

Albert Mondon und Harro Witt

Synthetische Arbeiten in der Reihe der aromatischen Erythrina-Alkaloide, XIV¹⁾

Übertragung der Glyoxylester-Synthese auf Dihydroresorcin²⁾

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Kiel

(Eingegangen am 15. Dezember 1969)

Aus dem Monocycloketal **7** des Dihydroresorcins wird auf dem Weg der Glyoxylestersynthese die Cyclisierungsvorstufe **10** gewonnen. Sie hydrolysiert unter der Einwirkung von verdünnter Phosphorsäure zu dem partiell hydrierten Ketoisatin-Derivat **14a**, das durch Konjugation stabilisiert und nicht cyclisierbar ist. Mit kristalliner Phosphorsäure entsteht aus **10** ein violettes Kation, das durch Ringschluß nach *Pictet-Spengler* zu einem Gemisch stereoisomerer Spiroisochinoline **22** abreagiert. Nach Auftrennung in zwei Racemate wird durch NMR-Analyse die sterische Zuordnung zur *cis*- und *trans*-Reihe entsprechend den Formulierungen **22A** und **22B** ermittelt.

Syntheses of Aromatic Erythrina-Alkaloids, XIV¹⁾

Application of the Glyoxylester Synthesis to Dihydroresorcinol²⁾

The monocycloketal **7** of dihydroresorcinol yields, via glyoxylester synthesis, the condensation product **10**. On treatment with dilute phosphoric acid, **10** hydrolyses to give the partially hydrogenated ketoisatin derivative **14a** which is stabilised by conjugation and cannot be cyclised. In the presence of crystalline phosphoric acid **10** forms a violet cation, *Pictet-Spengler* cyclisation of which leads to a mixture of stereoisomeric spiroisochinolines (**22**). From the mixture two racemates are isolated, the n.m.r. analysis of which permits the assignment of the *cis*- and *trans*-configurations according to the formulae **22A** and **22B**.

In der vorstehenden Mitteilung wurde die Brauchbarkeit der Dihydroresorcine-essigsäuren zum Aufbau von Cyclisierungsvorstufen der Erythrinreihe untersucht. Nur das am C-Atom 2 substituierte Derivat **1** ist geeignet und läßt sich zu einer Vorstufe **2** umsetzen, die mit Phosphorsäure den Ring zum Erythrinanderivat **3** schließt. Dagegen reagiert das am C-Atom 4 substituierte Derivat **4a** nicht in der gewünschten Weise, da es mit Homoveratrylamin nur das vinyloge Amid **5** bildet. Auch die Verwendung der Säure **4b** führte nicht zur gesuchten Vorstufe **6**.

Wir faßten deshalb den Plan, das Monocycloketal **7** des Dihydroresorcins mit Oxalester zu dem verkappten Triketoester **8** zu kondensieren, um aus diesem nach dem Verfahren der Glyoxylestersynthese^{3,4)} die Vorstufe **9** zu gewinnen. Von ihr konnte man erwarten, daß sie mit Säuren zum Erythrinanderivat cyclisierbar wäre.

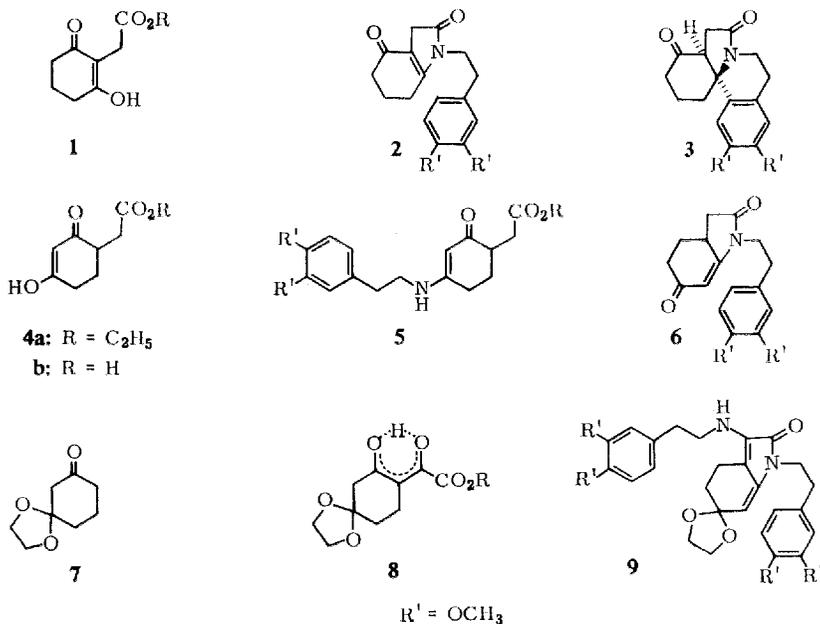
¹⁾ XIII. Mitteil.: A. Mondon und K. Böttcher, Chem. Ber. 103, 1512 (1970), vorstehend.

²⁾ H. Witt, Dissertat., Univ. Kiel 1964.

³⁾ A. Mondon, Liebigs Ann. Chem. 628, 123 (1959).

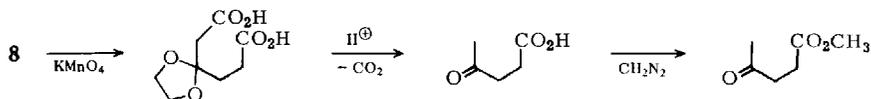
⁴⁾ A. Mondon, K. F. Hansen, Kl. Boehme, H. P. Faro, H. J. Nestler, H. G. Vilhuber und Kl. Böttcher, Chem. Ber. 103, 615 (1970).

Die geplante Synthese ließ sich weitgehend verwirklichen, führte jedoch zum Schluß in eine andere Richtung.



Das Ausgangsmaterial **7** haben zuerst *Cronyn* und *Goodrich*⁵⁾ in einer Ausbeute von 30% erhalten. Nach neueren Arbeiten⁶⁾ läßt sich die Ausbeute steigern, wir erreichten 45%. Da das Monocycloäthylenketal sowohl in verdünnter Säure wie in verdünntem Alkali sehr hydrolyseempfindlich ist⁵⁾, mußte die Kondensation mit Oxalester unter schonenden Bedingungen durchgeführt werden. Die von *Boehme*⁷⁾ für das Monocycloketal des Cyclohexandions-(1.4) ausgearbeitete Vorschrift bewährte sich auch hier. Das in fast quantitativer Ausbeute anfallende rohe Kondensationsprodukt läßt sich nur unter großen Verlusten im Vakuum destillieren. Sein IR-Spektrum, das sich von dem des Destillats praktisch nicht unterscheidet, zeigt die typischen Banden des Cyclohexanonglyoxylesters mit zusätzlichen Banden der Cycloketalgruppe. Das Rohprodukt und sein Destillat geben eine weinrote Färbung mit Eisen(III)-chlorid.

