

Albert Mondon

Synthetische Arbeiten in der Reihe der aromatischen Erythrina-Alkaloide, XVIII¹⁾

Zur Existenz von *trans*-Erythrinanen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Kiel

(Eingegangen am 22. September 1970)

Bei der *Wolff-Kishner*-Reduktion des 6 α -Brom-ketolactams **2** entsteht neben anderen Produkten auch das 6 β -Hydroxy-erythrinanon-(8) **8**, der erste Vertreter der *trans*-Erythrinan-Reihe.

Syntheses of Aromatic Erythrina-Alkaloids, XVIII¹⁾

Concerning the Existence of *trans*-Erythrinanes

Wolff-Kishner reduction of the 6 α -bromo-ketolactam **2** affords, among other products, the 6 β -hydroxyerythrinane-8-one **8**. This is the first compound of the *trans*-erythrinane series.

Vor 10 Jahren bewiesen wir in der ersten Veröffentlichung zur Stereochemie der Erythrinane²⁾ die *cis*-Verknüpfung der Ringe A/B im Hexahydro-apoerysodin-methyläther und in allen durch Cyclisierung gewonnenen synthetischen Erythrinanen. Am Schluß der Mitteilung heißt es: „*trans*-Erythrinane sind nach unseren Erfahrungen schwer zugänglich; wir sind damit beschäftigt, die Eigenschaften dieser Verbindungen näher kennen zu lernen“. Rückschauend war diese Ankündigung mehr als gewagt, stützte sie sich doch nur auf eine einzige experimentelle Beobachtung und Vermutung. Erst Jahre später gelang es, die Existenz der *trans*-Erythrinane nachzuweisen und brauchbare Verfahren zu ihrer Darstellung zu entwickeln. In der vorliegenden und den folgenden Veröffentlichungen soll über diese Arbeiten berichtet werden.

Das Zitat bezieht sich auf ein vor langer Zeit durchgeführtes Experiment, das noch nicht beschrieben ist³⁾, dessen Ergebnis aber die Entwicklung der Erythrinanchemie wesentlich beeinflusst hat. Als Ausgangsmaterial diente das durch Bromierung des Enollactams **1**⁴⁾ leicht zugängliche Brom-ketolactam **2**, dessen Zugehörigkeit zur *cis*-Reihe mit α -ständigem Brom später bewiesen wurde⁵⁾.

1) Als XVII. Mitteil. soll gelten: A. Mondon und B. Neffgen, Chem. Ber. 103, 3050 (1970).

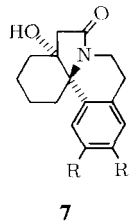
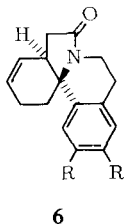
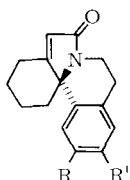
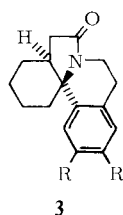
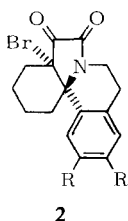
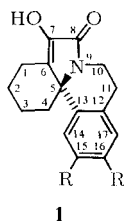
2) A. Mondon und K. F. Hansen, Tetrahedron Letters [London] 1960, Nr. 14, 5.

3) Vgl. l. c.⁵⁾, Fußnote¹¹⁾.

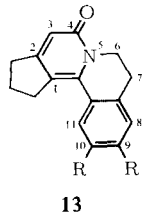
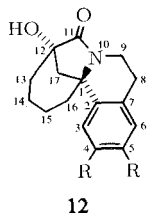
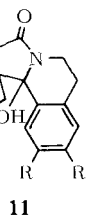
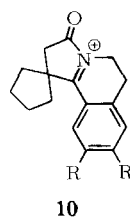
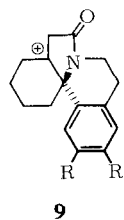
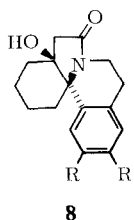
4) A. Mondon, Liebigs Ann. Chem. 628, 123 (1959).

