

Albert Mondon und Klaus Böttcher

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

## Ein direkter Weg zum 15.16-Dimethoxy-*cis*-erythrinan-dion-(1.8)

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Kiel

(Eingegangen am 15. Dezember 1969)



Aus Dihydroresorcin-2-essigester wird über das Diketalamid **16** die Cyclisierungsvorstufe **5** gewonnen. Sie liefert beim Erhitzen mit Phosphorsäure das Ketolactam **6** mit einer Ausbeute von 20% über 5 Stufen.

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

### A Direct Course to *cis*-15,16-Dimethoxyerythrinane-1,8-dione

The enollactam **5** is obtained from ethyl dihydroresorcinol-2-acetate via the diketalamide **16**. Cyclisation by heating with phosphoric acid yields the ketolactam **6**; the overall yield of the five steps synthesis is 20%.



Zum Aufbau des Erythrinanrings hat sich die säurekatalysierte Cyclisierung von Enactamen des Typus **1** zu den gesättigten Lactamen **2** vielfach bewährt<sup>2)</sup>. Als Zwischenprodukt der Reaktion muß ein Kation **1a** angenommen werden, dessen Bildung durch den polarisierenden Einfluß des Lactamstickstoffs auf die Doppelbindung gefördert wird.

Von vorstehender Überlegung ausgehend sollten die Vorstufen **3** und **5** noch besser zum Ringschluß geeignet sein, da ihre Protonierung zu **3a** und **5a** durch die polarisierte Carbonylgruppe unterstützt wird. Wir haben diese Vorstellung experimentell geprüft und berichten über das Ergebnis der Arbeiten<sup>3)</sup>.

Es sei vorweggenommen, daß Ringschlußreaktionen der geplanten Art schwieriger verlaufen als die der einfachen Vorstufen **1**<sup>4)</sup>. Die oben entwickelten Vorstellungen sind offenbar zu einfach und vermitteln kein Bild des tatsächlichen Reaktionsgeschehens.

Der Aufbau der Vorstufe **3** interessierte besonders, da der Ringschluß zu einem Ketolactam **4** führen würde, das den natürlichen Alkaloiden nahe steht. Eine entsprechende 3-Ketobase wurde von *Prelog*<sup>5)</sup> auf einem anderen Wege dargestellt.

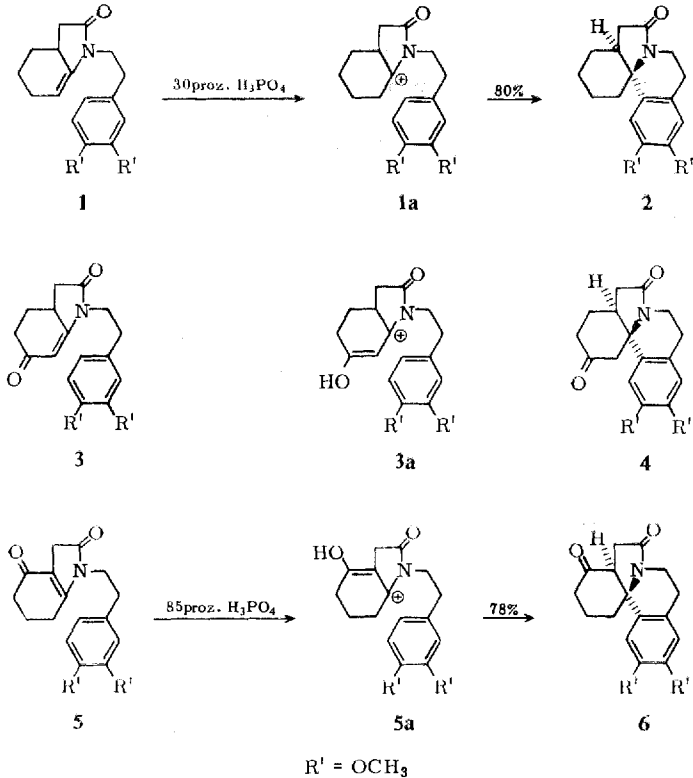
<sup>1)</sup> XII. Mitteil.: A. Mondon, H. P. Faro, K. Boehme, K. F. Hansen und P. R. Seidel, Chem. Ber. 103, 1286 (1970).

<sup>2)</sup> A. Mondon, Chem. Ber. 92, 1472 (1959).

<sup>3)</sup> K. Böttcher, Dipl.-Arb., Univ. Kiel 1958, und Dissertat., Univ. Kiel 1960.

<sup>4)</sup> Vgl. auch A. Mondon und H. Witt, Chem. Ber. 103, 1522 (1970), nachstehend.

<sup>5)</sup> V. Prelog, A. Langemann, O. Rodig und M. Ternbah, Helv. chim. Acta 42, 1301 (1959).