Die Struktur **8** für das Kondensationsprodukt wird durch den oxydativen Abbau mit Kaliumpermanganat bestätigt. Nach Hydrolyse mit verdünnter Säure und Methylierung der sauren Spaltprodukte mit Diazomethan wird Laevulinsäure-methylester in einer Ausbeute von 63% gefunden. Seine Bildung entspricht folgendem Abbauschema:



5) *M. W. Cronyn* und *J. E. Goodrich*, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 3331 (1952).

6) *M. P. Mertes*, *J. org. Chemistry* **26**, 5236 (1961), und *B. Eistert*, *F. Haupter* und *K. Schenk*, *Liebigs Ann. Chem.* **655**, 55 (1963).

7) *Kl. Boehme*, *Dissertat.*, Univ. Kiel 1961; vgl. l. c. 4).

Eine Kondensation des Oxalesters zwischen Keto- und Cycloketalgruppe von **7** hätte zu α -Keto-adipinsäure- oder Glutarsäure-dimethylester führen müssen; keine dieser beiden Verbindungen konnte nachgewiesen werden. Wie erwartet erfolgt die Kondensation selektiv in der 4-Stellung von **7**.

Der rohe Glyoxylester **8** wird direkt zur weiteren Kondensation mit Homoveratrylamin eingesetzt und mit zwei Äquivalenten der Base in Benzol am Wasserabscheider unter Stickstoff erhitzt. Die Umsetzung führt zu einem roten Harz, aus dem sich eine einheitliche Verbindung der Zusammensetzung $C_{28}H_{32}N_2O_6$ abtrennen läßt; sie kristallisiert aus Methanol in tiefgelben Nadeln vom Schmp. 131° und zeigt keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion mehr. Die Ausbeute beträgt nur ca. 20%, da die Bildung polymerer Produkte stark in den Vordergrund tritt. Nach der Elementaranalyse sowie den chemischen und physikalischen Eigenschaften hat das kristalline Produkt die Struktur **10**. Die Cycloketalgruppe geht schon während der Reaktion oder bei der Aufarbeitung verloren und kann nachträglich nicht wieder eingeführt werden; die Synthese der Vorstufe **9** war daher nicht möglich.

Das UV-Spektrum von **10** hat ein intensives Maximum bei 315 nm, das von einem langwelligen Maximum bei 417 und dem Veratrylchromophor bei 284 nm flankiert wird. Das IR-Spektrum zeigt eine scharfe NH-Bande bei 3347 und drei etwa gleich starke Banden bei 1708, 1635 und 1593/cm, die erste ist der Lactamgruppe, die beiden anderen der Carbonylgruppe des Sechsrings und den Doppelbindungen zuzuordnen. Das NMR-Spektrum⁸⁾ stützt die angenommene Struktur durch Signale für sechs aromatische Protonen, die als Dreiergruppe bei 6.78, 6.75 und 6.69 erscheinen, gefolgt von einem Singulett bei 5.6 ppm für ein Vinylproton und einem unscharfen Triplett bei 4.82 ppm für das NH-Proton. Die Resonanz der Methoxygruppen bei 3.83 ppm geht in einen Bereich unprofilierter Signale über.

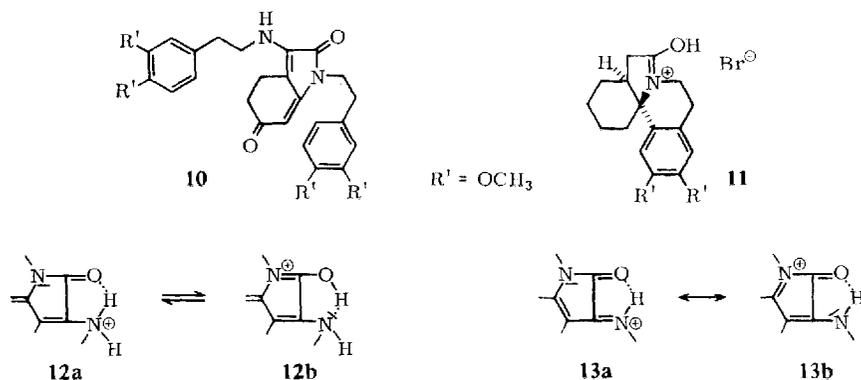
Bei der katalytischen Hydrierung mit Platin nimmt die Vorstufe **10** in Methanol und schneller in Eisessig 3 Mol Wasserstoff auf. Nach dem Dünnschichtchromatogramm resultiert ein Gemisch stereoisomerer Produkte, da gleichzeitig vier Chiralitätszentren entstehen. Ein durch Chromatographieren angereichertes Hauptprodukt kristallisiert nicht. In seinem IR-Spektrum sind die starken Banden des Ausgangsmaterials bei 6.13 und 6.28 μ (1635 und 1593/cm) verschwunden, dafür tritt bei 2.8 μ eine starke OH-Bande auf; die nach etwas längeren Wellen verschobene Lactambande bei 5.9 μ bleibt bestehen.

Der oxydative Abbau mit Kaliumpermanganat liefert Bishomoveratryloxamid als stabilstes Spaltstück. Diese Verbindung entstand auch bei einem Dehydrierungsversuch mit Chloranil in relativ hoher Ausbeute. Ein Ozonabbau führte zu Bernsteinsäure.

Die Vorstufe **10** liefert ein 2.4-Dinitro-phenylhydrazon mit einem sehr langwelligen UV-Maximum bei 430 nm. Ein nachdrückliches Argument zugunsten der Struktur **10** ist die Halochromie in stark saurer Lösung, die für alle Glyoxylestervorstufen charakteristisch ist⁴⁾. Im vorliegenden Fall treten zwei Chromophore in Abhängigkeit von der Säurestärke auf. Der erste, in einer Lösung gleicher Gewichtsteile von kristallisierter Phosphorsäure und absolutem Methanol, ist orange und über längere

⁸⁾ Angaben in δ (ppm).

Zeit beständig. Sein UV-Spektrum zeigt Maxima bei 324 und 436 nm mit einer Schulter bei 550 nm. Der zweite Chromophor entsteht in 89proz. Phosphorsäure, er ist tief violett und wenig beständig, so daß nur sein langwelliges Maximum bei 550 nm sicher erfaßt werden kann. Der orangerote Chromophor wird dem tautomeren Gleichgewicht der Kationen **12a** und **b** zugeschrieben; ein **12b** entsprechendes Salz **11** haben wir kristallin dargestellt; in seinem IR-Spektrum tritt eine OH-Bande anstelle der Lactambande auf. Der violette Chromophor wird durch das mesomeriestabilisierte Kation **13a** \leftrightarrow **b** beschrieben; auf die nahe Verwandtschaft mit dem Chromophor des Bis-nor-hexahydrocurarins⁹⁾ wurde schon hingewiesen⁴⁾. In beiden Verbindungen liegt das mesomere System $=C-\bar{N}-C=C-C=N^{\oplus} \longleftrightarrow =C-N^{\oplus}=C-C=C-N^{\ominus}$ vor.



