

Albert Mondon und Peter-R. Seidel<sup>1)</sup>

Synthetische Arbeiten in der Reihe der aromatischen  
Erythrina-Alkaloide, XX<sup>2)</sup>

## Synthese des 15.16-Dimethoxy-*trans*-erythrinans und dessen Abbau zum *trans*-Erythrinan

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Kiel

(Eingegangen am 11. Mai 1971)

Die katalytische Hydrierung des  $\Delta^{1,6}$ -Dien-lactams **13** mit Platin in Eisessig führt zu den stereoisomeren Lactamen **14** und **15**, aus denen durch Reduktion mit Lithiumalanat die *cis*- und *trans*-Basen **8** und **5** erhalten werden. Die  $\Delta^{1,6}$ -Dienbase **12** läßt sich mit Palladium-Kohle in Methanol nur partiell zur  $\Delta^{1(6)}$ -Base **19** hydrieren, deren Weiterhydrierung mit Platin in Eisessig ein Gemisch von **8** und **5** liefert. Die Regeln von *Prelog* für die katalytische Hydrierung der aromatischen Erythrina-Alkaloide gelten daher für den ersten Hydrierungsschritt, aber nicht für den zweiten, der nicht mehr stereospezifisch verläuft.

Die *cis/trans*-Isomerie von **8** und **5** ist durch die Spektren und den Abbau beider Isomeren nach *Hofmann* bis zum gemeinsamen Endprodukt **27** bewiesen. Durch Spaltung von **5** werden die optischen Antipoden gewonnen, von denen der rechtsdrehende die 5*S*,6*R*-Konfiguration besitzt.

Um einen Vergleich mit dem *cis*-Erythrinan (**7**) von *Belleau* durchzuführen, wird **5** zum *trans*-Erythrinan (**6**) abgebaut.

### Syntheses of Aromatic Erythrina-Alkaloids, XX<sup>2)</sup>

#### Synthesis of 15.16-Dimethoxy-*trans*-erythrinane and its Degradation to *trans*-Erythrinane

Catalytic hydrogenation of the  $\Delta^{1,6}$ -diene-lactam **13** on platinum in acetic acid yields the stereoisomeric lactams **14** and **15**. Reduction with  $\text{LiAlH}_4$  affords the *cis*- and *trans*-bases **8** and **5**, respectively. On palladium/carbon in methanol, the  $\Delta^{1,6}$ -diene-base **12** is hydrogenated only partially to give the  $\Delta^{1(6)}$ -base **19** which, on platinum in acetic acid, can be further hydrogenated to a mixture of isomers **8** and **5**. For the first step, this result is in agreement with *Prelog's* rules concerning catalytic hydrogenation of aromatic Erythrina alkaloids, whereas the second step is non-stereospecific.

**8** and **5** are *cis/trans*-isomers according to their spectra and *Hofmann* degradation to the same product **27**. Resolution of **5** yields the antipodes. The (+)-compound has 5*S*,6*R* configuration.

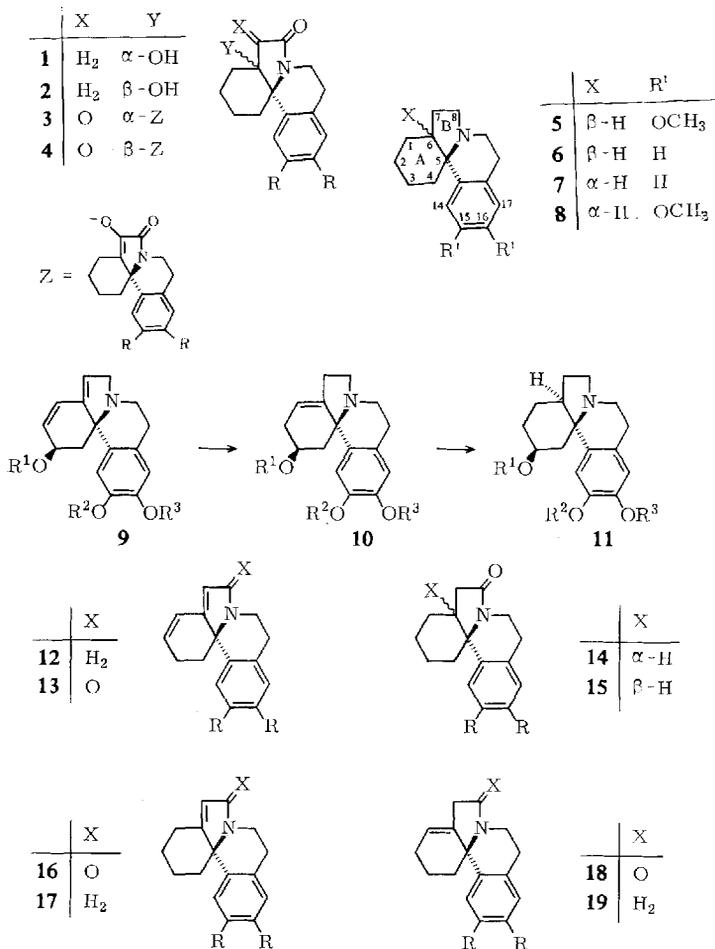
The *trans*-erythrinane (**6**) was prepared by degradation of **5** for purposes of comparison with *Belleau's cis*-erythrinane (**7**).