Als Ausgangsmaterial der Synthese wird Dihydroresorcin-essigsäure-(4) (7, R = H) benötigt, eine noch nicht beschriebene Verbindung, die wir auf zwei verschiedenen Wegen dargestellt haben.

Nach *Wessely*<sup>6)</sup> ist aus Resorcin das Lacton der Resorcin-essigsäure-(4) in 5 Stufen zugänglich. Seine partielle Hydrierung mit Raney-Nickel in alkalischer Lösung führt in einer Ausbeute von 33% zur kristallinen Säure 7 (R = H).

Andererseits wird in Anlehnung an ein Verfahren von *Miller*<sup>7)</sup> aus Laevulinsäure-ester und Acrylsäureester durch Michael-Addition und Ringschluß ein Harz gewonnen, aus dem sich der kristalline Ester 7 (R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) heraussublimieren läßt. Die Verseifung dieses in nur einem Reaktionsschritt erhaltenen Esters liefert die gleiche Säure, die schon nach dem ersten Verfahren gewonnen wurde. Die Ausbeute ist allerdings gering, doch haben wir für beide Synthesewege die optimalen Bedingungen nicht ermittelt.

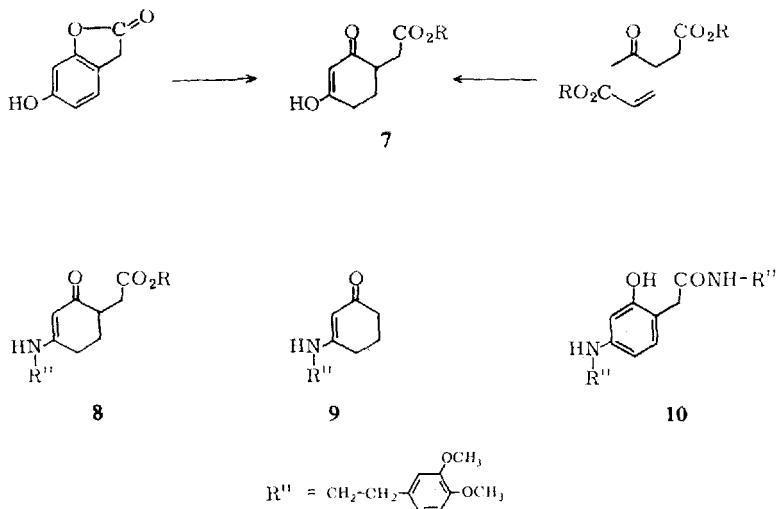
Ester und Säure 7 geben eine violette Eisen(III)-chlorid-Reaktion und haben das charakteristische UV-Spektrum der Dihydroresorcine mit einem intensiven Maximum bei 256 nm. Die Formulierung 7 entspricht der Eigenschaft der in 4-Stellung substituierten Dihydroresorcine, bevorzugt nach C-1 zu enolisieren<sup>8)</sup>.

<sup>6)</sup> F. *Wessely* und W. *Metlesics*, Mh. Chem. **85**, 652 (1954).

<sup>7)</sup> J. *Miller* und P. *de Benneville*, J. org. Chemistry **22**, 1268 (1957).

<sup>8)</sup> A. *Härtel*, Dipl.-Arb., Univ. Kiel 1959.

Beim Erhitzen des Esters **7** ( $R = C_2H_5$ ) mit 2 Äquivalenten Homoveratrylamin in Benzol scheidet sich eine kristalline Verbindung  $C_{20}H_{27}NO_5$  ab. Sie enthält nur einen Aminrest, besitzt noch die Estergruppe und ist durch einfache Wasserabspaltung entstanden. Da die Verbindung kein Lactam bildet, kommt ihr die Struktur **8** zu. Das UV-Spektrum hat ein Maximum bei 290 nm mit  $\epsilon = 29000$  und deckt sich völlig mit dem der Verbindung **9**, die wir zum Vergleich aus Dihydroresorcin und Homoveratrylamin dargestellt haben.



Das IR-Spektrum von **8** zeigt eine scharfe NH-Bande bei 3290/cm, eine Esterbande bei 1732/cm sowie die Carbonylgruppe und Doppelbindung des Ringes bei 1596 und 1570/cm. Die Banden der Carbonylgruppe und der Doppelbindung verschmelzen weitgehend mit einer breiten Hauptbande, die sich bis 1510/cm erstreckt und für vinyloge Amide typisch ist<sup>9)</sup>. Das IR-Spektrum von **9** ist entsprechend, nur fehlt die Esterbande. Sehr charakteristisch sind die NMR-Spektren<sup>10)</sup> von **8** und **9**; sie haben beide ein Singulett für ein Vinylproton bei 5.18 bzw. 5.20 ppm, ein Multiplett für 2 Protonen zentriert bei 3.29 bzw. 3.32 ppm für die Methylengruppe in  $\alpha$ -Stellung zum Stickstoff und ein breites Signal bei 5.1 bzw. 5.3 ppm für das NH-Proton. Durch Zugabe von Deuterotrifluoressigsäure verschwindet außer dem NH-Proton auch das Vinylproton, während das Multiplett der Methylengruppe neben dem quartären Stickstoff um ca. 0.3 ppm nach tieferem Feld verschoben wird<sup>11)</sup>.