Versuche zum Ringschluß der Vorstufe **10**

Zum Ringschluß der Glyoxylestervorstufen hat sich eine Mischung gleicher Teile 85proz. Phosphorsäure, Methanol und Wasser bewährt^{3,4)}. Unter diesen Bedingungen liefert die Vorstufe **10** eine neue Verbindung in cremefarbenen Nadeln vom Schmp. 201°. Sie hat die Zusammensetzung $C_{18}H_{19}NO_5$, ist in verdünntem Alkali löslich und zeigt eine grüne Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

Im UV-Spektrum tritt ein intensives Maximum bei 310 und ein schwächeres bei 422 nm auf; durch Zugabe von *n* NaOH verändert sich die Lage der Maxima nicht.

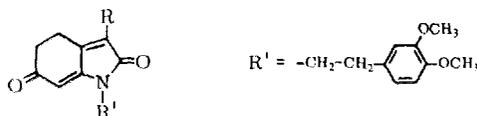
Aus den genannten Daten geht hervor, daß die Verbindung nicht cyclisiert sein kann und lediglich einen Aminrest abgespalten hat. Die Struktur **14a** für das Hydrolyseprodukt wird durch das IR-Spektrum gestützt; es zeigt eine OH-Bande bei 3210/cm, die Lactambande bei 1703/cm sowie die Banden für das konjugierte System des Ketons und der Doppelbindungen bei 1650 und 1620/cm. Das NMR-Spektrum schließt die Cyclisierung gleichfalls aus, da noch drei aromatische Protonen und das Vinylproton anwesend sind. Die Verbindung löst sich in Methanol mit sattgelber Farbe, die beim Erhitzen nach Rot umschlägt und beim Erkalten wieder abbläßt.

Das durch katalytische Hydrierung von **14a** dargestellte Hexahydroprodukt **15** mit vier chiralen C-Atomen ist sicher nicht einheitlich und kristallisiert daher auch

⁹⁾ J. Nagyváry, W. Arnold, W. von Philipsborn, H. Schmid und P. Karrer, Tetrahedron [London] **14**, 138 (1961).

nicht; sein IR-Spektrum entspricht dem des Hexahydroprodukts von **10**. Zur Charakterisierung von **14a** wurde noch das Enolacetat **14b** bereitet. Das Derivat ist kristallin, zeigt keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion mehr und hat im IR-Spektrum anstelle der OH-Bande eine Esterbande bei 1776/cm; gleichzeitig wird die Lactambande nach Aufhebung der intramolekularen H-Brücke nach 1730/cm verschoben. Im UV-Spektrum ist das langwellige Maximum von **14a** verschwunden und es erscheint das Hauptmaximum jetzt bei 285 mit einer Schulter bei 330 nm. Die neuen Chromophore sind in der Tab. 1 zusammengestellt.

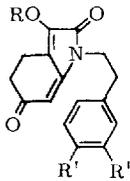
Tab. 1. UV-Spektren der Vorstufen **10**, **14a** und **14b** in Methanol



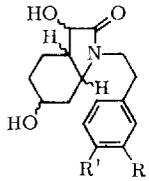
	R	λ_{max} nm	log ϵ
10	-NHR ¹	227	4,30
		284	4,00
		315	4,12
		417	3,80
14a	-OH	228	4,15
		289 Sch	4,04
		310	4,22
		422	3,58
14b	-OAc	230	3,96
		285	4,35
		330 Sch	3,66

Die mit **9** isomere Vorstufe **16** wurde unter den oben genannten Bedingungen zum Dioxindol isomerisiert und in alkalischer Lösung nach Luftzutritt zum Isatinderivat **17** oxydiert⁴⁾. Diese Isomerisierung tritt bei der durch Konjugation stabilisierten Vorstufe **14a** nicht ein. Andererseits blieben aber auch alle Cyclisierungsversuche ohne Erfolg und lieferten nur Polymere. Die Protonierung von **14a** zu einem cyclisierungsfähigen Kation ist offenbar so erschwert, daß das Reaktionsgeschehen ganz von der Hydrolyse des Lactamrings zum Ketoamid beherrscht wird. Reduziert man die Vorstufe **14a** mit Lithium-tris-tert.-butyloxy-aluminiumhydrid, so entsteht ein gelbes, empfindliches Öl, vermutlich **18**. Da Reinigungsoperationen zu weitgehender Zersetzung führen, wird das Rohprodukt direkt mit 85proz. Phosphorsäure erhitzt. Es werden mehrere Stoffe gebildet, darunter in geringer Ausbeute eine Verbindung C₁₈H₁₇NO₄ in orangefarbenen Kristallen vom Schmp. 142°. Es liegt *N*-Homoveratrylisatin (**19**) vor, das durch Wasserabspaltung, Isomerisierung und Oxydation entstanden ist. Zur Charakterisierung wurde das Chinoxalinderivat dargestellt.

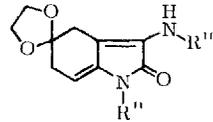
Nach den vorangehenden Erfahrungen war es notwendig, die Hydrolyse bei der Cyclisierung der Vorstufe **10** nach Möglichkeit auszuschalten. Mit Polyphosphorsäure



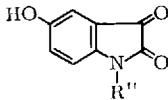
14a: R = H
b: R = Ac



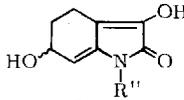
15



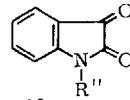
16



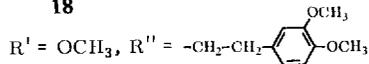
17



18



19



wird dieser Zweck nicht erreicht, dagegen erzielen wir optimale Ausbeuten bei innigem Vermischen der Substanz mit kristallisierter Phosphorsäure und Aufbewahren der Mischung bei Raumtemperatur unter Stickstoff. Das Ende der Reaktion ist leicht am Farbumschlag von Violett nach Hellbraun erkennbar. Beim Aufarbeiten findet man nur eine kleine Menge Bishomoveratryloxamid außer dem Hauptprodukt C₂₈H₃₂N₂O₆, das in guter Ausbeute aus Methanol in farblosen Nadeln vom Schmp. 110° kristallisiert. Das Massenspektrum bestätigt die Summenformel durch den Molekülpeak M⁺ 492. Im Dünnschichtchromatogramm an Al₂O₃ ist mit Benzol oder Chloroform als Laufmittel nur ein Fleck nach Einwirkung von Joddampf sichtbar.

Die Kristalle enthalten noch Kristallmethanol, das im Vakuum nur unvollständig abgegeben wird; bis 200°/0.01 Torr ist die Substanz nicht destillierbar oder sublimierbar und verharzt weitgehend. Die Verbindung ist eine Base und löst sich glatt in 2*n* Mineralsäuren, in Wasser und verdünntem Alkali ist sie unlöslich. Sie liefert kein Pikrat, aber leicht ein kristallisiertes Hydrochlorid; die Eisen(III)-chlorid-Reaktion ist negativ.