<sup>1)</sup> Anschrift: Troponwerke Dinklage u. Co., 5 Köln-Mülheim.

<sup>2)</sup> XIX. Mitteil.: A. Mondon und P.-R. Seidel, Chem. Ber. 104, 279 (1971).

Nachdem in vorangehenden Arbeiten<sup>2,3)</sup> die Existenz der *trans*-Erythrinane mit Hilfe der Stereoisomerenpaare **1/2** und **3/4** bewiesen wurde, berichten wir jetzt über die Synthese des 15.16-Dimethoxy-*trans*-erythrinans (**5**) und dessen Abbau zum *trans*-Erythrinan (**6**).

Die Stereoisomeren **7** und **8** sind seit langem bekannt und wurden von Belleau<sup>4,5)</sup> und uns<sup>6,7)</sup> durch säurekatalysierte Cyclisierung geeigneter Vorstufen und anschließende Reduktion dargestellt; ihre *cis*-Konfiguration ist bewiesen<sup>8,9)</sup>. Die gleiche



R = OCH<sub>3</sub>

<sup>3)</sup> A. Mondon, Chem. Ber. **104**, 270 (1971).

<sup>4)</sup> B. Belleau, J. Amer. chem. Soc. **75**, 5765 (1953).

<sup>5)</sup> B. Belleau, Chem. and Ind. **1956**, 410, und Canad. J. Chem. **35**, 651 (1957).

<sup>6)</sup> A. Mondon, Angew. Chem. **68**, 578 (1956).

<sup>7)</sup> A. Mondon, Chem. Ber. **92**, 1461, 1472 (1959).

<sup>8)</sup> A. Mondon und K. F. Hansen, Tetrahedron Letters [London] **1960**, Nr. 14, 5.

<sup>9)</sup> A. Mondon, K. F. Hansen, K. Boehme, H. P. Faro, H. J. Nestler, H. G. Vilhuber und K. Böttcher, Chem. Ber. **103**, 615 (1970).

sterische Anordnung besitzt auch der aus Erythrina-Alkaloiden durch Abbau und Hydrierung erhaltene Hexahydro-apoerysodimethyläther<sup>10)</sup>, der mit dem linksdrehenden Antipoden von **8** identisch ist<sup>5,11)</sup>. Nach *Prelog*<sup>12)</sup> werden doppelt ungesättigte Erythrina-Alkaloide vom Typus **9** mit Palladium in Äthanol zu den natürlichen Dihydro-alkaloiden **10**<sup>13)</sup> und mit Platin in saurer Lösung stereospezifisch zu Tetrahydro-alkaloiden **11** hydriert<sup>14)</sup>.