Die Säure **7** ( $R = H$ ) wurde ebenfalls mit zwei Äquivalenten Homoveratrylamin in Benzol erhitzt. Als Reaktionsprodukt fällt nach chromatographischer Reinigung ein rotgefärbtes Harz an mit der Summenformel  $C_{28}H_{34}N_2O_6$ . Ein Enollactam liegt daher nicht vor, auch entsprechen die Eigenschaften nicht der naheliegenden Formulierung **10** mit aromatischem Ring, da sich die Verbindung weder in Alkali löst noch mit Diazoniumsalzen kuppelt; wir

<sup>9)</sup> Vgl. N. H. Cromwell, F. A. Miller, A. R. Johnson, R. L. Frank und D. H. Wallace, J. Amer. chem. Soc. **71**, 3337 (1949).

<sup>10)</sup> Varian A 60, gemessen in  $CDCl_3$ ; Angaben in  $\delta$  (ppm) für TMS = 0.

<sup>11)</sup> Vgl. G. O. Dudek und R. H. Holm, J. Amer. chem. Soc. **84**, 2691 (1962).



Zum genaueren Studium war es notwendig, die Vorstufe **5** in präparativem Maßstab zu gewinnen oder einen anderen Weg zu finden, um die angedeuteten Schwierigkeiten zu umgehen. Aufgrund der guten Erfahrungen, die wir früher mit ketalisierten  $\gamma$ -Ketoestern gemacht hatten<sup>17)</sup>, erschien es aussichtsreich, entsprechend vorzugehen.

Die partielle Ketalisierung gelingt beim Dihydroresorcin nur in mäßiger Ausbeute<sup>18)</sup>, beim Ester **11** ( $R = C_2H_5$ ) und dem Ketoenol-lacton **12** schlug sie fehl. Wir überführten deshalb den Ester **11** ( $R = C_2H_5$ ) in das ölige Vollketal **15** ( $R = C_2H_5$ ), aus dem durch Verseifung mit Alkali die kristalline Diketalsäure **15** ( $R = H$ ) in Ausbeuten von 60–80% erhalten wird. Bei der Ketalisierung ist es notwendig, die im experimentellen Teil angegebenen Versuchsbedingungen genau einzuhalten, da sonst die Ausbeute stark absinkt.

Der Ester **15** ( $R = C_2H_5$ ) reagiert mit Homoveratrylamin bei 5stündigem Erhitzen in Xylol nicht, dagegen gelingt die Darstellung des Diketalamids **16** mit der Säure **15** ( $R = H$ ) ohne weiteres.

Das früher dargestellte Monoketalamid **17** liefert bei der Destillation in Gegenwart katalytischer Mengen Säure direkt das *cis*-Lactam **2** unter Abspaltung von Äthylenglykol<sup>17)</sup>; der Ringschluß erfolgt auch mit verdünnten Mineralsäuren. Die so glatt verlaufende Reaktion ließ sich aber nicht auf das Diketalamid **16** übertragen. Aus ihm entstanden bei der Destillation mit Säurespuren nur dunkelgefärbte, in Chloroform schwer lösliche Harze. Ebenso unbefriedigend verliefen zahlreiche Versuche mit den üblichen Cyclisierungsmitteln; nur in einigen Fällen gelang es, geringe Mengen der Vorstufe **5** aus den schwarzbraunen Polymerisaten abzutrennen.

Die präparativen Schwierigkeiten wurden schließlich durch folgende Variante beseitigt. Erhitzt man **16** in absolutem Dimethylformamid mit 100proz. Ameisensäure auf 175°, so entsteht die Vorstufe **5** in einer Ausbeute von 70–80%. Der Reaktionsverlauf ist ungewöhnlich und wurde unseres Wissens bisher nicht beobachtet. Zum Mechanismus lassen sich keine Aussagen machen, doch könnte man aus der Tatsache, daß unter den stark sauren Bedingungen noch keine Cyclisierung zum Erythrinanring erfolgt, schließen, daß die Struktur **5** erst bei der Aufarbeitung endgültig entsteht.

