

Albert Mondon und Peter-R. Seidel

Synthetische Arbeiten in der Reihe der aromatischen Erythrina-Alkaloide, XIX¹⁾

Synthese von *cis*- und *trans*-Erythrinanen durch oxydative Dimerisierung²⁾

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Kiel

(Eingegangen am 7. Oktober 1970)

Blei(IV)-acetat oxydiert das Enol-lactam **1** zu den isomeren Doppelmolekülen **9** und **11** der *cis*- und *trans*-Erythrinan-Reihe. Die Enoläther sind gegenüber Mineralsäuren völlig beständig, werden aber durch katalytische Hydrierung mit Platin in Methanol leicht gespalten.

Syntheses of Aromatic Erythrina-Alkaloids, XIX¹⁾

Synthesis of *cis*- and *trans*-Erythrinanes by Oxidative Dimerisation²⁾

Lead tetraacetate oxidation of the enol lactam **1** yields the dimeric isomers **9** and **11** with the *cis*- and *trans*-erythrinane structure, respectively. The enolethers are completely stable towards mineral acids, but are easily cleft by hydrogenation with platinum in methanol.

Das leicht zugängliche Enol-lactam **1**³⁾ nimmt wegen seiner großen Reaktionsfähigkeit eine Schlüsselstellung in der Chemie der synthetischen Erythrinane ein. Als Enol liefert es eine blaue Eisen(III)-chlorid-Reaktion und reagiert schnell mit Brom und Blei(IV)-acetat.

Die Reaktion mit Blei(IV)-acetat haben wir genauer untersucht⁴⁾ und berichten hier über das ungewöhnliche Ergebnis, für das uns kein Beispiel aus der Literatur bekannt ist.

Präparative Umsetzung von **1** mit Blei(IV)-acetat

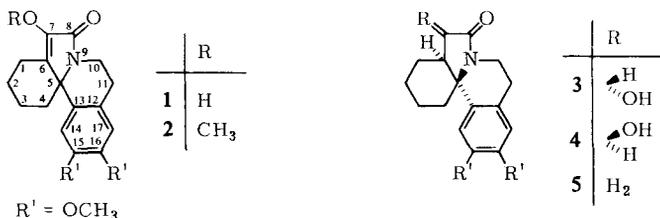
Die erste Oxydation von **1** mit Blei(IV)-acetat in Benzol im präparativen Maßstab lieferte eine Substanz vom Schmp. 258°, deren Elementaranalyse auf eine mit **1** isomere oder um zwei Wasserstoff ärmere Verbindung hinwies. Bei der katalytischen Hydrierung mit Platin in Eisessig wurde kein Wasserstoff aufgenommen, doch führte eine Reduktion mit Natriumborant in siedendem Isopropylalkohol zu den epimeren 7-Hydroxy-lactamen **3** und **4** — ein Beweis dafür, daß im Oxydationsprodukt das Erythrinangerüst noch erhalten war.

¹⁾ XVIII. Mitteil.: A. Mondon, Chem. Ber. **104**, 270 (1971), vorstehend.

²⁾ Vgl. P.-R. Seidel und A. Mondon, Angew. Chem. **81**, 943 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. **8**, 923 (1969).

³⁾ A. Mondon, Angew. Chem. **70**, 406 (1958); Liebigs Ann. Chem. **628**, 123 (1959).

⁴⁾ Auszug aus der Diplomarbeit und Dissertation von P.-R. Seidel, Univ. Kiel 1962 und 1964.



Quantitative Bestimmungen in Eisessig bei 20° zeigen, daß pro Mol **1** nur 0.50 bis 0.56 Mol Blei(IV)-acetat verbraucht werden; diese Werte gelten auch für andere Lösungsmittel wie Benzol und Pyridin. Die Umsetzung verläuft praktisch momentan, da ein geringer Überschuß an Reagenz noch nach 24 Stdn. nachweisbar ist. Wir nutzen diese Eigenschaft zu der im Versuchsteil angegebenen Standardvorschrift für die Oxydation.

Später wurde festgestellt, daß zwei Oxydationsprodukte mit ähnlichen Eigenschaften in gleicher Menge entstehen; ihre Auftrennung gelingt am besten durch fraktionierte Kristallisation, während chromatographische Verfahren weniger befriedigen. Die reinen Produkte schmelzen bei 240° (Substanz **A**) und 270° (Substanz **B**), sie sind Isomere der Summenformel C₁₈H₁₉₋₂₁NO₄ oder eines Vielfachen. Zu erwähnen ist ein Nebenprodukt vom Schmp. 285° (Substanz **C**), dessen Ausbeute bei Verwendung eines großen Überschusses an Blei(IV)-acetat zunimmt.

Strukturaufklärung der Substanzen **A** und **B**

Die Substanzen **A** und **B** sind in Alkali unlöslich und zeigen keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion mehr. Auch die reinen Verbindungen verhalten sich bei der katalytischen Hydrierung in Eisessig gesättigt und sind bei 20° gegenüber Brom in Chloroform, Kaliumpermanganat in Aceton und Jones-Reagenz über längere Zeit beständig.

A und **B** besitzen Ketogruppen, die in den IR-Spektren durch Banden bei 1768/cm angezeigt und mit *Bradys*-Reagenz durch Fällung der 2.4-Dinitro-phenylhydrazone bestätigt werden. Bei fehlender Enolisierung muß die α -Stellung zur Carbonylgruppe in beiden Isomeren verschlossen sein. Eine Blockierung durch Acetatgruppen wäre naheliegend, doch ist diese Möglichkeit aufgrund der analytischen Daten und des Fehlens von Acetatbanden in den IR-Spektren auszuschließen.