Entgegen dieser Erfahrung fand *Faro*<sup>15)</sup> bei der katalytischen Hydrierung der den natürlichen Alkaloiden nahestehenden synthetischen  $\Delta^{1,6}$ -Dienbase **12** keinen einheitlichen Verlauf, er isolierte außer der *cis*-Base **8** eine isomere Base unbekannter Natur<sup>16)</sup>. Ganz unübersichtlich verlief die Hydrierung des entsprechenden  $\Delta^{1,6}$ -Dienlactams **13** zu einem Stoff vom Schmp. 93°, der mit dem erwarteten *cis*-Lactam **14** zwar isomer, nach dem IR-Spektrum aber nicht identisch war<sup>16)</sup>. Die sich widersprechenden Befunde konnten mit den damals verfügbaren Substanzmengen nicht geklärt werden. Wir haben die Versuche deshalb später wieder aufgenommen<sup>17)</sup> und berichten hier ausführlich über die Ergebnisse<sup>18)</sup>.

### Katalytische Hydrierung des $\Delta^{1,6}$ -Dien-lactams **13**

Die katalytische Hydrierung des  $\Delta^{1,6}$ -Dien-lactams **13** wurde zuerst untersucht, da die Verbindung leichter zugänglich ist als die entsprechende Dienbase **12**<sup>16)</sup>. *Faro* hatte beobachtet, daß die Wasserstoffaufnahme von **13** mit Platin in Methanol meist unvollständig bleibt und nur bei der Mikrohydrierung mit einem großen Überschuß an Katalysator den theoretischen Wert erreicht. Bei unserem ersten Versuch im Halbmikromaßstab erzielten wir unter den gleichen Bedingungen ebenfalls nur eine Wasserstoffaufnahme von 1.7 Moläquivv. bis zum völligen Stillstand der Hydrierung.

Das hydrierte Produkt zeigte im Dünnschichtchromatogramm drei Substanzen mit nahe beieinander liegenden  $R_F$ -Werten; nach langwierigen chromatographischen Trennungen lagen schließlich drei reine Verbindungen vor, von denen zwei als *cis*-Lactam **14** und  $\Delta^6$ -Lactam **16** erkannt wurden<sup>19)</sup>, während die dritte mit keinem bekannten Erythrinderivat identifizierbar war.

<sup>10)</sup> *M. Carmack, B. C. McKusick und V. Prelog*, *Helv. chim. Acta* **34**, 1601 (1951).

<sup>11)</sup> *V. Boekelheide, M. Müller, J. Jack, T. T. Grossnickle und M. Y. Chang*, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 3955 (1959).

<sup>12)</sup> *V. Prelog*, *Angew. Chem.* **69**, 33 (1957).

<sup>13)</sup> Die Formulierung der Dihydro-alkaloide mit der Doppelbindung im Fünfring, vgl. l. c.<sup>12)</sup>, wurde korrigiert: *A. Mondon und M. Ehrhardt*, *Tetrahedron Letters* [London] **1966**, 2557, und *D. H. R. Barton, R. James, G. W. Kirby und D. A. Widdowson*, *Chem. Commun.* **1967**, 267.

<sup>14)</sup> Vgl. dazu auch *V. Prelog, A. Langemann, O. Rodig und M. Ternbah*, *Helv. chim. Acta* **42**, 1301 (1959).

<sup>15)</sup> *H. P. Faro*, Dissertation, Univ. Kiel 1963.

<sup>16)</sup> *A. Mondon, H. P. Faro, K. Boehme, K. F. Hansen und P.-R. Seidel*, *Chem. Ber.* **103**, 1286 (1970).

<sup>17)</sup> *P.-R. Seidel*, Dissertation, Univ. Kiel 1964, und spätere Arbeiten.

<sup>18)</sup> Vgl. *P.-R. Seidel und A. Mondon*, *Angew. Chem.* **81**, 943 (1969); *Angew. Chem. internat. Edit.* **8**, 923 (1969).

<sup>19)</sup> Von beiden Verbindungen wurden neue Kristallmodifikationen isoliert, deren Eigenschaften im Versuchsteil beschrieben sind.

Die neue Verbindung vom Schmp. 125–126° erwies sich als isomer mit **14**, zeigte das gleiche UV-Spektrum, aber ein abweichendes IR-Spektrum. Unsere Vermutung, das *trans*-Lactam **15** in der Hand zu haben, bestätigte das Massenspektrum, dessen Fragmentierungsmuster mit dem von **14** übereinstimmte; das Vorliegen einer Modifikation war ausgeschlossen, da der Misch-Schmp. mit **14** eine Erniedrigung von etwa 30° ergab<sup>20)</sup>. Die Ausbeute betrug etwa 4%, doch war die Auftrennung der Produkte sicher nicht quantitativ.