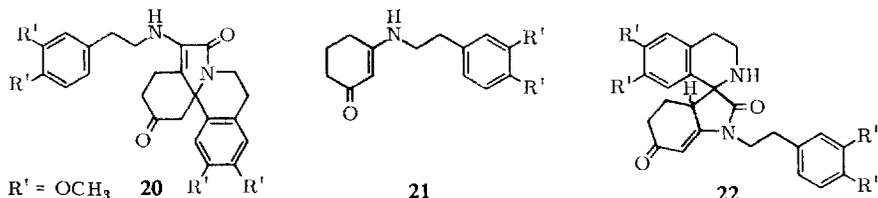
Die mit der Vorstufe **10** isomere Base zeigt ein anderes UV-Spektrum mit einem intensiven Maximum bei 275 und einem schwächeren bei 231 nm. Auch das IR-Spektrum hat ein anderes Aussehen, da die Lactambande bei 5.77 μ (1733/cm) und die Bande bei 6.05 μ (1653/cm) nur noch mittlere Intensität haben.

Wäre ein Ringschluß im Sinne der geplanten Erythrinansynthese erfolgt, so müßte die Verbindung **20** vorliegen. Mit dieser Struktur stehen aber die spektroskopischen und chemischen Eigenschaften nicht in Einklang. Vor allem ist die Verbindung bei längerem Erhitzen in 2*n* HCl völlig beständig und kann daher keinen enaminiert gebundenen Aminrest haben. Mit *Bradys* Reagenz fällt sofort ein leuchtend rotes Derivat aus mit λ_{max} 395 nm.

Die Addition von Brom in Chloroform erfolgt sehr langsam. Ebenso verläuft die katalytische Hydrierung mit Platin in Eisessig schleppend unter Aufnahme von knapp 2 Mol Wasserstoff. Der Befund spricht für einen Ringschluß, da das Ausgangsmaterial unter diesen Bedingungen schnell 3 Mol Wasserstoff aufnimmt.

Einen Einblick in die Struktur liefert ein oxydativer Abbau mit Kaliumpermanganat, bei dem Veratrumssäure, *m*-Hemipinsäure und *m*-Hemipinimid gefaßt wurden. Ein Veratrylrest ist demnach am Ringschluß beteiligt, der andere ist frei. Die Bildung von *m*-Hemipinimid ist beim Permanganatabbau von Isochinolin-Alkaloiden bekannt, u.a. auch bei Erythrina-Alkaloiden¹⁰. Sehr aufschlußreich verlief eine Alkalihydrolyse zu Homoveratrylamin und einer kristallinen Verbindung vom Schmp. 118°; letztere wurde als das vinyloge Amid **21**¹¹ erkannt.

Aus diesem Ergebnis war mit Sicherheit zu entnehmen, daß ein Ringschluß nach *Pictet-Spengler* am enaminiert gebundenen Homoveratrylaminrest eintritt unter Bildung des Spiroisochinolin-Derivates **22**.



Der Nachweis von sekundärem Amin nach *Feigl*¹¹⁾ ist positiv, doch gelang es nicht, ein kristallines *N*-Tosylat oder -Mesylat zu gewinnen. Mit der Struktur **22** sind auch die oben genannten Daten der UV- und IR-Spektren vereinbar. Der *N*-acylierte Chromophor $O=C-C=C-N-C=O$ von **22** mit λ_{max} 275 nm ist im Vergleich mit dem basischen Chromophor $O=C-C=C-NH$ von **21** mit λ_{max} 290 nm wie zu erwarten nach kürzeren Wellen verschoben. Auch im IR-Spektrum führt der Spiraringschluß zur schon erwähnten Intensitätsverminderung der Schwingungen für die Lactamgruppe und die konjugierte Doppelbindung.

Die Auswertung des NMR-Spektrums von **22** führte dann zu einem überraschenden Befund: auf zwei Signale bei 6.78 und 6.63 ppm für 3 : 1 aromatische Protonen folgen zwei weitere bei 6.33 und 6.13 ppm, deren Integration jeweils nur einem halben Proton entspricht, ein breiteres Signal mit Feinaufspaltung bei 5.7 ppm ist einem Vinylproton zuzuordnen. Da bei der großen Differenz der δ -Werte für die beiden Signale bei 6.33 und 6.13 ppm das Vorliegen eines Dubletts auszuschließen war, mußte in dem bisher als einheitlich angesehenen Cyclisierungsprodukt **22** ein Gemisch von Isomeren mit sehr ähnlichen Eigenschaften vorliegen. Der Befund überraschte insofern als wir vom Erythrinan-Ringschluß wußten, daß er ohne Ausnahme streng stereospezifisch zu *cis*-Erythrinanen führt.

Nach Aufdeckung des Sachverhaltes gelang dann auch die chromatographische Auftrennung des Cyclisierungsproduktes **22** an Florisil zu den stereoisomeren Racematen **22A** und **22B** etwa im Verhältnis 1 : 1. Sie kristallisieren beide mit 1 Mol Kristallmethanol und schmelzen dann bei 113 und 116°, die Mischung gleicher Teile schmilzt wieder bei 110°. Durch azeotrope Destillation in Benzol gewinnt man die methanolfreien Racemate **A** und **B**, deren Schmelzpunkte bei 136 und 135° liegen.

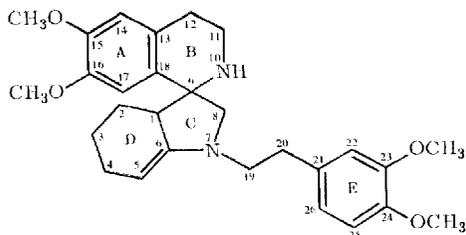
Die UV-Spektren der Racemate sind fast deckungsgleich, während die IR-Spektren im langwelligen Gebiet ab 7 μ charakteristische Unterschiede aufweisen. Am interes-

¹⁰⁾ V. Deulofeu, Chem. Ber. **85**, 620 (1952).

¹¹⁾ F. Feigl, Spot-Tests, Vol. II, S. 189, Org. Appl., Elsevier Publ. Comp., Amsterdam 1954.

santesten ist der Vergleich der NMR-Spektren. Die Werte für die chemische Verschiebung der aromatischen und olefinischen Protonen sowie die der Methoxylgruppen sind in Tab. 2 zusammengestellt.

Tab. 2. NMR-Spektren¹²⁾ der Racemate **22A** und **22B**, des Thioketals **23B** und des Dihydroderivates **24B**



	14-H	17-H	22-H, 25-H, 26-H	5-H	4 OCH ₃
Racemat 22A	6.62 (s)	6.33 (s)	6.79 (s)	5.70 (d) <i>J</i> = 2 Hz	3.87 (9H) 3.78 (3H)
Racemat 22B	6.63 (s)	6.13 (s)	6.82 (s, br.)	5.74 (d) <i>J</i> = 2 Hz	3.88 } (9H) 3.84 } 3.68 (3H)
Thioketal 23B	6.58 (s)	6.30 (s)	6.80 (s)	5.29 (d) <i>J</i> = 2 Hz	3.88 } (9H) 3.83 } 3.74 (3H)
Dihydro-Derivat 24B	6.68 (s)	6.52 (s)	6.79 (s)	5.29 (d) <i>J</i> = 2 Hz	3.85 (9H) 3.71 (3H)

In der Vorstufe **10** erscheint das Vinylproton als scharfes Singulett, sein Auftreten im Cyclisierungsprodukt als Dublett mit *J* = 2 Hz durch Aufspaltung mit dem Methinproton 1-H ist ein direkter Beweis für den *Pictet-Spengler*-Ringschluß bzw. die Struktur **22**.