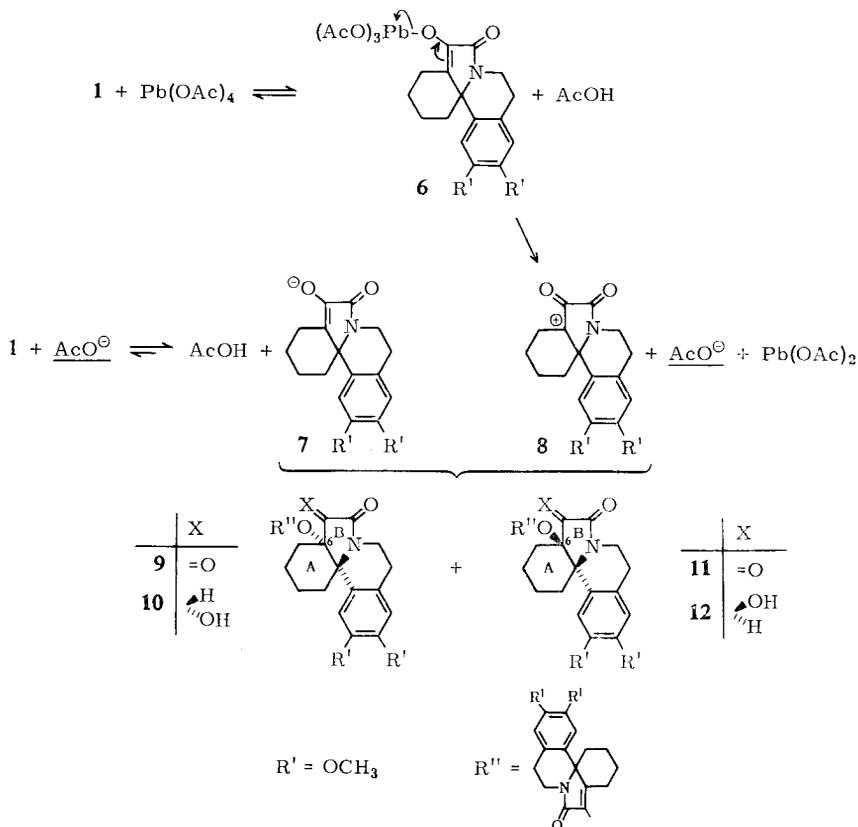
Entgegen der Erwartung verlaufen Hydrierungen mit Platin in Methanol unter Aufnahme von Wasserstoff, und zwar beträgt diese, bezogen auf die monomere Summenformel, stets mehr als 1 Moläquiv., im Mittel 1.3--1.4 Moläquiv. Aus beiden Isomeren wird als Hydrierungsprodukt nur 7 β -Hydroxy-lactam **4** neben wenig Enol-lactam **1** isoliert. Auch das Ergebnis war überraschend und zunächst nicht erklärbar; es entspricht völlig dem der direkten Hydrierung von **1** zu **4**, die unter den gleichen Bedingungen meist vorzeitig zum Stillstand kommt³⁾.

Zu einer eindeutigen Aussage führt dagegen die Mikrohydrierung, bei der die Substanzen **A** und **B** in Gegenwart relativ großer Mengen Katalysator exakt 1.5 Moläquiv. Wasserstoff aufnehmen. Der Wert ist zu verdoppeln und nur mit einer dimeren Summenformel zu vereinbaren, die durch Bestimmung nach *Rast* und den Molekülpeak M⁺ 628 der Massenspektren bestätigt wird.

Nachdem feststand, daß in den Oxydationsprodukten „Doppelmoleküle“ $C_{36}H_{40}N_2O_8$ vorliegen, war es nicht mehr schwierig, die Strukturformeln **9** und **11** aufzustellen. Sie erklären den Verbrauch von nur einem halben Äquivalent Blei(IV)-acetat nach folgendem Reaktionsablauf, für dessen Formulierung wir dem Ionenmechanismus den Vorzug geben.

Das Enol-lactam **1** reagiert mit Blei(IV)-acetat unter reversibler Alkoholyse zu **6** und Essigsäure. Durch Elektronenzug des Bleis und Schub der π -Elektronen der C=C-Doppelbindung wird der Zerfall von **6** in $Pb(OAc)_3^{\ominus}$ und das Carbonium-Ion **8** stark begünstigt; gleichzeitig reagiert das Anion nach Zerfall in $Pb(OAc)_2$ und AcO^{\ominus} mit überschüssigem **1** zu AcOH und dem Enolat-Anion **7**, wobei das Gleichgewicht ganz auf der Seite des letzteren liegt.

7 und **8** vereinigen sich unmittelbar zu den isomeren Doppelmolekülen **9** und **11**, die sich durch die Konfiguration am C-Atom 6 unterscheiden. Das Verhältnis 1:1 der Stereoisomeren erfordert eine statistische Abreaktion über ein völlig planares Carbonium-Ion im Übergangszustand.



Mit der erster präparativen Synthese eines *trans*-Erythrinans war jeder Zweifel an der Existenz dieser Verbindungen beseitigt und der Weg zu ihrer weiteren Erforschung frei.