Die IR-Spektren der Stereoisomeren **14** und **15** zeigen bei unterschiedlicher Bandenfolge im längerwelligen Bereich auch bei den Lactambanden einen geringfügigen, aber signifikanten Unterschied: bei der *trans*-Verbindung erkennt man an der Verschiebung der Lactambande nach kürzeren Wellen die höhere Ringspannung des Systems. Ebenso weisen die NMR-Spektren Unterschiede im Bereich der aromatischen Protonen auf, da das Proton an C-14 der *trans*-Verbindung bei tieferem Feld erscheint als das der *cis*-Verbindung (s. u. Tab. 2).

Damit war ein Weg zur Synthese der *trans*-Erythrinane ohne funktionelle Gruppe am C-Atom 6 gefunden. Bei Ansätzen mit der 10- bis 20fachen Menge an Substanz änderte sich allerdings die Zusammensetzung des Hydrierungsproduktes. Außer den genannten Verbindungen entsteht noch eine ungesättigte Verbindung mit dem gleichen  $R_f$ -Wert wie **15**, daher lassen sich die beiden Komponenten chromatographisch nicht trennen; ohne Erfolg blieben auch Versuche zur Trennung durch fraktionierte Kristallisation.

Im NMR-Spektrum chromatographisch vorgereinigter Fraktionen tritt neben den Signalen von **15** ein Multiplett bei 5.85 ppm auf, dessen Integration etwa einem halben Vinylproton entspricht. Da das Vinylproton von **16** als Singulett bei 5.90 ppm erscheint, mußte in der neuen Verbindung das  $\Delta^{1(6)}$ -Lactam **18** vorliegen, eine Annahme, die sich später bestätigt hat (s. u.). Die Ausbeute an der Mischfraktion **15** + **18** erreicht 40–45% und liegt damit für die *trans*-Verbindung wesentlich höher, als nach dem ersten Versuch anzunehmen war. Es sei hier erwähnt, daß bisher alle Bemühungen gescheitert sind, **18** durch Cyclisierung ungesättigter Vorstufen oder Abspaltungsreaktionen an geeigneten C-1- bzw. C-6-substituierten Erythrinanlactamen zu gewinnen.

Katalytische Hydrierungen von **13** mit Platin in Eisessig verlaufen viel glatter unter Aufnahme von 2 Moläquivv. Wasserstoff. Bei chromatographischer Auftrennung des Hydrierungsproduktes an Florisil werden etwa 70% *cis*- und 30% *trans*-Lactam gewonnen.

Hydriert man **13** mit Palladium-Kohle in Methanol, so beobachtet man entgegen der Erwartung eine stetige Aufnahme von Wasserstoff, die erst bei 2 Moläquivv. beendet ist. Das Hydrierungsprodukt ist einheitlich und besteht ausschließlich aus dem *cis*-Lactam **14**.

Mit Ausnahme des letzten Versuches verlaufen die Hydrierungen von **13** nicht stereospezifisch. Mit Platin in Methanol konkurrieren 1.2- und 1.4-Additionen an

<sup>20)</sup> Die Erniedrigung entspricht dem von *Faro* beschriebenen Stoff vom Schmp. 93° (s. o.), dessen Dünnschichtanalyse auch das Vorliegen einer Mischung von **14** und **15** bestätigt.

das Diensystem, die im ersten Schritt zu den ungesättigten Lactamen **16** und **18** führen. Da bekannt ist, daß **16** bei der Hydrierung nur *cis*-Lactam liefert<sup>21)</sup>, muß die Bildung des *trans*-Lactams über **18** erfolgen. Unklar bleibt der Befund, daß **16** überhaupt auftritt, da die isolierte Verbindung mit Platin in Methanol glatt hydrierbar ist<sup>21)</sup>, während dies für **18** sicher nicht gilt: die oben erwähnte Mischfraktion **15** + **18** nimmt nur mit Platin in Eisessig erneut Wasserstoff auf.