Die Vorstufe **5** ist in reinem Zustand farblos, fällt aber meist in goldgelben Kristallen an. Die Farbe wird durch eine hartnäckig anhaftende Verunreinigung verursacht, die so geringfügig ist, daß sie weder den Schmelzpunkt noch das IR-Spektrum merklich verändert. Sehr charakteristisch ist das UV-Spektrum mit einem Maximum bei 303 nm und  $\epsilon = 16000$ ; entsprechende Maxima mit etwas niedrigerer Extinktion haben die analogen Verbindungen **12** und **13**<sup>14)</sup>. Im IR-Spektrum treten starke Banden bei 1710/cm für die Lactamgruppe und bei 1640 und 1605/cm für die konjugierte Carbonylgruppe und Doppelbindung auf. Das NMR-Spektrum zeigt 3 aromatische Protonen und ein stark verbreitertes Singulett mit 2 Protonen bei 3.23 ppm für die Methylengruppe des Fünfringes. Mit *Bradys* Reagenz bildet sich ein sehr schwer lösliches, schwarzrotes 2,4-Dinitro-phenylhydrazon.

Nachdem die Vorstufe **5** in ausreichender Menge zur Verfügung stand, konnten auch die besten Bedingungen für den Ringschluß ermittelt werden. Bei mehrstün-

<sup>17)</sup> A. Mondon, Chem. Ber. **92**, 1461 (1959).

<sup>18)</sup> M. W. Cronyn und J. E. Goodrich, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3331 (1952).

digem Erhitzen mit 85proz. Phosphorsäure auf 100° entsteht in guter Ausbeute eine isomere Verbindung mit höherem Schmelzpunkt. Sie ist farblos und zeigt ein UV-Spektrum, dessen Verlauf dem des gesättigten Lactams **2** entspricht. Im IR-Spektrum findet man im Carbonylbereich eine breite Doppelbande bei 1703/cm für CO-Keton und 1697/cm für CO-Lactam; im NMR-Spektrum treten im Aromatenbereich nur noch 2 Singulets bei 6.63 und 6.55 ppm für je 1 Proton auf. Mit *Bradys* Reagenz fällt jetzt ein goldgelbes 2,4-Dinitro-phenylhydrazon aus. Die Verbindung ist mit Sicherheit cyclisiert; ihr Ringgerüst ergibt sich aus der Reduktion nach *Wolff-Kishner*, die zum gesättigten *cis*-Lactam **2**<sup>2)</sup> führt. Damit ist die Struktur **6** bewiesen.

Es wurde schon eingangs gesagt, daß der Ringschluß von **5** zu **6** entgegen der Erwartung härtere Bedingungen erfordert. Eine überzeugende Erklärung können wir für diesen Befund nicht geben. Auch fehlt jeder Hinweis dafür, daß an der Cyclisierung das durch fortlaufende Konjugation stabilisierte Kation **18** beteiligt wäre; zwar färbt sich das Cyclisierungsgemisch olivgrün, doch tritt zu Ende der Reaktion keine Farbänderung auf.

Das Ketolactam **6** hat im Verlauf unserer synthetischen Arbeiten mehrfach eine wichtige Rolle bei Strukturermittlungen gespielt, einige Folgereaktionen sind daher schon beschrieben<sup>16b,19)</sup>. Zu erwähnen ist die fehlende Tendenz zur Enolisierung: so wurde nach mehrstündigem Erhitzen von **6** mit Acetanhydrid in Gegenwart von Toluolsulfonsäure nur Ausgangsmaterial zurückgewonnen. Anomal verläuft auch die Bromierung in Eisessig; zu Beginn der Reaktion ist ein Bromverbrauch nicht erkennbar, die Lösung färbt sich nur dunkler und ist zum Ende der Reaktion tief violett. Beim Aufarbeiten lassen sich aus dem schwarzen Polymerisat nur minimale Mengen Bromketolactam **19** abtrennen. Viel glatter verläuft die Umsetzung zu **19** mit *N*-Brom-succinimid in Benzol. Wie aus dem NMR-Spektrum ablesbar ist, tritt das Brom am C-Atom 2 axial ein. Der *Sawicki*-Test<sup>20)</sup> auf freie Methylengruppen in  $\alpha$ -Stellung zur Carbonylgruppe ist daher negativ. Unsere Versuche zur Darstellung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons durch Abspaltung von Bromwasserstoff blieben ohne Erfolg. Beim Erhitzen mit Kollidin wird das Brom offenbar reaktiv entfernt unter Rückbildung von **6**.

Zur Durchführung der Arbeit standen Mittel der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und des *Fonds der Chemischen Industrie* zur Verfügung, für die wir auch an dieser Stelle danken.

## Beschreibung der Versuche<sup>21)</sup>

*Dihydroresorcin-essigsäure*-(4) (**7**, R = H) und Äthylester (**7**, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)

a) 4.88 g *Lacton der 2,4-Dihydroxy-phenylessigsäure*<sup>6)</sup> und 2.70 g Natriumhydroxid werden in 200 ccm Wasser bei 32°/70 at 5 Stdn. mit Raney-Nickel hydriert. Nach Abzentrifugieren des Katalysators wird die alkalische Lösung angesäuert und dreimal mit 100 ccm Essigester ausgeschüttelt. Beim Einengen der Essigesterlösung scheiden sich 1.77 g Kristalle vom Schmp.