Chemisches Verhalten der Isomeren A und B

Das chemische Verhalten der Isomeren weicht in mancher Hinsicht vom üblichen ab. Als Enoläther sind sie gegenüber Mineralsäuren ungewöhnlich stabil und werden selbst durch Erhitzen in Eisessig/konz. Salzsäure oder konz. Schwefelsäure bei 60° nicht verändert; diese Eigenschaft teilen sie mit dem einfacher gebauten Enolmethyläther **2**³⁾. Andererseits sind sie gegenüber Reduktionsmitteln im alkalischen Milieu empfindlich, wie die eingangs genannte Reduktion mit Natriumborant in siedendem Isopropylalkohol zu **3** und **4** zeigt. Unter den drastischen Bedingungen der *Wolff-Kishner*-Reduktion werden beide Isomere bis zum gesättigten Lactam **5** reduziert.

Bei 20° reduziert Natriumborant nur die Ketogruppen zu den Alkoholen **10** und **12**, wobei der Angriff der Hydrid-Ionen stereospezifisch von der ungehinderten Seite des Moleküls her erfolgt. Zur Charakterisierung der Alkohole dienen die Acetate.

Ungewöhnlich ist das Verhalten bei der katalytischen Hydrierung. Obwohl Platin in Eisessig ein Maximum an Aktivität entfaltet, wird unter diesen Bedingungen kein Wasserstoff aufgenommen. Dagegen wird unter neutralen Bedingungen die Enolätherbindung leicht hydrogenolytisch gespalten zum Enol-lactam **1** und den *cis*- bzw. *trans*-Ketoformen, die sich sofort in die gemeinsame Enolform **1** umlagern. Damit wird verständlich, daß die Hydrierung der Doppelmoleküle zum gleichen Ergebnis führt wie die direkte Hydrierung von **1**.

In der Literatur findet man wenig Beispiele für die Hydrogenolyse von Enoläthern. Nach *Kötz* und *Schaeffer*⁵⁾ werden leicht hydrolysierbare Enoläther-ketone auch leicht hydrogenolysiert. Diese Voraussetzung trifft im vorliegenden Fall gerade nicht zu; mit Sicherheit ist die Spaltung von der intakten Ketogruppe abhängig, da die Alkohole **10** und **12** keinen Wasserstoff aufnehmen. Man kann vermuten, daß die Protonierung der Carbonylgruppe in Eisessig einen ähnlichen Effekt hat.

Die Doppelbindungen in **9** und **11** sind extrem reaktionsträge und lassen sich weder epoxydieren noch selektiv mit Ozon aufspalten. Ebenso wenig gelingt die Entfernung der Hydroxygruppen von **10** und **12** über deren Mesylate, da der Austausch gegen Jod nach *Finkelstein* nicht möglich ist; selbst nach mehrstündigem Kochen mit Natriumjodid in Cyclohexanon wird nur Ausgangsmaterial zurückgewonnen. Auch die direkte hydrogenolytische Spaltung der Mesylate mit Raney-Nickel in siedendem Äthanol⁶⁾ führt nicht zum Ziel.

Nach diesen Resultaten gaben wir unsere Absicht auf, das Doppelmolekül in eine zur selektiven Aufspaltung geeignete Form zu bringen. Es bleibt damit die Frage offen, ob man aus **11** zu einem monomeren *trans*-Erythrinan gelangen kann.

Spektrale Eigenschaften und sterische Zuordnung der Isomeren A und B

Die Massenspektren der Isomeren A und B zeigen ein einfaches Bild und stimmen in ihren Signalen und deren Intensitäten praktisch überein – ein weiterer Beweis dafür, daß Stereoisomere vorliegen. In den Meßspektren taucht im Bereich des Molekülpeaks ein doppeltes Signal mit 1–2% relativer Intensität auf, wobei das um eine Masseneinheit kleinere und

⁵⁾ A. Kötz und E. Schaeffer, J. prakt. Chem. **196**, 604 (1913). Vgl. auch F. Zymalkowski, Katalytische Hydrierungen, S. 148, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1965.

⁶⁾ G. W. Kenner und M. A. Murray, J. chem. Soc. [London] **1949**, 178.

intensivere Signal als $M - 1$ -Fragment zu deuten ist⁷⁾. Als nächste Signale erscheinen dann erst die Hauptfragmente m/e 314 (ca. 70–80%) und 298 (100%), die durch Spaltung beidseitig des Enoläthersauerstoffs entstehen. Auffallend sind die um 2 Masseneinheiten ärmeren Fragmente m/e 312 und 296; sie können aus dem ($M - 1$)-Ion durch Radikalzerfall an der Ätherbrücke und Verluste eines weiteren H-Atoms aus dem sekundären Radikal-Ion hervorgehen. Es folgen noch vier schwächere Signalgruppen bis zu den Massen 244/242, verursacht durch normale Fragmentierung im Erythrinanring.

Die UV-Spektren sind in ihrem Verlauf gleich und unterscheiden sich in den Extinktionen nur geringfügig; die Werte entsprechen den durch Addition der Einzelchromophore berechneten.