### Katalytische Hydrierung der $\Delta^{1,6}$ -Dienbase **12**

Die katalytische Hydrierung der  $\Delta^{1,6}$ -Dienbase **12** mit Platin in Eisessig führt — wie veröffentlicht<sup>16)</sup> — zur *cis*-Base **8** und einer isomeren Base, die durch ein Pikrat vom Schmp. 189–191° charakterisiert wurde. Unerwähnt sind Versuche zur partiellen Hydrierung von **12** mit Platin in Methanol, bei denen aber nur Gemische mit der  $\Delta^6$ -Base **17** als Hauptprodukt nachgewiesen wurden<sup>15)</sup>.

Bei der Hydrierung von **12** mit Palladium-Kohle in Methanol wird 1 Moläquiv. Wasserstoff aufgenommen. Das Dünnschichtchromatogramm zeigt nur ein Produkt, das ungesättigt sein muß und auf Aluminiumoxid langsamer wandert als die bekannte  $\Delta^6$ -Base **17**. Die IR-Spektren beider Basen sind verschieden und ebenso die NMR-Spektren, deren charakteristische Signale in Tab. 1 angegeben sind.

Tab. 1. NMR-Spektren<sup>22)</sup> der ungesättigten Lactame **16** und **18** und der zugehörigen Basen **17** und **19**

	14-H	17-H	1-H	7-H
<b>16</b>	7.11 (s)	6.78 (s)	—	5.90 (s)
<b>17</b>	7.03 (s)	6.63 (s)	--	5.52 (m)
<b>18</b>	6.71 (s)	6.66 (s)	5.85 (m)	--
<b>19</b>	6.72 (s)	6.60 (s)	5.68 (m)	—

Das Massenspektrum der neuen Base gibt Auskunft über die Lage der Doppelbindung, die entsprechend der Formulierung **19** zwischen den C-Atomen 1 und 6 liegt. Das Schema 1 zeigt die Strukturen der Hauptfragmente, die durch Verlust von C<sub>2</sub>H<sub>4</sub> und C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> gebildet werden; ein drittes Fragment geringer Intensität weist auf eine vorangehende Verschiebung der Doppelbindung in den Fünfring hin. Sehr aufschlußreich ist der Vergleich mit dem Massenspektrum der  $\Delta^6$ -Base **17**, deren Fragmentierung in Schema 2 wiedergegeben ist. In diesem Fall ist der Molekülpeak gleichzeitig der Basispeak und das Fragment M – 1 stark ausgeprägt. Die übrigen Fragmente entsprechen den Zerfallsregeln bis auf das der Masse 229, dessen Bildung wiederum eine Verschiebung der Doppelbindung anzeigt.

Die freie Base **19** ist unbeständig und verharzt ebenso wie **17**; ihr Pikrat tritt in zwei Modifikationen auf, die ineinander umwandelbar sind.

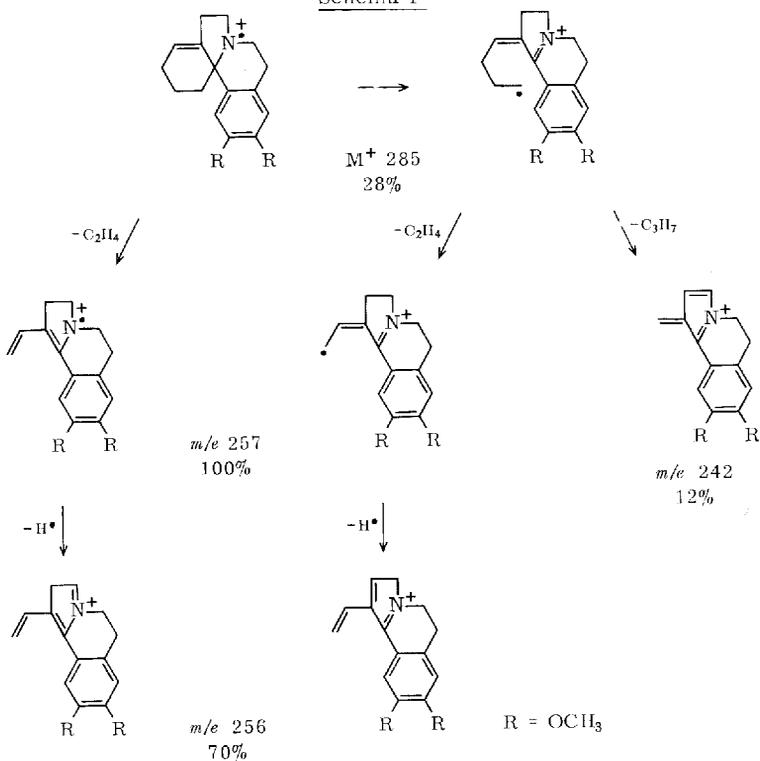
Wir erhielten **19** auch bei der Desulfurierung des  $\Delta^{1,6}$ -Thiolactams (**13**, X = S statt O)<sup>23)</sup> mit nicht völlig deaktiviertem Raney-Nickel.