<sup>19)</sup> A. Mondon, H. J. Nestler, H. G. Vilhuber und M. Ehrhardt, Chem. Ber. **98**, 46 (1965).

<sup>20)</sup> E. Sawicki, J. Nol und T. W. Stanley, Mikrochim. Acta [Wien] **1960**, 286.

<sup>21)</sup> Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die Analysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium Kronach von Dr. A. Schoeller und I. Beetz ausgeführt.

138–140° ab (Ausb. 33%). Die reine Säure schmilzt bei 141°, sie ist nicht sehr beständig und verharzt bei längerer Aufbewahrung.

$C_8H_{10}O_4$  (170.2) Ber. C 56.46 H 5.92 Gef. C 56.40 H 6.10

UV<sup>22)</sup>:  $\lambda_{\max}$  256 (4.23).

b) Aus 2.3 g *Natrium* und 5.8 ccm absol. *Äthanol* wird in 50 ccm *Äther* eine Suspension von *Natriumäthylat* bereitet. In diese gibt man unter Eiskühlung und Rühren 14.4 g (0.1 Mol) *Laevulinsäure-äthylester* und anschließend 10.0 g (0.1 Mol) *Acrylsäure-äthylester*, gelöst in 25 ccm *Äther*; dabei bildet sich sofort ein gelber Niederschlag. Es wird 1 Stde. unter Kühlung und 15 Stdn. bei Raumtemp. gerührt, dann mit 100 ccm Wasser versetzt und nochmals 1 Stde. kräftig gerührt. Man säuert die wäbr.-alkalische Phase an, nimmt das abgeschiedene Harz in Benzol auf, zieht die Benzolschicht erneut mit 2*n* NaOH aus und wiederholt die Umfällung noch dreimal. Das Produkt ist dann ein hellgefärbtes Harz, das in Methanol eine violette Eisen(III)-chlorid-Reaktion zeigt; Ausb. 10.6 g (53%).

Aus 5.0 g Harz wird bei 80–100°/10<sup>-4</sup> Torr ein Sublimat erhalten, das nach Umkristallisieren aus Essigester bei 84–85° schmilzt; die Ausb. an *Ester 7* (R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) beträgt 0.6 g entsprechend 6%.

$C_{10}H_{14}O_4$  (198.2) Ber. C 60.59 H 7.12 Gef. C 60.72 H 7.11

UV:  $\lambda_{\max}$  256 (4.10).

*Verseifung*: 200 mg *Ester 7* (R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) werden mit 10 ccm 0.1*n* NaOH bei Raumtemp. 12 Stdn. aufbewahrt. Man säuert an, schüttelt mit Essigester aus und erhält nach Einengen 165 mg rohe *Säure*, die aus Wasser oder Essigester umkristallisiert wird, Schmp. 141° (Ausb. 95%). Die unter a) und b) gewonnenen Säuren sind identisch; sie geben in Wasser oder Methanol eine violette Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

*4-Homoveratrylamino-cyclohexen-(3)-on-(2)-essigsäure-(1)-äthylester* (8): 235 mg (1.19 mMol) *Ester 7* (R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) und 43 mg (2.38 mMol) *Homoveratrylamin* werden in 25 ccm Benzol 5 Stdn. am Wasserabscheider unter Stickstoff erhitzt. Aus der eingengten Lösung scheiden sich Kristalle ab, die aus Benzol/Petroläther einmal umkristallisiert werden, Schmp. 134–135° (Ausb. 325 mg).

$C_{20}H_{27}NO_5$  (361.4) Ber. C 66.46 H 7.53 N 3.88 Gef. C 66.38 H 7.36 N 4.06

UV:  $\lambda_{\max}$  226 (3.91) und 290 (4.46).

IR<sup>23)</sup>: 3290 (NH), 1732 (CO-Ester), 1596 (CO, konj.), 1570 (C=C, konj.) und intensivste Bande 1560–1510/cm (vinyloges Amid).

NMR<sup>10)</sup>:  $H_{\text{Aromat}}$  6.69–6.73 (3H, m),  $H_{\text{Olefin}}$  5.18 (1H, s), NH 5.1 (1H, breit), N–CH<sub>2</sub> 3.29 (2H, m) und Ar–CH<sub>2</sub> 2.89 (2H, m). Zugabe von einem Tropfen CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D:  $H_{\text{Olefin}}$  und NH verschwindet,  $^{\oplus}N$ –CH<sub>2</sub> 3.62 (2H, m).

*3-Homoveratrylamino-cyclohexen-(2)-on-(1)* (9): 1.12 g (0.01 Mol) *Dihydroresorcin* und 3.62 g (0.02 Mol) *Homoveratrylamin* werden in 50 ccm Benzol 10 Stdn. am Wasserabscheider unter Stickstoff erhitzt. Man entfernt das Lösungsmittel und destilliert bei 250°/0.1 Torr; aus dem in wenig Benzol gelösten Destillat scheiden sich nach 24 Stdn. Kristalle vom Schmp. 119° ab (Ausb. 0.86 g).