NMR-Spektren der A- und B-Reihe⁸⁾

	H _{Aromat} ^{a)}	OCH ₃ ^{a)}	7-H	7-OH	OCOCH ₃ ^{a)}	OSO ₂ CH ₃ ^{a)}
<i>A-Reihe</i>						
9	7.40 (1)	4.01 (3)	—	—	—	—
	6.93 (1)	3.84				
	6.64 (2)	3.83 ⁽⁹⁾				
10	6.95 (2)	3.98 (3)	4.72 (1, d) ^{b)}	7.50 (1, d) ^{c)}	—	—
	6.78 (2)	3.93 (3)	$J = 4$ Hz	$J = 4$ Hz		
		3.90 (3)				
		3.68 (3)				
10-Acetat	6.92 (1)	4.00 (3)	6.10 (1, s)	—	2.29 (3)	—
	6.83 (1)	3.90 (3)				
	6.75 (1)	3.89 (3)				
	6.73 (1)	3.40 (3)				
10-Mesylat	7.22 (1)	3.91 (3)	5.69 (1, s)	—	—	3.70 (3)
	6.98 (1)	3.87 (3)				
	6.70 (1)	3.84 (3)				
	6.66 (1)	3.40 (3)				
<i>B-Reihe</i>						
11	7.50 (1)	4.10 (3)	—	—	—	—
	6.99 (1)	4.01 (3)				
	6.73 (1)	3.90 (3)				
	6.68 (1)	3.87 (3)				
12	7.21 (1)	3.97 (6)	4.77 (1, d) ^{b)}	7.34 (1, d) ^{c)}	—	—
	6.83 (1)	3.88 (6)	$J = 4.5$ Hz	$J = 4.5$ Hz		
	6.75 (1)					
	6.66 (1)					
12-Acetat	7.57 (1)	4.03 (3)	6.09 (1, s)	—	1.60 (3)	—
	7.17 (1)	3.89				
	6.71 (2)	3.85 ⁽⁹⁾				
12-Mesylat	7.75 (1)	4.13 (3)	5.52 (1, s)	—	—	3.18 (3)
	7.11 (1)	3.93 (3)				
	6.70 (2)	3.85 (6)				

a) Singulett, in Klammern Zahl der Protonen.

b) Wird beim Schütteln mit D₂O zum Singulett.

c) Verschwindet beim Austausch mit D₂O.

⁷⁾ Beim Atlas CH4-Gerät ist eine genaue Auszählung der Peaks bei Massen über 500 nicht mehr möglich.

⁸⁾ Varian A-60, Angaben für Lösungen in CDCl₃ in δ (ppm) mit TMS = 0 als innerem Standard.

Die IR-Spektren der Isomere zeigen für die drei Carbonylgruppen, die Doppelbindung und die aromatischen Ringe Banden mit fast übereinstimmenden Wellenzahlen; auch im abschließenden Bereich bis 900/cm ist die Bandenfolge ähnlich. Erst im Gebiet der aromatischen Deformationsschwingungen tritt ein charakteristischer Unterschied auf, da **A** je zwei Doppelbanden, **B** nur zwei Einzelbanden aufweist.

Die NMR-Spektren für die **A**- und **B**-Reihe zeigen viel weitergehende Unterschiede (vgl. Tab.).

Beim Versuch, eine sterische Zuordnung der Isomeren durch Analyse der NMR-Spektren zu treffen, erkennt man, daß die Meßdaten von **A** und **B** allein nicht ausreichen; in den Doppelmolekülen verschwinden die charakteristischen Unterschiede in der chemischen Verschiebung der aromatischen Protonen, die für die einzelnen Bausteine kennzeichnend sind.

Bei den Alkoholen aus **A** und **B** (Tab., **10** und **12**) sind die OH-Protonen durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung zum Lactam-carbonyl des ungesättigten Fünfrings nach tieferem Feld verschoben. Diese Annahme wird durch IR-Lösungsspektren in zunehmender Verdünnung und Verschiebung der betreffenden C=O-Bande nach längeren Wellen bestätigt.

In **10** wird eine Methoxygruppe nach höherem Feld verschoben, ein Effekt, der beim zugehörigen Acetat und Mesylat noch auffallender ist; die Methylsignale der Acetat- und Mesylatgruppe findet man dagegen bei tieferem Feld als normal.

Der Vergleich mit den Derivaten des Alkohols der **B**-Reihe zeigt ein entgegengesetztes Bild, hier werden die Methylsignale nach hohem und jeweils ein aromatisches Proton nach tiefem Feld verschoben.

Im *cis*-Modell⁹⁾ könnte die paramagnetische Verschiebung des Methylrestes der α -ständigen Acetat- bzw. Mesylatgruppe durch die C=O-Gruppe des ungesättigten Fünfrings, die diamagnetische Verschiebung einer Methoxygruppe durch entsprechende Annäherung der aromatischen Ringe verursacht sein. Im *trans*-Modell kann der Methylrest der β -ständigen Acetat- oder Mesylatgruppe mitten über einem aromatischen Ring liegen und durch Rotation seine C=O- bzw. S=O-Doppelbindung auf ein aromatisches Proton ausrichten.

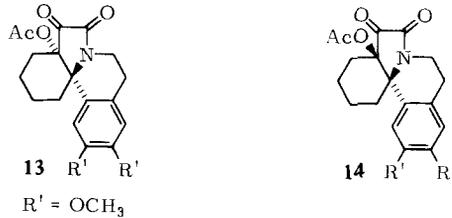
Da die Modellbetrachtung keine eindeutigen Schlüsse erlaubt, bleibt unsere Zuordnung des Isomeren **A** zur *cis*-, des Isomeren **B** zur *trans*-Reihe unsicher.