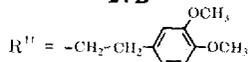
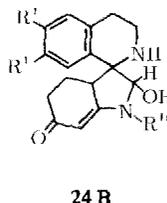
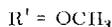
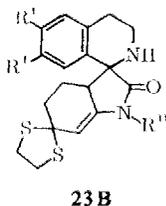
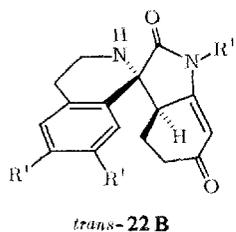
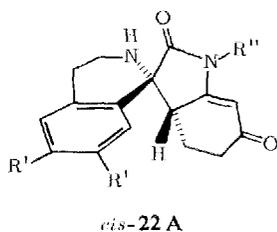
Charakteristisch für beide Racemate ist die Verschiebung des aromatischen Protons 17-H nach ungewöhnlich hohem Feld. Eine diamagnetische Abschirmung durch Annäherung des aromatischen Ringes E läßt sich zwar am Dreiding-Modell konstruieren, erscheint jedoch bei der freien Beweglichkeit der Seitenkette und den bei derart ungünstigen Konformationen stark wirksam werdenden Abstoßungskräften unrealistisch. Wir möchten eher annehmen, daß für diesen Effekt das elektronenreiche konjugierte System der Ringe C und D oder die diamagnetische Abschirmung der Lactamgruppe allein verantwortlich ist. Im Modell ist das Proton 17-H zur Ebene des spirocyclischen Fünfrings parallel ausgerichtet. Beim *cis*-Racemat steht das Methinproton 1-H auf der gleichen Seite wie der aromatische Ring A, während der Ring D etwas weggewendet ist; im *trans*-Racemat liegen die Verhältnisse umgekehrt. Wenn unsere Annahme zutreffend ist, müßte im Racemat A die *cis*-Form, im Racemat B die *trans*-Form vorliegen.

¹²⁾ Bei 60 MHz gemessen in CDCl₃, in δ (ppm) für TMS = 0 als innerer Standard.

Unsere Vorstellungen werden durch folgende Experimente gestützt. Durch Reduktion des Racematgemisches mit Lithium-tris-tert.-butyloxy-aluminiumhydrid wird ein kristallines Dihydroprodukt $C_{28}H_{34}N_2O_6$ gebildet, das, wie wir feststellten, nur aus dem Racemat **B** entsteht. Im UV-Spektrum ist die Verschiebung des Maximums nach längeren Wellen bis 285 nm signifikant, der Chromophor ist wieder dem der Verbindung **21** sehr ähnlich. Im IR-Spektrum sind die Banden bei 5.7μ ($1754/cm$) und 6.0μ ($1667/cm$) verschwunden, an ihre Stelle tritt eine sehr starke und breite Bande bei 6.35μ ($1575/cm$), außerdem erscheint bei 3.1μ ($3226/cm$) eine breite OH-Bande.

Um zu einer sicheren Zuordnung der IR-Banden im 6μ -Bereich zu gelangen, haben wir aus dem Racematgemisch **22** das Thioketal **23B** dargestellt. Die kristalline Verbindung ist kein Gemisch, wie das NMR-Spektrum in Tab. 2 zeigt, doch ist in diesem Fall nicht bewiesen, aus welchem Racemat die Verbindung hervorgeht. Für unsere Vermutung, daß es ebenfalls das Racemat **B** ist, sprechen das gute Kristallisationsvermögen und das ähnliche Aufspaltungsschema der Methoxygruppen des NMR-Spektrums. Im IR-Spektrum von **23B** fehlt die stärkste Bande bei 6.1μ ($1639/cm$), während die beiden schwächeren bei 5.8μ ($1724/cm$) und 6.0μ ($1667/cm$) erhalten bleiben. Auch das UV-Spektrum ist stark verändert und zeigt einen kontinuierlichen Anstieg von 300 bis 230 nm mit wenig ausgeprägten Schultern bei 275 und 248 nm.

Da im obigen Dihydroprodukt gemäß den Spektren noch das Strukturelement $O=C-C=C-N$ vorliegt, während die Lactamgruppe verschwindet, muß die Verbindung die Struktur **24B** haben.



Wider Erwarten wird nicht die konjugierte Carbonylgruppe sondern die Lactamgruppe zur Carbinolaminstufe reduziert; als potentieller Aminoaldehyd reduziert die Verbindung ammoniakalische Silberlösung sofort. Das NMR-Spektrum von **24B** (vgl. Tab. 2) ist sehr aufschlußreich. Im Vergleich mit dem Racemat **22B** wandert das 17-Proton um ca. 0.4 ppm nach niederem Feld, umgekehrt wird das Vinylproton um

0.45 ppm nach höherem Feld verschoben und erreicht damit fast die Lage des Vinylprotons in **21**. Bei **23B** ist der Effekt für 17-H geringer, während 5-H ebenfalls bis 5.29 ppm nach höherem Feld verschoben ist.

Die vorstehenden Beobachtungen bestätigen unsere Interpretation der diamagnetischen Abschirmung. Gleichzeitig erfährt die Zuordnung der Racemate zur *cis*- und *trans*-Reihe entsprechend den Stereoformeln **22A** und **22B** eine weitere Stütze.

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

Beschreibung der Versuche¹³⁾

Cyclohexandion-(1.3)-glyoxylsäure-(4)-äthylester-1-äthylenacetal (8): Zu einer stark gerührten, eisgekühlten Suspension von 10.0 g (0.416 Mol) Natriumhydrid in 400 ccm absol. Benzol unter Stickstoff werden 5 ccm einer Mischung von 62.2 g (0.418 Mol) Dihydroresorcin-monoäthylenacetal (**7**)^{5,6)} und 61.2 g (0.418 Mol) Oxalsäure-diäthylester in 200 ccm absol. Benzol gegeben. Man startet die Reaktion mit 0.3 ccm absol. Äthanol und tropft dann die Hauptmenge der Mischung möglichst schnell zu, wobei die Temp. keinesfalls 10° übersteigen darf. Wenn alles Natriumhydrid verbraucht ist, wird die Reaktionsmischung in einem Guß in eine mit Kochsalz gesättigte, eiskalte verd. Lösung von 11.5 ccm Schwefelsäure (98.08proz.) in Wasser eingegossen⁴⁾. Man trennt die Schichten, äthert die wäßr. Phase möglichst schnell dreimal aus und wäscht die organischen Phasen einmal mit gesätt. Kochsalzlösung. Nach Trocknen und Abdampfen bleiben 108 g (98%) eines tiefgelben Öls zurück, das direkt weiter verarbeitet wird.