5) A. Mondon, H. J. Nestler, H. G. Vilhuber und M. Ehrhardt, Chem. Ber. 98, 46 (1965).

Bei der *Wolff-Kishner-Reduktion* unter *Huang-Minlon-Bedingungen* entstehen aus **2** zahlreiche Folgeprodukte, von denen acht rein isoliert und in der Struktur aufgeklärt wurden. Zur Identifizierung der Reduktionsprodukte **3**, **4**, **5** und **6** stand authentisches Vergleichsmaterial zur Verfügung⁵⁾ oder wurde synthetisiert⁶⁾. Eine mehrfach isolierte Molekülverbindung zwischen **3** und **4** blieb zunächst rätselhaft, bis der wahre Sachverhalt aufgedeckt wurde⁷⁾. Da häufig Kristallmodifikationen auftreten, sind beim IR-Vergleich nur die Lösungsspektren eindeutig.



	R'
4	OCH ₃
5	OH



11

12

13

R = OCH₃

⁶⁾ Die im Versuchsteil beschriebene Synthese von **5** hat *W. Joraschky*, Diplomarbeit, Univ. Kiel 1962, durchgeführt.

⁷⁾ *H. G. Vilhuber*, Diplomarbeit, Univ. Kiel 1963.

In der vorliegenden Arbeit interessieren besonders drei isomere Folgeprodukte $C_{18}H_{23}NO_4$ mit den Schmp. 145° , 220° und $219-221^\circ$, sie sind alle gesättigt und besitzen eine tertiäre Hydroxygruppe. Das niedrig schmelzende Isomere ließ sich mit dem bekannten 6α -Hydroxy-lactam **7**⁸⁾ identifizieren; seine sterische Zuordnung zur *cis*-Reihe ergibt sich aus dem NMR-Spektrum des Acetats, dessen Methylsignal durch den aromatischen Ringstrom nach hohem Feld bis δ 1.61 ppm verschoben wird: die Acetyl- bzw. Hydroxygruppe von **7** muß dann α -ständig sein.

Eines der hochschmelzenden Isomeren konnte noch ein Erythrinangerüst mit β -ständiger tertiärer Hydroxygruppe entsprechend Formulierung **8** haben, das andere mußte ein umgelagertes Ringsystem besitzen. Eine Zuordnung war schwierig, da nur geringe Substanzmengen zur Verfügung standen und spezifische Nachweisreaktionen fehlten.

Hier half das Studium einer Gerüstumlagerung weiter, die das Hydroxylactam **7** unter der Einwirkung von 50proz. Schwefelsäure erfährt⁹⁾. Die Verbindung spaltet nach Aufnahme eines Protons Wasser ab unter Bildung des Carboniumions **9**, das sich irreversibel in das intensiv gelbe Iminium-Kation **10** umlagert; durch Neutralisieren mit Natriumcarbonat entsteht wieder ein isomeres Hydroxylactam **11** vom Schmp. $185-187^\circ$.

Die charakteristische Farbreaktion zeigt auch das Isomere vom Schmp. $219-221^\circ$; es geht in $6n$ H_2SO_4 mit tiefgelber Farbe in Lösung, deren UV-Spektrum mit dem des Kations **10** übereinstimmt. Das Verhalten sprach für die Struktur **8**, die weiter gesichert werden mußte, da **10** auch aus Verbindungen des Typus **11** zurückerhalten wird.

Den endgültigen Strukturbeweis lieferten erst die Massenspektren der fraglichen Verbindungen, die mit Säure das gelbe Kation geben. Nach Tab. 1 stimmt die Fragmentierung des Hydroxylactams vom Schmp. $219-221^\circ$ bei nur geringen Intensitätsschwankungen der Signale mit einer Ausnahme vorzüglich mit der von **7** überein und ist von der von **11** völlig verschieden. Die Verbindung muß daher mit **7** stereoisomer sein und ist als 6β -Hydroxy-lactam **8** mit *trans*-Verknüpfung der Ringe A/B zu formulieren. Nur die *trans*-Verbindung mit sterisch unbehinderter Hydroxygruppe ist zur Wasserabspaltung befähigt, so daß bei **8** das Ion *m/e* 299 zusätzlich auftritt.