Untersuchung der Substanz C

Ein Nebenprodukt der Blei(IV)-acetat-Oxydation von **1** ist die Substanz **C** vom Schmp. 285°, deren Summenformel C₂₀H₂₃NO₆ die Aufnahme eines Acetatrestes anzeigt. Nach dem IR-Spektrum mit drei Carbonylbanden bei 1773, 1728 und 1710/cm, der Unlöslichkeit in Alkali und der fehlenden Eisen(III)-chlorid-Reaktion kann nur das 6-Acetoxy-7-keto-lactam der Formel **13** oder **14** vorliegen. Es handelt sich daher um das eigentlich erwartete Reaktionsprodukt der Blei(IV)-acetat-Oxydation, dessen Bildung aber in Gegenwart von überschüssigem Enol-lactam **1** völlig unterdrückt wird. Das Acetat wurde erst bei Verwendung eines doppelten bis vierfachen Überschusses an Oxydationsmitteln gefunden.

Es ist auffallend, daß hier nur eines der Stereoisomeren auftritt, so daß der oben angeführte Bildungsmechanismus für die Isomeren **A** und **B** nicht ohne weiteres übertragbar ist. Es wäre denkbar, daß das planare Carbonium-Ion **8** bei verzögerter Abreaktion schon in die weniger gespannte pyramidale Konformation übergeht und dann einseitig abreagiert. Die sterische Zuordnung der Substanz **C** zur spannungsfrei-

⁹⁾ Dreiding-Stereomodelle.



ren *cis*-Reihe entsprechend **13**, die aus dem NMR-Spektrum mit dem nach hohem Feld verschobenen Methylsignal der Acetatgruppe ablesbar ist, würde dieser Vorstellung entsprechen.

Die Ausbeute an Substanz **C** läßt sich durch Zufügen von Natriumacetat zum Oxydationsgemisch noch etwas steigern; eine präparativ befriedigende Darstellung für das *cis*-Isomere, dessen chemisches Verhalten von dem des bekannten und leichter zugänglichen *trans*-Isomeren **14**¹⁰⁾ erheblich abweicht, wurde bisher nicht gefunden¹¹⁾. Über die Synthesen und chemischen Eigenschaften von **13** und **14** soll später ausführlicher berichtet werden.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für die zur Verfügung gestellten Mittel.

Beschreibung der Versuche¹²⁾

Oxydation von 7-Hydroxy-15.16-dimethoxy-erythrin-(6)-on-(8) (1) mit Blei(IV)-acetat: In eine Suspension von 10.90 g (22.35 mMol) 90proz. *Blei(IV)-acetat* in 150 ccm Eisessig wird eine Lösung von 14.10 g (44.7 mMol) **1** in 200 ccm Eisessig in 10–15 Min. unter kräftigem Rühren eingetropft. Man läßt die rotbraune Lösung noch 1 Stde. bei Raumtemp. reagieren, zersetzt falls notwendig restliches Oxydationsmittel mit Äthylenglykol und dampft das Lösungsmittel bei Unterdruck ab.

Der Rückstand wird in 600 ccm *n* HCl aufgenommen und mit Chloroform erschöpfend extrahiert; man wäscht die vereinigten Ausschüttlungen mit *n* NaOH und Wasser, trocknet und dampft ab. Der hellgelbe, harzige Rückstand kristallisiert nach Lösen in Methanol spontan und liefert nach Absaugen und Waschen mit wenig Methanol/Äther ein nahezu farbloses Kristallisat vom Schmp. 220–255°; Ausb. 12.0 g (85%).

Man löst das gesamte Material in 1800 ccm Aceton und bewahrt die Lösung 2 Tage im Eisschrank auf. Die erste Kristallfraktion wird abgesaugt, das Filtrat um ca. 20% seines Vol. eingengt und die Lösung wieder 2 Tage im Eisschrank belassen. Man verfährt weiter in der gleichen Weise und isoliert folgende Fraktionen:

Fraktion	1	2	3	4	5	6	7	8
Gewicht (g)	2.65	1.03	0.60	0.34	0.65	1.50	2.66	0.75
Schmp.	240°	238°	238°	238°	220–257°	265°	263°	261°

¹⁰⁾ Unveröffentlichte Arbeiten.

¹¹⁾ Vgl. hierzu *H. G. Vilhuber*, Diplomarbeit, Univ. Kiel 1963.

¹²⁾ Die Analysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium Kronach von *J. Beetz* ausgeführt. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Zur Dünnschichtchromatographie (DSC) dienen Kieselgel-G-Platten und als Laufmittel Chloroform/2% Methanol. Die Substanzen sind mit Joddampf sichtbar gemacht und die R_F -Werte mit 10 multipliziert.

Substanz A

15.16-Dimethoxy-6-[15.16-dimethoxy-8-oxo-erythrin-(6)-yl-(7)-oxy]-cis-erythrinan-dion-(7.8) (9): Die vereinigten Fraktionen 1–4 werden aus Methanol mehrmals umkristallisiert: farblose Kristalle vom Schmp. 240°, Ausb. 4.10 g (29%). DSC: R_F 3.1.

$C_{36}H_{40}N_2O_8$ (628.7) Ber. C 68.77 H 6.41 N 4.46
Gef. C 68.26 H 6.36 N 4.51
Mol.-Gew. 658 (nach *Rast* in Campher)

UV¹³⁾: λ_{max} 280 (3.88); λ_{min} 260 (3.74).

IR¹⁴⁾ (KBr): 1768 (CO-Keton), 1712 (CO-Lactam), 1684 (CO-Lactam, konj.), 1653 (C=C), 1612 und 1522/1508 (Aromat), 860/842 und 781/770/cm (Aromat).