$C_{16}H_{21}NO_3$  (275.3) Ber. C 69.79 H 7.69 N 5.09 Gef. C 69.91 H 7.63 N 5.16

<sup>22)</sup> Alle UV-Spektren sind in Methanol mit dem Spektrophotometer RPK 20 A der Fa. C. Zeiss gemessen; Angaben für  $\lambda_{\max}/\lambda_{\min}$  in nm (log  $\epsilon$ ).

<sup>23)</sup> Die IR-Spektren wurden als KBr-Preßlinge mit dem Gitterspektrophotometer 421 (Wellenzahl) oder Infracord Modell 137 (Wellenlänge) der Fa. Perkin-Elmer gemessen. Bei den mit dem Infracord-Gerät gemessenen Spektren sind die in Klammern angegebenen Wellenzahlen aus Umrechnungstabellen entnommen. In der Genauigkeit entsprechen sie den Wellenlängen-Angaben.

UV:  $\lambda_{\max}$  226 (3.93) und 290 (4.51).

IR: 3260 (NH), 3080 (NH, dimer), 1600 (CO, konj.), 1570 (C=C, konj.) und 1560–1505/cm (vinyloges Amid).

NMR:  $H_{\text{Aromat}}$  6.69–6.72 (3H, m), NH 5.30 (1H, breit),  $H_{\text{Olefin}}$  5.20 (1H, s), N–CH<sub>2</sub> 3.32 (2H, m) und Ar–CH<sub>2</sub> 2.89 (2H, m). Zugabe von einem Tropfen CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D: es verschwindet NH und  $H_{\text{Olefin}}$ ,  $^{\oplus}\text{N}$ –CH<sub>2</sub> 3.62 (2H, m).

*Umsetzung der Säure 7* (R = H) mit *Homoveratrylamin*: 0.34 g (2 mMol) der *Säure 7* (R = H) und 0.72 g (4 mMol) *Homoveratrylamin* werden in 2 ccm Wasser und 50 ccm Benzol 20 Stdn. am Wasserabscheider unter Stickstoff erhitzt. Es ist dann eine klare Lösung entstanden, die mit *n* HCl, gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen wird. Der Benzolrückstand ist ein orangefarbenes Harz (0.65 g), das in Benzol an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nach Brockmann chromatographiert wird. Man eluiert unter Zusatz von 0.5% Methanol und erhält wiederum ein hellrotes Harz, das nach Erwärmen auf 60°/10 Torr analysiert wird.

C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> · 1/2 C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (533.6) Ber. C 69.77 H 6.99 N 5.25 Gef. C 69.83 H 6.98 N 5.34

Das Harz reagiert schwach basisch, löst sich nicht in verd. Alkali und liefert einen positiven Test auf sekundäres Amin mit Fluoresceinchlorid<sup>24</sup>.

UV:  $\lambda_{\max}$  230 (4.39) und 280 (4.04), abfallend zu einem Plateau von 340–410 (3.54).

IR: 3.0  $\mu$  (3333/cm) (NH), 5.95 (1681/cm) und 6.95  $\mu$  (1439/cm) (Amid I- und II-Bande).

*Cyclohexandion-(1.3)-essigsäure-(2)-äthylester-bis-äthylenacetal (15, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)*: Eine Mischung von 19.8 g (0.1 Mol) *Dihydroresorcin-essigsäure-(2)-äthylester (11)*<sup>13</sup>, 24.8 g (0.4 Mol) *Äthylenglykol*, 1.0 g *p-Toluolsulfonsäure* und 150 ccm absol. Benzol wird 5 Stdn. unter Rühren am Wasserabscheider erhitzt; die Badtemp. soll 130° nicht überschreiten. Nach Erkalten wird mit je 100 ccm 2proz. Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen und die wäbr. Phase viermal mit je 50 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden getrocknet und abgedampft; man erhält 27 g eines gelblichen Öls, das als Rohprodukt weiter verarbeitet wird (Ausb. 95%).

Zur Analyse wird zweimal destilliert: Sdp.<sub>0.01</sub> 125°, farbloses Öl,  $n_D^{20}$  1.4840.

C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub> (286.3) Ber. C 58.73 H 7.75 Gef. C 58.79 H 7.63

IR (Film): 5.77  $\mu$  (1733/cm) (CO-Ester), 8.75 (1143/cm), 9.30 (1075/cm) und 9.72  $\mu$  (1029/cm) (Cycloketal).