IR (Film): 5.75 μ (1739/cm) (CO-Ester), 6.25 (1600/cm) (CO-Keton-Chelat), 9.4 (1064/cm) und 10.55 μ (949/cm) (Cycloketal).

Oxydativer Abbau mit Kaliumpermanganat: Zu einer gerührten Mischung von 2.0 g Rohester **8**, 20 ccm Wasser und 0.25 g Kaliumcarbonat wird eine 4proz. Kaliumpermanganat-Lösung langsam zugetropf, bis der violette Farbton bestehen bleibt. Man saugt vom Mangandioxid ab und schüttelt das alkalische Filtrat mit Äther aus. Anschließend wird die alkalische Lösung angesäuert, mit Kochsalz gesättigt und im Perforator 40 Stdn. mit Äther extrahiert. Der saure Rückstand der Extraktion (1.53 g) wird mit Diazomethan methyliert und bei 80–90°/10 Torr destilliert; Ausb. 0.64 g öliges Destillat.

Das Öl liefert ein 2,4-Dinitro-phenylhydrazon vom Schmp. 140°, das nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit dem entsprechenden Derivat des Laevulinsäure-methylesters identisch ist.

3-Homoveratrylamino-2,6-dioxo-1-homoveratryl-2,4,5,6-tetrahydro-indol (10): 72.0 g (0.282 Mol) des rohen Glyoxylesters **8** und 100.0 g (0.554 Mol) Homoveratrylamin werden in 500 ccm Benzol 5 Stdn. unter Stickstoff am Wasserabscheider erhitzt. Nach Erkalten werden 33 g Bishomoveratryloxamid abgesaugt; beim Ausschütteln des Filtrats mit 2*n* HCl scheidet sich ein zähes, in Benzol und Wasser unlösliches rotes Harz ab. Die grün fluoreszierende Benzollösung wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet und abgedampft. Den Rückstand nimmt man in heißem Methanol auf und kristallisiert das abgeschiedene Rohprodukt noch zweimal aus Methanol: gelbe Nadeln vom Schmp. 131°, Ausb. 26.8 g (19.3%).

C₂₈H₃₂N₂O₆ (492.6) Ber. C 68.27 H 6.55 N 5.69 Gef. C 67.67 H 6.43 N 5.95

¹³⁾ Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die Analysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium Kronach von I. Beetz ausgeführt. Zur Messung der UV- und IR-Spektren vgl. I. c. ¹⁾.

UV: λ_{\max} 227 (4.30), 284 (4.00), 315 (4.12) und 417 (3.80); λ_{\min} 252 (3.44), 291 (3.95) und 365 (3.48).

IR: 3347 (NH), 1708 (CO-Lactam), 1635 und 1593/cm (C=O und C=C konj.).

NMR¹²⁾: H_{Aromat} 6.78, 6.75 und 6.69 (6H), H_{Olefin} 5.6 (1H, s), NH 4.82 (1H, t breit), OCH_3 3.83 (12H, s), Multipletts 3.9–3.2 (4H) und 3.2–2.2 (8H).

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Mit *Bradys* Reagenz entsteht eine blutrote Lösung, aus der nur spärlich ein dunkelgefärbtes Kristallit ausfällt. Nach chromatographischer Reinigung an Al_2O_3 schmilzt das Derivat bei 197°.

UV: λ_{\max} 430 (4.48), 275 (4.19) und 230 (4.61).

Katalytische Hydrierung: 12.2 mg **10** werden in 5 ccm Eisessig mit Platin hydriert. Die *Wasserstoff*-Aufnahme beträgt nach 45 Min. 1 Mol, nach 140 Min. 2 Mol und nach 330 Min. 3 Mol.

Das Hydrierungsprodukt (aus 314 mg Substanz) wird an Al_2O_3 nach Brockmann mit Benzol/2% Methanol und anschließend an Florisil mit Benzol/1–5% Methanol chromatographiert. Die mit 5% Methanol eluierten Fraktionen erscheinen nach dem Dünnschichtchromatogramm (DC) einheitlich; sie hinterlassen nach Abdampfen ein farbloses, nicht kristallisierendes Öl.

IR (Film): 2.8 μ (3571/cm) (breit, OH, NH) und 5.9 μ (1695/cm) (CO-Lactam).

Acetylierung: Das vorstehende, chromatographisch gereinigte Hydrierungsprodukt wird mit Acetanhydrid/Pyridin bei Raumtemp. 3 Tage aufbewahrt. Nach Aufarbeitung erhält man wiederum ein nicht kristallisierendes Öl.

IR (Film): 5.75 μ (1739/cm) (CO-Ester), 5.9 (1695/cm) (CO-Lactam) und 6.1 μ (1639/cm) ($NCOCH_3$).

Ozonspaltung: In die gelbe Lösung von 657 mg der Vorstufe **10** in 40 ccm Methylenechlorid wird bei –70° bis zur Entfärbung *Ozon* eingeleitet. Man versetzt mit Wasser, entfernt das Methylenechlorid i. Vak., gibt 1 ccm *Wasserstoffperoxid* (30proz.) hinzu und läßt 12 Stdn. stehen. Der Abdampfrückstand wird bei 0.02 Torr langsam auf 100° erhitzt, dabei erhält man ein Sublimat (74 mg), das nach erneuter Sublimation bei 184° schmilzt. Die Verbindung ist nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit *Bernsteinsäure* identisch.

Oxydation mit Kaliumpermanganat: 432 mg der Vorstufe **10** werden in 15 ccm Aceton gelöst; unter Rühren wird solange eine gesätt. Lösung von *Kaliumpermanganat* in Aceton zugetropft, bis die violette Farbe bestehen bleibt. Man filtriert, dampft das Filtrat ab und kristallisiert den Rückstand zweimal aus Methanol: farblose Nadeln vom Schmp. 170°, nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum identisch mit *Bishomoveratryloxamid*.

Dehydrierungsversuch mit Chloranil: 547 mg der Vorstufe **10** werden mit 270 mg *Chloranil* in 30 ccm Xylol 12 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man filtriert von schwarzen Ausscheidungen ab und kristallisiert den Abdampfrückstand des Filtrats aus Methanol: farblose Nadeln vom Schmp. 170°, identisch mit *Bishomoveratryloxamid*, Ausb. 205 mg (44%).

3-Hydroxy-2,6-dioxo-1-homoveratryl-2,4,5,6-tetrahydro-indol (14a): 4.32 g der Vorstufe **10** werden in einer Mischung von je 15 ccm 85proz. *Phosphorsäure*, *Methanol* und *Wasser* 3 Stdn. auf 100° erhitzt. Die anfangs rote Lösung entfärbt sich und wird nach Erkalten mit 100 ccm Wasser verdünnt. Man schüttelt mehrmals mit Chloroform aus, trocknet über Natriumsulfat und dampft ab. Der Rückstand wird mit wenig heißem Methanol behandelt, dabei kristallisieren 725 mg *Bishomoveratryloxamid* aus. Aus dem eingeengten Filtrat scheiden sich erneut Kristalle ab, die nach Umkristallisieren aus Wasser oder Methanol

cremefarbene Nadeln vom Schmp. 200—201° liefern; Ausb. 1.98 g (78%). Die Lösung der Kristalle in Wasser oder Methanol zeigt eine grüne Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

$C_{18}H_{19}NO_5$ (329.3) Ber. C 65.64 H 5.82 N 4.25 Gef. C 65.78 H 5.82 N 4.30

UV: λ_{\max} 310 (4.22), 422 (3.58) und Sch. bei 289 (4.04); λ_{\min} 249 (3.24) und 370 (3.24).