Nachdem die Existenz des ersten *trans*-Erythrinans nachgewiesen war, bestand Aussicht, weitere Vertreter dieser sterischen Reihe aufzufinden.

Zum Schluß seien nur die Strukturformeln **12** und **13** der beiden noch fehlenden Reduktionsprodukte angegeben: erstere entspricht dem isomeren Hydroxylactam vom Schmp. 220° , letztere einer noch nicht genannten Verbindung $C_{18}H_{19}NO_3$ vom Schmp. 174° . Über die Strukturaufklärung der umgelagerten Ringsysteme soll später berichtet werden.

Die *Wolff-Kishner*-Reduktion von **2** hat keine präparative Bedeutung, vermittelt aber einen Einblick in die vielseitigen Reaktionsmöglichkeiten des ungewöhnlichen Spiranringensystems, die zu mechanistischen Überlegungen Anlaß geben. Begründete Vorstellungen zur Theorie müssen indessen einer umfassenderen Darstellung vorbehalten bleiben.

⁸⁾ A. Mondon, J. Zander und H.-U. Menz, Liebigs Ann. Chem. **667**, 126 (1963).

⁹⁾ A. Mondon, Tetrahedron [London] **19**, 911 (1963).

Tab. 1. Massenspektren¹⁰⁾ der isomeren Hydroxylactame **7**, **8** und **11**

Masse <i>m/e</i>	7	% relative Intensität 8	11
318	12	13	17
317	67	70	89
316	6	8	5
301	—	—	42
300	3	7	95
299	—	13	13
275	6	7	4
274	12	13	10
262	12	10	4
261	87	79	38
260	100	100	48
258	10	18	10
249	—	—	38
230	23	15	9
218	6	12	—
208	—	—	26
207	—	—	100
206	—	—	79
205	3	6	6
190	7	4	15

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danke ich für die stete Förderung meiner Arbeiten.

Beschreibung der Versuche¹¹⁾

Wolff-Kishner-Reduktion von 2: 10.0 g gepulvertes 6 α -Brom-15.16-dimethoxy-cis-erythrinan-dion-(7.8) (**2**) werden in eine im Ölbad auf 100° erhitzte Lösung von 37.5 g Kaliumhydroxid in 150 ccm Diäthylenglykol und 65 ccm Hydrazinhydrat unter Rühren und Einleiten von Stickstoff eingetragen. Durch Steigerung der Badtemp. auf 155° erhält man eine orangerote Lösung, die sich in 2 Stdn. nahezu entfärbt. Die dann einsetzende Stickstoffabspaltung erreicht in etwa 3 Stdn. ihren Höhepunkt und klingt langsam ab; insgesamt läßt man 10 Stdn. reagieren.

Nach Abkühlen des Ansatzes werden 37.5 g Ammoniumchlorid zugegeben und das überschüss. Hydrazinhydrat bei 150°/12 Torr abdestilliert. Man verdünnt mit dem gleichen Volumen Wasser und extrahiert 36 Stdn. im Flüssigkeitsextraktor mit Benzol. Der abgedampfte Benzolextrakt enthält geringe Mengen Diäthylenglykol, die durch Destillation bei 100°(Badtemp.)/0.1 Torr entfernt werden; es bleiben ca. 8 g Harz als Rückstand.

Chromatographische Vortrennung: Das vorstehend erhaltene Rohprodukt (ca. 8 g) wird in Benzol an Al₂O₃ nach Brockmann chromatographiert (Säule: \varnothing 5 cm, Länge 45 cm). Man verteilt solange mit reinem Benzol, bis die Zonen nicht mehr wandern, und eluiert dann langsam bei steigendem Zusatz von Methanol in 50-ccm-Fractionen. Das Ergebnis ist in Tab. 2 zusammengefaßt.