NMR: Vgl. Tab.

Massenspektrum¹⁵⁾: 628/627 (1–2)⁷⁾, 315 (16), 314 (82), 313 (31), 312 (41), 299 (25), 298 (100), 297 (7), 296 (32), 287 (12), 286 (17), 285 (10), 284 (19), 273 (16), 272 (21), 270 (7), 258 (15), 256 (11), 244 (15) und 242 (6).

2.4-Dinitro-phenylhydrazon: Aus Chloroform/Methanol leuchtend gelbe Nadeln vom Schmp. 232–233°. DSC: R_F 3.8.

$C_{42}H_{44}N_6O_{11}$ (808.8) Ber. C 62.37 H 5.49 N 10.39 Gef. C 62.40 H 5.69 N 10.40

UV¹³⁾ (CHCl₃): λ_{max} 280 (4.17) und 381 (4.49); λ_{min} 264 (4.15) und 306 (3.72).

Substanz B

15.16-Dimethoxy-6-[15.16-dimethoxy-8-oxo-erythrin-(6)-yl-(7)-oxy]-trans-erythrinan-dion-(7.8) (11): Die vereinigten Fraktionen 6–8 werden mehrmals aus Methanol umkristallisiert, blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 270°; Ausb. 4.0 g (28.5%). DSC: R_F 4.8.

$C_{36}H_{40}N_2O_8$ (628.7) Ber. C 68.77 H 6.41 N 4.46
Gef. C 68.42 H 6.59 N 4.42
Mol.-Gew. 621 (nach *Rast* in Campher)

UV¹³⁾: λ_{max} 280 (3.78); λ_{min} 260 (3.69).

IR¹⁴⁾ (KBr): 1768 (CO-Keton), 1719 (CO-Lactam), 1682 (CO-Lactam, konj.), 1650 (C=C), 1612 und 1520/1507 (Aromat), 845 und 763/cm (Aromat).

NMR: Vgl. Tab.

Massenspektrum¹⁵⁾: 628/627 (1–2)⁷⁾, 315 (15), 314 (73), 313 (21), 312 (27), 299 (18), 298 (100), 297 (6), 296 (28), 287 (11), 286 (16), 285 (9), 284 (18), 273 (16), 272 (21), 270 (7), 258 (13), 256 (10), 244 (16) und 242 (6).

2.4-Dinitro-phenylhydrazon: Aus Chloroform/Methanol gelbe Nadeln vom Schmp. 242°. DSC: R_F 5.6.

$C_{42}H_{44}N_6O_{11}$ (808.8) Ber. C 62.37 H 5.49 N 10.39
Gef. C 63.18, 61.49 H 5.44, 5.46 N 10.50

UV¹³⁾ (CHCl₃): λ_{max} 279 (4.10) und 374 (4.39); λ_{min} 259 (4.07) und 305 (3.64).

Versuche zur Spaltung der Enolätherbindung

a) Jeweils 100 mg **9** bzw. **11** werden in 10 ccm *Eisessig* und 5 ccm *konz. Salzsäure* 8 Stdn. auf 120° erhitzt. Nach Aufarbeitung wird in beiden Versuchen Ausgangsmaterial zu etwa 85% zurückgewonnen.

¹³⁾ Spektrophotometer RPQ 20 A der Fa. C. Zeiss; wenn nicht anders angegeben, Messungen in Methanol; Angaben in nm (lg ϵ).

¹⁴⁾ Gitterspektrometer 421 der Fa. Perkin-Elmer.

¹⁵⁾ Atlas CH 4 mit Festkörperionenquelle bei 70 eV; Angaben *m/e* (% relative Intensität).

b) Jeweils 100 mg **9** bzw. **11** werden in 10 ccm *konz. Schwefelsäure* 6 Stdn. auf 60° erwärmt. Aus beiden Ansätzen wird nur Ausgangsmaterial isoliert.

c) Jeweils 200 mg **9** bzw. **11** werden in 20 ccm *Acetanhydrid* mit 100 mg *p-Toluolsulfonsäure* 45 Min. im Ölbad auf 170° erhitzt¹⁶⁾. Nach Aufarbeitung wird **9** zu 87% und **11** zu 90% zurückerhalten.

Katalytische Hydrierung

Bei der katalytischen Hydrierung verhalten sich **9** und **11** völlig übereinstimmend, es wird deshalb nur jeweils ein Versuchsprotokoll für die Halbmikro- und Mikrohydrierung wiedergegeben.

a) 43.2 mg **9** nehmen in Methanol mit Platin in 80 Min. 4.48 ccm (2.7 Moläquiv.) *Wasserstoff* auf. Nach Aufarbeitung kristallisiert aus der äther. Lösung des Neutralteils eine Verbindung vom Schmp. 163°, die mit dem 7 β -Hydroxy-lactam³⁾ **4** identisch ist. Aus dem alkalilöslichen Anteil fällt ein Harz an, das durch die blaue Eisen(III)-chlorid-Reaktion und das IR-Spektrum als **1** erkannt wird. In Eisessig mit Platin wird kein Wasserstoff aufgenommen.

b) 11.8 mg **9** nehmen in Methanol mit überschüss. Platin 1.34 ccm (2.98 Moläquiv.) *Wasserstoff* auf. Nach der Aufarbeitung wird nur **4** isoliert.