IR: 3210 (OH, breit), 1703 (CO-Lactam), 1650 und 1620/cm (C=O und C=C konj.).

NMR: Enol 7.75 (1H, breit, austauschbar mit D_2O), H_{Aromat} 6.8—6.7 (3H, m), H_{Olefin} 5.8 (1H, s), OCH_3 3.89 (6H, s), darunter ein Multiplett von ca. 4.0—3.65 (2H) und Multiplett 3.1—2.5 (6H).

Mikrohydrierung: 8.7 mg Substanz nehmen in Methanol mit Platin 1.85 ccm *Wasserstoff* auf (ber. 1.91 ccm für 3 Mol); die anfangs gelbe Lösung ist nach beendeter H_2 -Aufnahme farblos.

IR (Film): 2.9 μ (3448/cm) (OH, breit) und 6.0 μ (1667/cm) (CO-Lactam).

Acetat (14b): 100 mg **14a** werden mit 3 ccm *Acetanhydrid* und 2 Tropfen Pyridin 12 Stdn. bei Raumtemp. aufbewahrt. Nach Abdampfen i. Vak. kristallisiert der Rückstand aus Äther, Schmp. 118°. Die Eisen(III)-chlorid-Reaktion ist negativ.

$C_{20}H_{21}NO_6$ (371.4) Ber. C 64.68 H 5.70 N 3.77 Gef. C 64.55 H 5.87 N 3.95

UV: λ_{\max} 230 (3.96), 285 (4.35) und Sch. 330 (3.66); λ_{\min} 247 (3.36).

IR: 5.70 μ (1754/cm) (CO-Ester), 5.85 (1709/cm) (CO-Lactam), 6.1 (1639/cm) und 6.25 μ (1600/cm) (C=O und C=C konj.).

N-Homoveratryl-isatin (19): 2.9 g der Vorstufe **14a** werden in 25 ccm Tetrahydrofuran unter Rühren und Eiskühlung mit 50 ccm einer 0.5 m Lösung von *Lithium-tris-tert.-butyloxy-aluminiumhydrid* in Tetrahydrofuran versetzt. Man rührt 12 Stdn. bei Raumtemp., dampft das Lösungsmittel ab und versetzt das zurückbleibende Öl unter Eiskühlung mit Methanol und dampft abermals ab. Das gelbe Öl wird mit 50 ccm 85proz. *Phosphorsäure* 1 Stde. auf 100° erhitzt. Man gießt auf Eis, schüttelt mit Chloroform aus und arbeitet wie üblich auf. Der harzige Rückstand wird durch Chromatographieren an Al_2O_3 nach Brockmann und Eluieren mit Chloroform/1—3% Methanol in Fraktionen zerlegt. Eine Fraktion liefert nach Abdampfen und Umkristallisieren aus Methanol orangefarbene, sechseckige Platten vom Schmp. 142°.

$C_{18}H_{17}NO_4$ (311.3) Ber. C 69.44 H 5.50 N 4.50 Gef. C 69.33 H 5.58 N 4.58

UV: λ_{\max} 245 (4.19), 280 (3.56), 296 (3.32) und 422 (2.49); λ_{\min} 264 (3.49) und 350 (2.41).

Chinoxalinderivat: Gelbe Kristalle vom Schmp. 148° aus Äthanol.

UV: λ_{\max} 272 (4.56), 350 (4.15) und 404 (3.51).

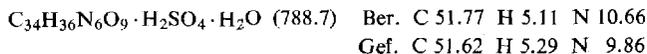
Spiro-[6.7-dimethoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin-1.3'-(2'.6'-dioxo-1'-homoveratryl-2'.3'.3'a.4'.5'.6'-hexahydro-indol)] (22): Man verreibt 5.1 g der Vorstufe **10** in einer Reibschale innig mit 55 g kristallisierter *Phosphorsäure* und bewahrt den dunkelvioletten Sirup unter Stickstoff 24 Stdn. auf. Die dann hellbraun gefärbte Mischung wird in 200 ccm Wasser gelöst, das sich abscheidende Bishomoveratryloxamid abfiltriert, die saure Lösung mit Natriumcarbonat neutralisiert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Abdampfrückstand kristallisiert aus Methanol in Nadeln vom Schmp. 110°; Ausb. 3.8 g (75%). Zur Analyse wird an Al_2O_3 nach Brockmann chromatographiert (Benzol/1% Methanol) und wieder aus Methanol umkristallisiert. Die i. Hochvak. über Phosphorpentoxid getrocknete Substanz hält einen Teil Kristallmethanol hartnäckig fest. Das DC an Al_2O_3 mit Benzol oder Chloroform als Laufmittel zeigt mit Joddampf nur einen Fleck.

$C_{28}H_{32}N_2O_6 \cdot 3/4 CH_3OH$ (516.6) Ber. C 66.86 H 6.84 N 5.43 Gef. C 67.05 H 6.98 N 5.44

Massenspektrum: M^+ 492 (47%).

Hydrochlorid: Aus einer Benzollösung fallen beim Einleiten von HCl-Gas farblose Kristalle vom Schmp. 160°.

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Eine Lösung von 233 mg Substanz in 10 ccm Methanol wird mit 5.3 ccm *Bradys* Reagenz gemischt. Nach einer Stde. werden 220 mg leuchtend rote Kristalle abgesaugt, die nach Waschen mit Methanol und Äther und Trocknen i. Vak. bei 160–163° schmelzen. Beim Umkristallisieren oder Chromatographieren verändert sich die Substanz.



Der Nachweis von Schwefel nach *Lassaigne* ist positiv.

UV: λ_{max} 395 (4.44).

Mikrohydrierung: 11.2 mg Substanz nehmen in Eisessig mit Platin innerhalb 6 Stdn. 0.99 ccm *Wasserstoff* auf (ber. 1.1 ccm für 2 Mol).