¹⁰⁾ Atlas CH4-Gerät mit Festkörperionenquelle bei 70 eV.

¹¹⁾ Die Analysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium, Kronach, von Dr. A. Schoeller und I. Beetz ausgeführt. Die Schmp. sind nicht korrigiert.

Tab. 2. Chromatographische Vortrennung der Reduktionsprodukte aus 2

Benzol + % Methanol	Fractions- Nr.	Gruppe	Rückstand in g	isolierte Verbindung
1	1–6	—	—	—
2	7–16	A	2.56	3, 4, 6
2	17–23	B	0.46	6, 13
2/3	24–38	C	0.34	7, 8, 13
3	39–46	D	1.13	7, 12
3/5	47–63	E	0.38	12
5	64–78	F	0.45	—
5	79–99	G	0.40	5

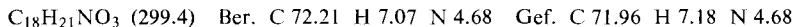
Die Einzelfractionen werden nach Gewicht des Rückstands, dessen Löslichkeit in Äther, Äther/Benzol oder Benzol allein sowie Tendenz der Lösungen zur Kristallisation zu den Gruppen A bis G zusammengefaßt, deren weitere Auftrennung im folgenden beschrieben wird. Die Ausbeute an vorgereinigtem Produkt (5.72 g) entspricht etwa 70–75%.

Gruppe A: Die Fractionen 7–16 enthalten ca. 45% der chromatographierten Reduktionsprodukte; sie lösen sich leicht in Äther und liefern nach wiederholter fraktionierter Kristallisation und chromatographischer Auftrennung der Mutterlaugen (Bedingungen s. o.) drei Substanzen mit den Schmp. 118°, 131° und 145°: die beiden ersten waren schon bekannt und wurden durch Misch-Schmp. und IR-Spektrum als *15.16-Dimethoxy-cis-erythrinan-(8)*¹²⁾ (**3**) und *15.16-Dimethoxy-erythrin-(6)-on-(8)*⁴⁾ (**4**) identifiziert.

4 kristallisiert aus Äther meist in nadelförmigen Büscheln, zuweilen aber auch in derben Drusen oder quadratischen Platten vom Schmp. 106–108°; die in KBr gemessenen IR-Spektren beider Kristallformen unterscheiden sich im Bereich von 10.5–12 μ , ihre Lösungsspektren in CCl₄ sind aber identisch. Das Vorliegen einer Modifikation von **4** wird auch durch die katalytische Hydrierung mit Platin in Eisessig zu **3**⁴⁾ und die Reduktion mit Lithiumalanat in heißem Dioxan zu *15.16-Dimethoxy-cis-erythrinan*¹²⁾ bestätigt.

Das NMR-Spektrum¹³⁾ von **4** hat folgende Banden: H_{Aromat} 7.10 und 6.77 (je 1H, s), H_{Olefin} 5.89 (1 H, s) und OCH₃ 3.90 und 3.87 (je 3 H, s).

Die Substanz vom Schmp. 145° entfärbt eine Lösung von Brom in Chloroform nur langsam, wird aber durch katalytische Hydrierung mit Platin in Methanol unter Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff in **3** übergeführt, sie ist mit **4** isomer:



Die Lage der Doppelbindung wurde später durch Vergleich mit authent. *15.16-Dimethoxy-cis-erythrin-(1)-on-(8)*^{8,14)} (**6**) exakt bestätigt.

Außer Mischkristallisaten zwischen den in Gruppe A isolierten Substanzen treten offenbar auch stabilere Molekül-Verbindungen auf, z. B. zwischen **3** und **4** im Verhältnis 1 : 3 vom Schmp. 102–104°⁷⁾.

