt die Thiolactame **1b**, **2b** und **3b**. Die Übertragung der Reaktion auf das Dien-lactam **4a** unter Bildung des Thiolactams **4b** gelang ebenfalls ohne Schwierigkeit.

Alle Thiolactame kristallisieren vorzüglich und schmelzen höher als die zugehörigen Lactame; sie sind farblos oder im Falle der α,β -ungesättigten Derivate gelb; die Ausbeuten sind gut.

In den IR-Spektren treten die Thiolactambanden von **1b** und **2b** bei 1480 und 1483/cm auf, sie verschieben sich bei den α,β -ungesättigten Derivaten **3b** und **4b** nach kleineren Wellenzahlen bis 1462 bzw. 1454/cm.

Charakteristisch ist die Veränderung der UV-Spektren beim Übergang vom Lactam zum Thiolactam (vgl. Tab. 1). Während bei **1b** und **2b** eine Verschiebung der Maxima und Minima um ca. 10 nm nach kürzeren Wellenlängen bei starker Erhöhung der Extinktionen auftritt, zeigt **3b** die entgegengesetzte Verschiebung mit geringerer Erhöhung der Extinktionen. **4a** und **4b** haben kompliziertere Spektren, deren Werte daher in die Tabelle nicht aufgenommen sind.

Tab. 1. UV-Spektren der Lactame **1a**–**3a** und Thiolactame **1b**–**3b** in Methanol

	1a	1b	2a	2b	3a	3b
λ_{\min} nm	253	244	253	244	260	268
(log ϵ)	(2.16)	(3.76)	(2.66)	(3.84)	(3.43)	(3.77)
λ_{\max} nm	282	270	282	270	282	303
(log ϵ)	(3.63)	(4.27)	(3.56)	(4.31)	(3.63)	(4.12)

Das NMR-Spektrum des Thiolactams **1b** zeigt im Vergleich mit dem des Lactams **1a** eine geringe Verschiebung der aromatischen Protonen nach niederem Feld (vgl. Tab. 2). Das sehr komplexe Aufspaltungsbild für die 4 Protonen der $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ Brücke zwischen Aromat und Stickstoff verändert sich wesentlich, auch hier wird der Schwerpunkt des Multipletts für $10\beta\text{-H}$ nach tieferem Feld bis ca. 4.3 ppm verschoben. Besonders charakteristisch ist die Wanderung der beiden Protonen an C-7, die in **1a** als Singulett bei 2.37 ppm und in **1b** als Dublett bei 2.97 ppm mit $J = 2$ Hz auftreten.

Tab. 2. 60-MHz-Spektren von **1a** und **1b** in CDCl_3 ; in δ (ppm) für TMS = 0 als innerer Standard

	14-H	17-H	$10\beta\text{-H}$	$7\alpha\text{-H}, 7\beta\text{-H}$
1a	s 6.90	s 6.60	m ca. 4.1	s 2.37
1b	s 6.94	s 6.71	m ca. 4.3	d 2.97, $J = 2$ Hz

Zur Überführung der Thiolactame in die Basen wurde zuerst die elektrochemische Reduktion in schwefelsaurer Lösung an der Bleikathode untersucht, da Olefinbindungen unter diesen Bedingungen normalerweise nicht angegriffen werden. Das Verfahren gab bei der Reduktion von **1b** zu **1c** gute Ausbeuten, versagte aber bei **3b** völlig.

Desaktiviertes Raney-Nickel ist für unsere Zwecke besser geeignet. Die Thiolactame **1b**, **2b** und **3b** werden in siedendem 90proz. Dioxan⁷⁾ zu den Basen **1c**⁶⁾, **2c**³⁾ und **3c**²⁾ in guten Ausbeuten reduziert; insbesondere ist bei **3b** kein Angriff auf die Doppelbindung nachweisbar.

⁶⁾ A. Mondon, Chem. Ber. **92**, 1461 (1959).

⁷⁾ H. Beringer und K. Schmeidel, Chem. Ber. **90**, 2510 (1957).

Bei der kritischen Umsetzung des doppelt ungesättigten Thiolactams **4b** erhielten wir in fast ebenso glatter Reaktion die Dienbase **4c**³⁾. In diesem Fall macht sich deutlich ein stabilisierender Einfluß des konjugierten Systems bemerkbar, da auch bei Verlängerung der Reaktionsdauer stets 20–30% Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden. Die beste Ausbeute an Dienbase erreichte 87%, bezogen auf umgesetztes Thiolactam. Die Identifizierung der Basen erfolgte durch ihre IR-Spektren sowie über die Pikrate und deren Vergleich mit authentischem Material.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* danken wir für die Unterstützung der Arbeit durch Sachbeihilfen.