Reduktion nach Wolff-Kishner

200 mg **9** werden mit 10 ccm Diäthylenglykol, 2 ccm 80proz. *Hydrazinhydrat* und 200 mg Kaliumhydroxid 8 Stdn. auf 155° erhitzt. Man verdünnt mit 100 ccm Wasser, schüttelt mit Chloroform aus und isoliert als Neutralteil 190 mg gelbes Harz. Zur Reinigung wird an Al₂O₃ chromatographiert (Benzol/0.5% Methanol) und eine aus Äther kristallisierende Verbindung vom Schmp. 117–118° erhalten (Ausb. 146 mg), die mit **5** nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum identisch ist. Aus der alkalischen Lösung werden 12 mg **1** isoliert.

Die Reduktion von 200 mg **11** verläuft entsprechend und liefert 150 mg **5** neben 9 mg **1**.

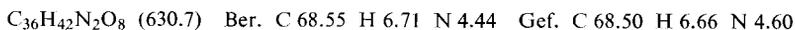
Reduktion mit Natriumboranat in Isopropylalkohol unter Erhitzen

Der Versuch wurde mit einem Gemisch von **9** und **11** vom Schmp. 220–245° durchgeführt, noch ehe die reinen Komponenten bekannt waren.

1.52 g Gemisch **9** und **11** wurden in 250 ccm Isopropylalkohol mit 114 mg *Natriumboranat* 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels und Abtrennen des Neutralteils erhielt man durch Kristallisieren aus Äther zwei Fraktionen vom Schmp. 145 bis 153° (0.84 g) und 138–143° (0.48 g). Die wieder vereinigten Fraktionen wurden durch Chromatographieren an Al₂O₃ (Benzol/0.5% Methanol) getrennt und lieferten aus Äther die reinen Substanzen vom Schmp. 163° – identisch mit **4**³⁾ – und Schmp. 175° – identisch mit **3**³⁾.

7 α -Hydroxy-15.16-dimethoxy-6-[15.16-dimethoxy-8-oxo-erythrin-(6)-yl-(7)-oxy]-cis-erythrinan-on-(8) (**10**): 200 mg **9** werden in 140 ccm Isopropylalkohol mit 6 mg *Natriumboranat* bei Raumtemp. 6 Stdn. gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit verd. Salzsäure zerlegt, mit Chloroform ausgeschüttelt und der Neutralteil isoliert: aus Methanol/Äther Schmp. 264°; Ausb. 167 mg (80%).

Nach Chromatographieren an Al₂O₃ (Benzol/1% Methanol) und Umkristallisieren aus Methanol erhält man die Verbindung in farblosen Nadeln vom Schmp. 268–269°. DSC: *R_F* 1.7.



¹⁶⁾ C. Djerassi, O. Halpern, G. R. Pettit und G. H. Thomas, J. org. Chemistry **24**, 1 (1959).

UV¹³): λ_{\max} 282 (3.64); λ_{\min} 260 (3.37).

IR¹⁴) (KBr): 3240 (OH), 1710 (CO-Lactam), 1655 (CO-Lactam, konj.), 1650 (C=C), 1612 und 1515 (Aromat), 855 und 759/cm (Aromat).

IR¹⁴) (CHCl₃): Breite Absorption bei 3200/cm (OH) ohne Bandenverschiebung bei zunehmender Verdünnung.

NMR: Vgl. Tab.

10-Acetat: 1.0 g **10**, 25 ccm *Acetanhydrid* und 100 mg *p*-Toluolsulfonsäure werden 12 Stdn. im Ölbad auf 140° erhitzt. Nach Aufarbeitung wird das Rohprodukt zuerst aus Benzol, dann aus Äthanol umkristallisiert, Schmp. 254°; Ausb. 0.85 g (80%). DSC: R_F 4.4.

C₃₈H₄₄N₂O₉ (672.8) Ber. C 67.84 H 6.59 N 4.16 Gef. C 67.70 H 6.68 N 4.16

UV¹³): λ_{\max} 281 (3.87); λ_{\min} 263 (3.67).

IR¹⁴) (KBr): 1740 (CO-Ester), 1714 (CO-Lactam), 1690 (CO-Lactam, konj.), 1650 (C=C), 1611, 1510 (Aromat) und 1235/cm (Acetat).

NMR: Vgl. Tab.

10-Methansulfonat: 2.4 g **10** werden mit überschüss. *Methansulfochlorid* (4.0 ccm) in 120 ccm absol. Pyridin 40 Stdn. im Eisschrank aufbewahrt. Nach Aufarbeitung wird zweimal aus Essigester umkristallisiert, Schmp. 274–275°; Ausb. 2.66 g (98%). DSC: R_F 4.6.

C₃₇H₄₄N₂O₁₀S (708.8) Ber. C 62.69 H 6.26 N 3.95 Gef. C 62.07 H 6.18 N 4.16

UV¹³): λ_{\max} 282 (3.84); λ_{\min} 260 (3.57).

IR¹⁴) (KBr): 1718 (CO-Lactam), 1695 (CO-Lactam, konj.), 1648 (C=C), 1611, 1510 (Aromat), 1176 (Mesylat), 870/852 und 795/cm (Aromat).

NMR: Vgl. Tab.

7 β -Hydroxy-15.16-dimethoxy-6-[15.16-dimethoxy-8-oxo-erythrin-(6)-yl-(7)-oxy]-trans-erythrinan-on-(8) (12): 200 mg **11**, 130 ccm Isopropylalkohol und 6 mg *Natriumborant* werden 10 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Man verfährt wie oben und kristallisiert das Rohprodukt aus wenig Methanol, farblose Nadeln vom Schmp. 284°; Ausb. 179 mg (86%). Durch Chromatographieren an Al₂O₃ (Benzol/1% Methanol) steigt der Schmp. auf 289°. DSC: R_F 1.7.