Gruppe B und C: Die Fractionen 17–23 (0.46 g) lösen sich noch gut in Äther, kristallisieren aber nicht mehr. Sie werden mit den Fractionen 24–38 (0.34 g) vereinigt und erneut in Benzol an Al₂O₃ chromatographiert: unter Zufügen von Methanol werden 50-ccm-Fractionen eluiert, mit 0.5% Fractionen 1'–6' und mit 1% Fractionen 7'–12'.

Der erste Rückstand erscheint in Fraction 3', ein farbloses, in Äther lösliches Harz (0.22 g), aus dem weitere Mengen des ungesätt. Lactams **6** (s. o.) gewonnen werden.

¹²⁾ A. Mondon, Chem. Ber. **92**, 1461 (1959).

¹³⁾ Varian A-60, alle Angaben für Lösungen in CDCl₃ in δ (ppm) mit TMS = 0 als innerem Standard.

¹⁴⁾ A. Mondon, K. F. Hansen, K. Boehme, H. P. Faro, H. J. Nestler, G. H. Vilhuber und K. Böttcher, Chem. Ber. **103**, 615 (1970).

9.10-Dimethoxy-1.2-trimethylen-6.7-dihydro-4H-benzo[a]chinolizin-on-(4) (13): Fraktion 4' enthält die Hauptmenge, ein gelbes Harz (0.38 g), das beim Anreiben mit Äther kristallisiert. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äther erhält man hellgelbe, stark lichtbrechende Säulen vom Schmp. 174°. Die Verbindung nimmt unter den Bedingungen der katalytischen Hydrierung mit Platin in Eisessig keinen Wasserstoff auf.

$C_{18}H_{19}NO_3$ (297.3) Ber. C 72.70 H 6.44 N 4.71 Gef. C 72.41 H 6.33 N 4.76

UV¹⁵⁾: λ_{\max} 226 (4.32), 262 (3.91) und 348 (4.28); λ_{\min} 250 (3.83) und 286 (3.21)¹⁶⁾.

IR¹⁷⁾ (KBr): 6.05 μ (CO, konj.).

NMR: 11-H 7.22 (1H, s); 8-H 6.80 (1H, s); 3-H 6.48 (1H, s); N-CH₂ 4.25 (2H, t, J = 6 Hz); OCH₃ 3.94 und 3.93 (je 3H, s).

6 β -Hydroxy-15.16-dimethoxy-trans-erythrinan-on-(8) (8): Der Rückstand der Fraktionen 5', 6' und 7' wird immer geringfügiger; doch wachsen aus 6' bei längerem Stehenlassen unter Äther Kristallwarzen, die i. Hochvak. bei 170°/0.02 Torr zweimal sublimiert werden; Schmp. 219–221°, Ausb. 6 mg¹⁸⁾. Im Massenspektrum (vgl. Tab. 1) tritt der Molekülpeak bei 317 auf, vereinbar mit der Summenformel C₁₈H₂₃NO₄.

UV: λ_{\max} 211 (4.20), 230 Sch. (3.91) und 282 (3.47); λ_{\min} 256 (2.0).

IR¹⁷⁾ (KBr): 2.91 scharf (OH), 5.94 (CO-Lactam), 6.2 und 6.6 (Aromat), 8.0 (Äther) und 9.13 μ (tert. OH).

Die Substanz löst sich beim Erwärmen in 6n H₂SO₄ mit tiefgelber Farbe.

Zur qualitativen Messung des UV-Spektrums der gelben Lösung werden einige Kriställchen in 1 ccm 6n H₂SO₄ 30 Sek. auf 100° erhitzt. Zum Vergleich dient das Hydroxylactam 7, mit dem man in gleicher Weise verfährt, jedoch 20 Min. auf 100° erhitzt. Die Meßwerte sind in Tab. 3 denen des Kations 10⁹⁾ gegenübergestellt¹⁹⁾.