Beschreibung der Versuche

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Thiolactame: 3 mMol der Lactame **1a–4a** werden mit 10 mMol P_2S_5 in 50 ccm absol. Pyridin 3–4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdampfen des Pyridins i. Vak. wird der Rückstand mit 100 ccm Wasser versetzt und 4 mal mit je 50 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Man wäscht die vereinigten Chloroformauszüge mit 2*n* NaOH, 2*n* HCl und Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft ab. Das Rohprodukt wird an Al_2O_3 nach Brockmann (Benzol/0.2% Methanol) chromatographiert und dann aus Benzol/Äther kristallisiert.

15.16-Dimethoxy-cis-erythrinan-thion-(8) (1b): Farblose Kristalle vom Schmp. 142°, Ausb. 86%.

$C_{18}H_{23}NO_2S$ (317.5) Ber. C 68.10 H 7.30 N 4.42 Gef. C 68.24 H 7.11 N 4.67

15.16-Dimethoxy-cis-erythrin-(1)-thion-(8) (2b): Farblose Kristalle vom Schmp. 183 bis 184°, Ausb. 85%.

$C_{18}H_{21}NO_2S$ (315.4) Ber. C 68.53 H 6.71 N 4.44 Gef. C 69.11 H 6.76 N 4.64

Mikrohydrierung: 8.5 mg Substanz nehmen mit Platin in Methanol 0.70 ccm *Wasserstoff* auf (ber. 0.65 ccm).

15.16-Dimethoxy-erythrin-(6)-thion-(8) (3b): Gelbe Kristalle vom Schmp. 136–137°, Ausb. 92%.

$C_{18}H_{21}NO_2S$ (315.4) Ber. C 68.53 H 6.71 N 4.44 Gef. C 68.61 H 6.79 N 4.42

Mikrohydrierung: 12.0 mg Substanz nehmen mit Platin in Eisessig 0.94 ccm *Wasserstoff* auf (ber. 0.93 ccm).

15.16-Dimethoxy-erythrinadien-(1.6)-thion-(8) (4b): Tiefgelbe hexagonale Prismen vom Schmp. 162–163°, Ausb. 90%.

$C_{18}H_{19}NO_2S$ (313.4) Ber. C 68.98 H 6.11 N 4.47 Gef. C 69.49 H 6.12 N 4.83

UV (CH₃OH): λ_{max} (log ϵ) 210 (4.28), 227 (4.20), 289 (4.22) und Schulter bei 330 (3.96); λ_{min} 219 (4.17) und 252 nm (3.55).

*Elektrochemische Reduktion*⁸⁾: Man löst 400 mg **1b** in 50 ccm Äthanol, vermischt mit 120 ccm 30proz. Schwefelsäure und elektrolysiert 8 Stdn. bei 5 Amp. und 3.2 Volt. Nach Abdampfen des Äthanol i. Vak. wird die saure Lösung mit Chloroform ausgeschüttelt und nach Zugabe überschüss. Alkalis die Base in Äther aufgenommen. Der Chloroformextrakt liefert 36 mg **1b** zurück; aus dem Ätherextrakt werden nach der Destillation bei 110°/0.01 Torr 250 mg *Base 1c* isoliert (Ausb. 78%), Pikrat-Schmp. 184°.

⁸⁾ In Anlehnung an die Vorschrift von L. Ruzicka und Mitarbb., l.c. 4a).

Desulfurierung der Thiolactame mit desaktiviertem Raney-Nickel: Raney-Nickel nach Adkins⁹⁾ wird durch 3stdg. Kochen in Aceton desaktiviert¹⁰⁾. Nach Abgießen des Acetons dekantiert man den Katalysator dreimal mit frischem Dioxan. Jeweils ein mMol der Thiolactame **1b**—**4b** wird in 30 ccm 90proz. Dioxan mit ca. 4 g Katalysator 9—12 Std. unter Rückfluß erhitzt. Man filtriert, wäscht den Katalysator mit heißem Dioxan aus, dampft das Filtrat i. Vak. ab und löst den Rückstand in 2*n* HCl. Nach Entfernung der Neutralteile durch Ausschütteln mit Benzol wird die Base in üblicher Weise isoliert. Die Ausbeute an destillierter Base beträgt nach einer Reaktionsdauer von 9 Std. für **1c**⁶⁾ 77% (Pikrat-Schmp. 183°), **2c**³⁾ 71% (Pikrat-Schmp. 203°) (aus Neutralteil 10% **2b** zurück) und **3c**²⁾ 78% (Pikrat-Schmp. 181°), sowie nach 12 Std. für **4c**³⁾ 67% (Pikrat-Schmp. 186—188°) (aus Neutralteil 25% **4b** zurück).

⁹⁾ H. Adkins und H. R. Billica, J. Amer. chem. Soc. **70**, 695 (1948).

¹⁰⁾ G. Rosenkranz, St. Kaufmann und J. Romo, J. Amer. chem. Soc. **71**, 3689 (1949), und G. B. Spero, A. V. McIntosh, jr. und R. H. Levin, ebenda **70**, 1907 (1948).