C₃₆H₄₂N₂O₈ (630.7) Ber. C 68.55 H 6.71 N 4.44 Gef. C 68.30 H 6.77 N 4.55

UV¹³): λ_{\max} 282 (3.67); λ_{\min} 260 (3.47).

IR¹⁴) (KBr): 3230 (OH), 1704 (CO-Lactam), 1670 (CO-Lactam, konj.), 1650 (C=C), 1613, 1522 und 1508 (Aromat), 833, 780 und 758/cm (Aromat).

IR¹⁴) (CHCl₃): Breite Absorption bei 3200/cm (OH) ohne Bandenverschiebung bei zunehmender Verdünnung.

NMR: Vgl. Tab.

12-Acetat: Darstellung wie oben, Schmp. 210° aus Benzol/Äther und Äthanol; Ausb. 64%. DSC: R_F 5.4.

C₃₈H₄₄N₂O₉ (672.8) Ber. C 67.84 H 6.59 N 4.16 Gef. C 67.25 H 6.59 N 4.20

UV¹³): λ_{\max} 281 (3.91); λ_{\min} 260 (3.62).

IR¹⁴) (KBr): 1748 (CO-Ester), 1717 (CO-Lactam), 1680 (CO-Lactam, konj.), 1640 (C=C), 1612, 1522/1510 (Aromat), 1232 (Acetat), 848 und 798/cm (Aromat).

NMR: Vgl. Tab.

12-Methansulfonat: Darstellung wie oben, Schmp. 269–270° aus Essigester; Ausb. 94%. DSC: R_F 6.3.

$C_{37}H_{44}N_2O_{10}S$ (708.8) Ber. C 62.69 H 6.26 N 3.95 Gef. C 62.51 H 6.33 N 4.09

UV¹³⁾: λ_{max} 280 (3.89); λ_{min} 259 (3.63).

IR¹⁴⁾ (KBr): 1710 (CO-Lactam), 1678 (CO-Lactam, konj.), 1650 (C=C), 1604, 1518 (Aromat), 1177 (Mesylat), 877 und 795/cm (Aromat).

NMR: Vgl. Tab.

Versuche zum Austausch der Mesylatgruppe gegen Jod

Die *Methansulfonate* von **10** und **12** bleiben beim Kochen in Aceton mit *Natriumjodid* während 50 Stdn. unverändert. Sie werden auch durch 12stdg. Erhitzen der Lösung im Bombenrohr auf 150° nicht angegriffen.

Beim Erhitzen in Cyclohexanon mit *Natriumjodid* im Ölbad auf 170° ist nach 60 Stdn. noch keine Umsetzung feststellbar.

Versuch zur hydrogenolytischen Spaltung mit Raney-Nickel¹⁶⁾

Jeweils 300 mg der *Methansulfonate* von **10** und **12** werden mit ca. 1 g *Raney-Nickel*¹⁷⁾ in 50 ccm Äthanol 20 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach der Aufarbeitung wird Ausgangsmaterial isoliert.

Substanz C

15.16-Dimethoxy-6-acetoxy-cis-erythrinan-dion-(7.8) (13)

a) Man oxydiert wie oben beschrieben 5.05 g (16 mMol) **1** mit 7.1 g (16 mMol) *Blei(IV)-acetat* in Eisessig und erhält 4.42 g kristallisiertes Rohprodukt.

Das Material wird in Anteilen von je 800 mg aus einem Rohr bei 170–180° (Ofentemp.)/10⁻⁴ Torr sublimiert. Die vereinigten Sublimate kristallisieren aus Aceton in farblosen Würfeln vom Schmp. 285°; Ausb. 239 mg (4%).

Durch Zugabe von Bortrifluorid-Ätherat¹⁸⁾ und Verlängerung der Reaktionsdauer erhöht sich die Ausbeute nicht.

b) 2.52 g (8 mMol) **1** werden mit 7.1 g (16 mMol) *Blei(IV)-acetat* und 10 g wasserfreiem Natriumacetat in Eisessig 2 Stdn. oxydiert und das kristalline Rohprodukt wie vorstehend sublimiert. Aus Aceton Schmp. 285°; Ausb. 266 mg (9%).

$C_{20}H_{23}NO_6$ (373.4) Ber. C 64.33 H 6.21 N 3.75

Gef. C 64.40 H 6.23 N 3.84 Mol.-Gew. 370¹⁹⁾

UV¹³⁾: λ_{max} 232 (3.90) und 280 (3.73); λ_{min} 250 (2.42).

IR¹⁴⁾ (KBr): 1773 (CO-Keton), 1728 (CO-Ester), 1710 (CO-Lactam), 1612, 1518 (Aromat) und 1242/cm (Acetat).

NMR⁸⁾: H_{Aromat} 6.69 und 6.66 (je 1 H, s); OCH₃ 3.91 und 3.88 (je 3 H, s), und OCOCH₃ 1.51 (3 H, s).

¹⁷⁾ H. Adkins und H. R. Billica, J. Amer. chem. Soc. **70**, 695 (1948).

¹⁸⁾ H. B. Henbest, D. M. Jones und G. P. Slater, J. chem. Soc. [London] **1961**, 4472.

¹⁹⁾ Osmometer Modell 301 A der Fa. Mechrolab.