Tab. 3. UV-Spektren der gelben Lösungen aus 7 und 8 nach Erhitzen in 6n H₂SO₄ und des Kations 10 aus 11 in n HCl

	aus 7	aus 8	aus 11 ⁹⁾
λ_{\max}	282	281	248
	341	338	341
	405	405	405
λ_{\min}	264	262	278
	301	300	—
	369	368	368

6 α -Hydroxy-15.16-dimethoxy-cis-erythrinan-on-(8) (7): Der Rückstand der Fraktionen 10'–12' (0.12 g) kristallisiert aus Benzol; man reinigt durch Sublimation i. Hochvak. bei 170°/0.01 Torr und kristallisiert zweimal aus Äther um, Schmp. 145–145.5°. Die Verbindung ist nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit dem bekannten Hydroxylactam 7⁸⁾ identisch.

¹⁵⁾ Alle UV-Spektren sind mit dem Spektralphotometer RPQ 20A der Fa. C. Zeiss in Methanol gemessen; Angaben $\lambda_{\max}/\lambda_{\min}$ in nm (log ϵ).

¹⁶⁾ Das synthetisch dargestellte, strukturisomere 9.10-Dimethoxy-2.3-trimethylen-6.7-dihydro-4H-benzo[a]chinolizin-on-(4) vom Schmp. 173° hat den gleichen Chromophor, vgl. R. Schickfluß, Diplomarbeit, Univ. Kiel 1965.

¹⁷⁾ Infracord-137.

¹⁸⁾ Eine Elementaranalyse wurde nicht ausgeführt.

¹⁹⁾ Da aus 7 und sicherlich auch aus 8 beim Erhitzen in Säure noch andere Produkte entstehen, vgl. I. c.⁹⁾, sind nur die über 300 nm liegenden Werte vergleichbar.

NMR: 14-H 7.08 (1 H, s); 17-H 6.69 (1 H, s); 10 β -H 4.1 (1 H, m); OCH₃ 3.89 und 3.84 (je 3 H, s); COCH₂ 2.80 und 2.28 (2 H, AB-System mit $J = 17$ Hz); OH 2.87 (1 H, s, gegen D₂O austauschbar).

Massenspektrum: vgl. Tab. 1.

7 tritt beim Kristallisieren aus Äther/Petroläther auch in einer Modifikation vom Schmp. 152—153° auf; der Misch-Schmp. beider Formen liegt bei 152—153°; die in KBr gemessenen IR-Spektren unterscheiden sich über den gesamten Meßbereich, während die Lösungsspektren in CHCl₃ identisch sind. Die Modifikationen lassen sich gegenseitig ineinander umwandeln.

7-Acetat⁸⁾

NMR: 14-H 6.98 (1 H, s); 17-H 6.66 (1 H, s); 10 β -H 4.17 (1 H, m); OCH₃ 3.89 und 3.88 (je 3 H, s); OCOCH₃ 1.61 (3 H, s).

Massenspektrum¹⁰⁾: M⁺ 359 (72) und Hauptfragmente M — 42 (13), M — 43 (17), M — 59 (100), M — 60 (69), M — 99 (48) und M — 100 (38).

Gruppe D

12-Hydroxy-4.5-dimethoxy-10-aza-tetracyclo[10.4.1.0^{1.10}.10^{2.7}]heptadecatrien-(2.4.6)-on-(11) (**12**): Die Fraktionen 39—46 enthalten ca. 20% der chromatographierten Reduktionsprodukte. Der Rückstand kristallisiert vorzüglich aus Benzol und liefert nach einmaligem Umkristallisieren ein reines Produkt, das Kristallbenzol enthält; Schmp. 220°, Ausb. 0.43 g. Zur Analyse wird i. Hochvak. bei 150° getrocknet.

C₁₈H₂₃NO₄ (317.4) Ber. C 68.12 H 7.31 N 4.41 Gef. C 68.33 H 7.27 N 4.45

UV: λ_{\max} 212 (4.14) und 281 (3.47) mit Sch. bei 232 (3.84); λ_{\min} 252 (2.53).