*Cyclohexandion-(1.3)-essigsäure-(2)-bis-äthylenacetal (15, R = H)*: Man verseift 25.0 g Rohprodukt **15** (R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) mit einer Lösung von 5.4 g NaOH in 65 ccm Wasser und 65 ccm Methanol bei Raumtemp. innerhalb 12 Stdn.; die alkalische Lösung wird mit 100 ccm Äther ausgeschüttelt und mit 100 ccm Chloroform unterschichtet. Unter Rühren und Kühlen mit Eis/Kochsalzgemisch säuert man mit eiskalter 5*n* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> bis pH 2 an, trennt die Chloroformschicht ab und schüttelt noch zweimal mit je 50 ccm Chloroform aus. Nach Abdampfen des Chloroforms wird der Rückstand mit Äther zur Kristallisation gebracht; man erhält 14 g Rohprodukt vom Schmp. 117–140° (Ausb. 62%).

Zur Analyse kristallisiert man zweimal aus Benzol und trocknet die Kristalle 1 Stde. i. Hochvak. bei 90°, Schmp. 146°.

C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub> · 3/4 H<sub>2</sub>O (271.8) Ber. C 53.07 H 7.24 Gef. C 53.03 H 7.31

Bei Verseifung des destillierten Ketalesters **15** (R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) steigt die Ausb. auf 80%.

IR: 3520 und 3390 (Kristallwasser), 3200–2300 und 1700 (CO<sub>2</sub>H), 1132, 1082 und 1020/cm (Cycloketal).

NMR: H<sub>2</sub>O und CO<sub>2</sub>H 7.8 (ca. 2H, breit, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), Cycloketal 4.04 und 3.99 (8H, s), COCH<sub>2</sub>CH 2.89–2.35 (3H, A<sub>2</sub>B-System) und 3 mal CH<sub>2</sub>-Ring 2.1–1.3 (6H, m).

<sup>24</sup>) F. Feigl, Spot Tests, S. 197, Elsevier Publ. Comp., Amsterdam 1954.



*N*-[ $\beta$ -(3,4-Dimethoxy-phenyl)-äthyl]-cyclohexandion-(1,3)-essigsäure-(2)-amid-bis-äthyl-acetal (**16**): Eine Mischung von 8.0 g (0.032 Mol) der Säure **15** (R = H) und 5.0 g (0.042 Mol) Homoveratrylamin in 50 ccm Xylol wird 9 Stdn. am Wasserabscheider erhitzt. Die Lösung wird zur vollständigen Kristallabscheidung im Eisschrank aufbewahrt. Man kristallisiert einmal aus 300 ccm Essigester um, Schmp. 163°; Ausb. 8.5 g (67%).

C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>7</sub> (421.5) Ber. C 62.69 H 7.41 N 3.32 Gef. C 62.62 H 7.31 N 3.48

IR: 3295 (NH), 1640 und 1590 (Amid I- und II-Bande), 1138, 1069 und 1020/cm (Cycloketal).

NMR: H<sub>Aromat</sub> 6.79 (3H, s), NH 6.0 (1H, m), Cycloketal und OCH<sub>3</sub> 3.97, 3.93 und 3.89 (14H), N-CH<sub>2</sub> 3.5 (2H, m), Ar-CH<sub>2</sub> 2.8 (2H, m), COCH<sub>2</sub>CH 2.68–2.18 (3H, m) und 3 mal CH<sub>2</sub>-Ring 2.0–1.25 (6H, m).

2,4-Dioxo-1-[ $\beta$ -(3,4-dimethoxy-phenyl)-äthyl]-2,3,4,5,6,7-hexahydro-indol (**5**): 17.0 g **16** werden in einer Mischung aus 30 ccm 100proz. Ameisensäure und 100 ccm absol. Dimethylformamid bei 175° Badtemp. 1.5 Stdn. erhitzt. Man dampft i. Vak. ab, nimmt den Rückstand in 100 ccm Chloroform auf und wäscht mit je 50 ccm 2*n* HCl, 2proz. Natriumcarbonatlösung und Wasser. Nach üblicher Aufarbeitung wird der Rückstand in 20 ccm Äthanol gelöst und die Lösung über Nacht im Eisschrank aufbewahrt. Es fallen 9.7 g goldgelbe Kristalle vom Schmp. 120° aus (Ausb. 76%). Zur Analyse wird zweimal aus Benzol/Petroläther umkristallisiert, Schmp. 123°.

C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> (315.4) Ber. C 68.55 H 6.71 N 4.44 Gef. C 68.56 H 6.76 N 4.55

UV:  $\lambda_{\max}$  230 (4.14) und 303 (4.21);  $\lambda_{\min}$  255 (3.23).

IR: 1710 (CO-Lactam), 1638 (CO-Keton, konj.) und 1605 (C=C, konj. und Aromat) und 1515/cm (Aromat).

NMR: H<sub>Aromat</sub> 6.83–6.55 (3H, m), OCH<sub>3</sub> 3.88 (6H, s), N-CH<sub>2</sub> 3.62 (2H, t, *J* = 7 Hz), CH<sub>2</sub>-Fünfring 3.25 (2H, verbr. s), Ar-CH<sub>2</sub> 2.86 (2H, t, *J* = 7 Hz) und 3 mal CH<sub>2</sub>-Sechsring 2.5–1.7 (6H, m).