Oxydativer Abbau mit Kaliumpermanganat: In eine wäßr. Suspension von 2.88 g **22** wird bei 50° unter kräftigem Rühren und Einleiten von CO₂ 13.3 g gepulv. *Kaliumpermanganat* innerhalb von 7 Stdn. eingetragen. Man löst das Mangandioxid durch Einleiten von SO₂, filtriert einen farblosen Rückstand ab und schüttelt das Filtrat mit Äther und Chloroform aus. Es werden 878 mg eines sauren Rückstands isoliert, der mit *Diazomethan* methyliert wird. Durch Chromatographieren an Al₂O₃ (Woelm-neutral) und Eluieren mit Chloroform/1–3% Methanol erhält man drei Fraktionen:

1. ölige Fraktion, nach Destillation bei 12 Torr kristallin, Schmp. 58°. Die Verseifung liefert eine Säure vom Schmp. 176°, nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum identisch mit *Veratrumsäure*;

2. ölige Fraktion, nach Verseifung und Umsetzung mit *Methylamin* i. Vak. sublimierbar. Aus Benzol umkristallisiert: Schmp. 257°, identisch mit *N-Methyl-m-hemipinimid* (Lit.-Schmp. 258°);

3. durch Sublimation des Rückstands i. Vak. bei 150° erhält man Kristalle vom Schmp. 322°. Die Verbindung ist auch in der abfiltrierten farblosen Fällung (s.o.) enthalten, aus der sie durch Auskochen mit Essigester abgetrennt wird. Die Verbindung ist in verd. Alkali löslich und identisch mit *m-Hemipinimid* nach Vergleich mit authent. Material.

Alkalische Hydrolyse: 118 mg der Verbindung **22** werden mit 5 g *Kaliumhydroxid* in 20 ccm *Methanol* 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdampfen des Methanols wird der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Aufarbeitung wird i. Vak. bei 0.01 Torr fraktioniert: bei 90° (Badtemp.) geht ein dünnflüss. Öl über, das durch sein IR-Spektrum und Pikrat als *Homoveratrylamin* identifiziert wird; bei 180° (Badtemp.) folgt ein kristallin erstarrendes Destillat, Schmp. 118°, nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit **21**¹⁾ identisch.

NMR-Spektrum von 22: 6.78 (3H), 6.63 (1H), 6.33 und 6.13 (je 1/2 H), 5.7 (1 H), 4.02 (1H) und 3.87, 3.77 und 3.66 (12H). Das Auftreten halber Protonen weist auf ein Isomerenmisch hin.

Trennung der Isomeren 22A und 22B: Das DC von **22** an Kieselgel mit Chloroform und 5% Methanol als Laufmittel zeigt mit Joddampf zwei sich überlagernde Flecken.

600 mg Gemisch **22** werden an einer Säule (∅ 1.75 cm) mit 35 g Florisil chromatographiert. Bis zur Fraktion 30 (jeweils 50 ccm) wird mit reinem Chloroform, danach mit einem Zusatz von 2% Methanol eluiert:

Fraktion 1–12 kein Rückstand,

Fraktion 13–24 228 mg Racemat **22A**, Schmp. 113° (aus Methanol),

Fraktion 25–30 59 mg Gemisch,

Fraktion 31–37 272 mg Racemat **22B**, Schmp. 116° (aus Methanol).

$C_{28}H_{32}N_2O_6 \cdot CH_3OH$ (524.6) Ber. C 66.39 H 6.92 N 5.34

22A: Gef. C 65.89 H 6.80 N 5.40

22B: Gef. C 66.63 H 6.95 N 5.23

IR: **22A** 1734 (CO-Lactam), 1658 (C=C konj.) und 1615/cm (C=O konj.). **22B** 1730 (CO-Lactam), 1654 (C=C konj.) und 1620/cm (C=O konj.).

UV: **22A** λ_{\max} 210 (4.50), 229 (4.32) und 277 (4.53). **22B** λ_{\max} 210 (4.53), 230 (4.32) und 274 (4.50).

NMR: vgl. Tab. 2.

Die methanolfreien Racemate werden durch azeotrope Destillation mit Benzol gewonnen; **22B** kristallisiert direkt aus der eingeengten Benzollösung; Schmp. 135°; **22A** wird nach Abdampfen des Benzols aus Äther kristallisiert; Schmp. 136°.

Spiro-[6.7-dimethoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin-1.3'-(2'.6'-dioxo-1'-homoveratryl-2'.3'.-3'a.4'.5'.6'-hexahydro-indol-6'-äthylenmercaptopal)] (**23B**): Nach einer Vorschrift von Fieser¹⁴⁾ werden 800 mg **22** in 1 ccm Äthandithiol-(1.2) nach Zusatz von 0,5 ccm Bortrifluoridätherat 1.5 Stdn. geschüttelt. Man versetzt mit wenig Methanol und reichlich Chloroform und schüttelt mit *n* KOH mehrmals aus. Der Rückstand der Chloroformlösung wird längere Zeit i. Vak. auf 140° gehalten, dann wieder in Chloroform gelöst und über wenig Al_2O_3 filtriert. Das so erhaltene Rohprodukt liefert aus Essigester/Äther ein uneinheitliches Kristallinat vom Schmp. 153–163° (123 mg), das an Florisil (Chloroform/2% Methanol) chromatographiert wird. Das gereinigte Produkt ist nach dem DC an Kieselgel einheitlich und schmilzt bei 172°.

$C_{30}H_{36}N_2O_5S_2$ (568.7) Ber. C 63.35 H 6.38 N 4.93 Gef. C 62.91 H 6.45 N 4.91

UV: λ_{\max} 210 (4.53), 231 (4.36) mit Sch. bei 248 (4.23) und 275 (4.00).

IR: 2.9 μ (3448/cm) (NH), 5.8 (1724/cm) m (C=C–N–C=O) und 6.0 μ (1667/cm) s (CO-Lactam).

NMR: vgl. Tab. 2.

Spiro-[6.7-dimethoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin-1.3'-(2'-hydroxy-6'-oxo-1'-homoveratryl-2'.3'.3'a.4'.5'.6'-hexahydro-indol)] (**24B**): 2.92 g **22** in Tetrahydrofuran werden unter Rühren mit 15 ccm einer 0.5 *m* Lithium-tris-tert.-butyloxy-aluminiumhydrid-Lösung in Tetrahydrofuran versetzt. Nach 5 Stdn. dampft man das Lösungsmittel ab, zersetzt den Rückstand mit Eiswasser und löst den schleimigen Niederschlag mit 5 *n* HCl. Es wird erschöpfend mit Chloroform ausgeschüttelt und der Rückstand der Chloroformlösung in 50 ccm siedendem Essigester gelöst. Die beim Erkalten ausfallenden Kristalle (1.37 g, 47%) werden aus Methanol umkristallisiert, Schmp. 196°.

$C_{28}H_{34}N_2O_6$ (494.6) Ber. C 67.99 H 6.93 N 5.66 Gef. C 67.76 H 6.98 N 5.80

Die kristalline Verbindung entsteht ebenfalls aus dem Racemat **22B**; sie gibt keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion, reduziert ammoniakalische Silberlösung bei gelindem Erwärmen sofort und entfärbt eine Bromlösung in Chloroform schnell.

UV: λ_{\max} 231 (4.18) und 285 (4.38).

IR: 3340 (NH), 3130 (OH, breit), breite Doppelbande mit 1515, 1560 und Sch. 1610/cm (vinyloges Amid).

NMR: vgl. Tab. 2.

¹⁴⁾ L. F. Fieser, J. Amer. chem. Soc. 76, 1945 (1954).