IR¹⁷⁾ (KBr): 2.9 scharf (OH), 5.9 (CO-Lactam) und 8.8 μ (tert. OH).

NMR: H_{Aromat} 6.59 (2 H, s); OH 4.0 (1 H, s breit, gegen D₂O austauschbar); OCH₃ 3.88 und 3.85 (je 3 H, s); Restprotonen in Multipletts 4.4—4.0 (1 H), 3.2—2.5 (4 H) und 2.3—1.5 (9 H).

Massenspektrum¹⁰⁾: M⁺ 317; Fragmente über 2% relativer Intensität: m/e 262 (9), 261 (49) und 260 (100).

12 löst sich in 6*n* H₂SO₄ bei 100°; die Lösung ist nach 2stdg. Erhitzen noch farblos und liefert das Ausgangsmaterial zurück.

Die Auftrennung der Mutterlaugen aus den Fraktionen 39—46 (0.65 g) durch erneutes Chromatographieren führt nur zu weiteren Mengen **7** und **12** neben harzigen Anteilen.

Gruppe E: 0.38 g Harz aus Fraktion 47—63 liefern nach zweimaliger Destillation i. Hochvak. bei 190°/0.02 Torr ein bernsteinfarbenes, sprödes Harz. Aus der Lösung in Benzol scheiden sich geringe Mengen **12** ab. Der harzige Anteil kuppelt mit diazotiertem *p*-Nitranilin und besteht wahrscheinlich aus einem Phenolgemisch.

Gruppe F: Der Rückstand der Fraktionen 64—78 (0.45 g) wird wie vorstehend destilliert; das Destillat enthält phenolische Anteile und kristallisiert nicht.

Gruppe G

16-Hydroxy-15-methoxy-erythrin-(6)-on-(8) (**5**): Der Rückstand der Fraktionen 79—99 (0.4 g) kristallisiert sehr gut aus verd. Methanol, nach Umkristallisieren Schmp. 230°. Die Verbindung ist nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit einem Phenol identisch, das durch partielle Entmethylierung von **7** mit 6*n* H₂SO₄ erhalten wurde²⁰⁾.

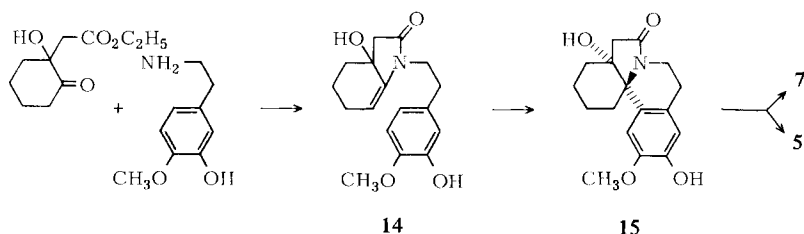
Mikrohydrierung: 5.7 mg **5** nehmen mit Platin in Eisessig 0.51 ccm Wasserstoff auf (ber. 0.49 ccm für 1 Mol).

²⁰⁾ Zur ausführlichen Beschreibung der Verbindung vgl. I. c. 9).

Anhang

Strukturbeweis für das Phenol-lactam 5(Unter Mitarbeit von W. Joraschky⁶⁾)

Um die Stellung der Substituenten im aromatischen Ring des oben beschriebenen Phenols **5** zu beweisen, wurde die Verbindung auf eindeutigem Wege über die Zwischenstufen **14** und **15** dargestellt. Auch hier führt der unter milden Bedingungen eintretende Ringschluß zu einem *cis*-Erythrinan, wie durch Methylierung von **15** zu **7** gezeigt wird.