Im *Sawicki*-Test<sup>20)</sup> zeigt die Verbindung schnell eine Grünfärbung.

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Schwarzrote Kristalle vom Schmp. 234°, unlöslich in den üblichen Lösungsmitteln.

Mikrohydrierung: 12 mg Substanz nehmen in Methanol mit Platin innerhalb 50 Min. 2 Moläquiv. Wasserstoff auf.

15,16-Dimethoxy-cis-erythrinan-dion-(1,8) (**6**): 9.7 g **5** werden mit 25 ccm 85proz. Phosphorsäure 3 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Der olivgrüne Sirup wird nach Erkalten mit ca. 250 ccm 2*n* Natriumcarbonat auf pH 6 eingestellt und zweimal mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Isolierung des Rohproduktes löst man dieses in 20 ccm Äthanol und läßt im Eisschrank kristallisieren. Es scheiden sich 7.6 g blaßgelbe grobe Kristalle vom Schmp. 156–157° ab (Ausb. 78%). Zur Analyse wird einmal aus Äthanol umkristallisiert, Schmp. 157°.

C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> (315.4) Ber. C 68.55 H 6.71 N 4.44 Gef. C 68.61 H 6.80 N 4.62

UV:  $\lambda_{\max}$  211 (4.22) und 284 (3.62);  $\lambda_{\min}$  255 (3.0).

IR: 1703 (CO-Keton) und 1697/cm (CO-Lactam).

NMR: H<sub>Aromat</sub> 6.63 und 6.55 (je 1H, s), 10 $\beta$ -H 4.15 (1H, m), OCH<sub>3</sub> 3.87 (6H, s), anschließend Multipletts von 3.58–2.4 (8H) und 2.4–1.7 (4H).

Im *Sawicki*-Test zeigt die Verbindung sofort eine tiefe Violett-färbung.

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Gelbe Kristalle vom Schmp. 242°.

*Wolff-Kishner-Reduktion:* 82 mg **6** werden in einer Lösung von 0.45 g *KOH* in 2 ccm *Diäthylenglykol* unter Zusatz von 0.8 g *Hydrazinhydrat* 2 Stdn. auf 150° erhitzt. Man arbeitet wie üblich auf und destilliert das Rohprodukt bei 180° (Badtemp.)/0.05 Torr. Das Destillat ist ein farbloses Harz, das beim Anreiben mit Äther kristallisiert und nach Umkristallisieren aus Äther/Pentan bei 118° schmilzt. Die Verbindung ist nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit **2**<sup>2)</sup> identisch.

*15.16-Dimethoxy-2β-brom-cis-erythrinan-dion-(1.8) (19):* 1.76 g **6** werden mit 1.0 g *N-Bromsuccinimid* und 20 mg *Dibenzoylperoxid* in 20 ccm absol. Benzol 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Man dampft das Benzol ab, löst den Rückstand in Chloroform und wäscht mit *n HCl*, gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser. Nach der Aufarbeitung wird das Rohprodukt in 60 ccm Essigester unter Erhitzen gelöst und die Lösung bis zur beginnenden Kristallisation eingeengt. Man isoliert insgesamt 1.34 g rotviolette Kristalle vom Schmp. 180° (Ausb. 61%). Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Essigester ist die Verbindung farblos und schmilzt bei 190°.

$C_{18}H_{20}BrNO_4$  (394.3) Ber. C 54.83 H 5.11 Br 20.27 N 3.66  
Gef. C 55.20 H 5.11 Br 19.93 N 3.56

UV:  $\lambda_{max}$  211 (4.31) und 288 (3.59);  $\lambda_{min}$  255 (3.04).

IR: 1718 (CO-Keton) und 1685/cm (CO-Lactam).

NMR: 14-H 6.79 (1H, s), 17-H 6.58 (1H, s), CHBr 4.66 (1H, m), 10β-H 4.18 (1H, m), OCH<sub>3</sub> 3.90 und 3.88 (je 3H, s), anschließend Multipletts bis 2.0 (10H).

Im *Sawicki*-Test zeigt die Verbindung keine Farbreaktion.

*Spaltung mit Kollidin:* 0.76 g **19** werden mit 5 ccm *Kollidin* 1.5 Stdn. auf 170° erhitzt. Nach Erkalten wird mit Benzol versetzt und das abgeschiedene Kollidin-hydrobromid abgesaugt (0.33 g, 83%). Man wäscht das Benzolfiltrat mit 2*n HCl*, gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser. Nach der Aufarbeitung wird der Rückstand bei 190–210° (Badtemp.)/0.02 Torr destilliert. Die Hauptmenge ist nicht destillierbar. Das Destillat liefert aus Äthanol 108 mg Kristalle vom Schmp. 157°, identisch mit **6**.

[456/69]