3a-Hydroxy-2-oxo-1-[\beta-(3-hydroxy-4-methoxy-phenyl)-äthyl]-2.3.3a.4.5.6-hexahydro-indol (**14**): 2.70 g (16.2 mMol) β -[3-Hydroxy-4-methoxy-phenyl]-äthylamin und 3.25 g (16.2 mMol) 2-Hydroxy-cyclohexanon-(1)-essigsäure-(2)-äthylester werden in 100 ccm absol. Benzol am Wasserabscheider erhitzt; das in der Vorlage aufgefangene azeotrope Gemisch wird mehrmals durch frisches Benzol ersetzt. Nach 15 Stdn. dampft man das Benzol ab, bringt das zurückbleibende Harz durch Anreiben mit Äther zur Kristallisation und reinigt das Rohprodukt durch Umkristallisieren aus Benzol, Schmp. 139°; Ausb. 3.45 g (59%). Die Verbindung löst sich in verd. Alkali und zeigt einen positiven *Gibbs*-Test.

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (303.4) Ber. C 67.31 H 6.98 N 4.62 Gef. C 67.51 H 7.03 N 4.72

UV: λ_{max} 229 (4.18) und 280 (3.48); λ_{min} 265 (3.29).

IR²¹⁾ (KBr): 3415 (OH), 1705 m und 1665 s (charakteristisch für C=C-N-C=O), 1590 und 1510 (Aromat) und 1030/cm (tert. OH).

Katalytische Hydrierung: 0.75 g **14** nehmen mit Platin in Eisessig in 2 Stdn. 1 Moläquiv. Wasserstoff auf. Das Hydrierungsprodukt wird bei 180° (Badtemp.)/10⁻³ Torr destilliert und aus Äther kristallisiert, Schmp. 150°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (305.4) Ber. C 66.86 H 7.59 N 4.59 Gef. C 66.78 H 7.41 N 4.78

UV: λ_{max} 213 (4.02), 228 Sch. (3.91) und 280 (3.54); λ_{min} 250 (2.94).

6.16-Dihydroxy-15-methoxy-cis-erythrinan-on-(8) (**15**): Man löst 1.0 g **14** in der ausreichenden Menge Methanol, versetzt mit 10 Tropfen 5 *n* H₂SO₄ und erhitzt 5 Min. auf dem Wasserbad. Beim Erkalten scheiden sich derbe Kristalle ab, die aus Methanol umkristallisiert werden und bei 234° schmelzen; Ausb. 0.90 g (90%). Die Verbindung löst sich in verd. Alkali und zeigt keinen *Gibbs*-Test.

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (303.4) Ber. C 67.31 H 6.98 N 4.62 Gef. C 67.42 H 6.99 N 4.67

UV: λ_{max} 212 (4.19), 230 Sch. (3.82) und 283 (3.59); λ_{min} 252 (2.46).

IR²¹⁾ (KBr): 3370 und 3300 Doppelbande (OH), 1675 (CO-Lactam), 1590 und 1515 (Aromat) und 1087/cm (tert. OH).

²¹⁾ Gitterspektrophotometer 421.

Methylierung: Eine Lösung von 200 mg **15** in 10 ccm *n* NaOH wird mit 0.3 ccm *Dimethylsulfat* 30 Min. bei Raumtemp. gerührt. Man schüttelt mit Chloroform aus, reinigt das Rohprodukt durch Destillation bei 160°(Badtemp.)/10⁻³ Torr und kristallisiert aus Äther, Schmp. 145°. Die Verbindung ist nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit **7** identisch.

Wasserabspaltung: Eine Lösung von 470 mg **15** und 575 mg frisch sublimiertem *Kaliumtert.-butylat* in 20 ccm absol. tert.-Butylalkohol wird 5 Std. auf dem Dampfbad erhitzt. Man entfernt das Lösungsmittel i. Vak., löst den Rückstand in Wasser und fällt das Phenol mit Ammoniumchlorid aus. Der Niederschlag wird aus Methanol/Äther umkristallisiert, Schmp. 230°; Ausb. 430 mg (97%). Die Verbindung ist mit dem kristallisierten *Phenol 5* der *Wolff-Kishner*-Reduktion (s. o.) nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum identisch.

[331/70]