<sup>21)</sup> A. Mondon, Liebigs Ann. Chem. **628**, 123 (1959).

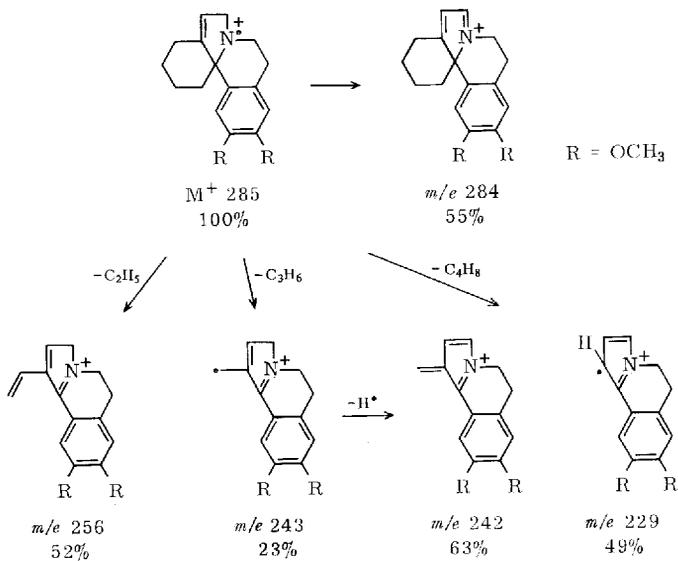
<sup>22)</sup> Varian A-60, alle Angaben für Lösungen in CDCl<sub>3</sub> in  $\delta$  (ppm) bezogen auf TMS = 0 als inneren Standard.

<sup>23)</sup> A. Mondon und P.-R. Seidel, Chem. Ber. **103**, 1298 (1970).

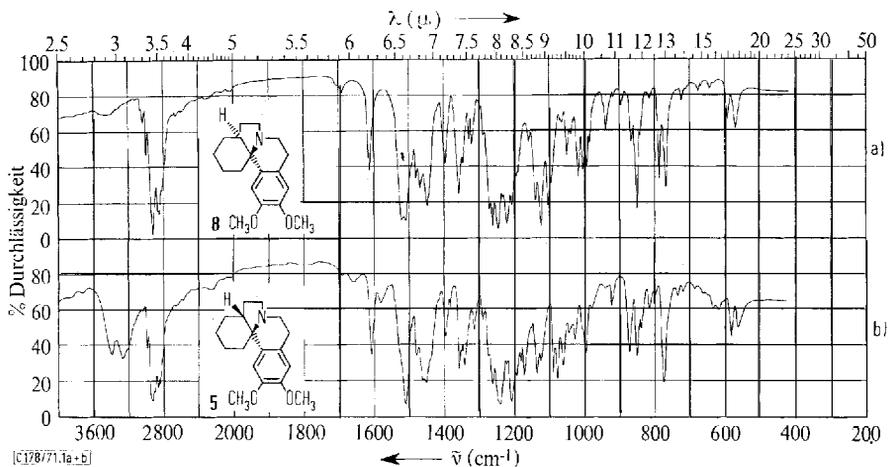
Schema 1



Schema 2



Die Base **19** ist in Methanol mit Platin nicht hydrierbar, nimmt aber in Eisessig langsam 1 Moläquiv. Wasserstoff auf. Das Dünnschichtchromatogramm auf Aluminiumoxid zeigt stets noch Ausgangsmaterial und zwei neue Substanzen mit sehr unterschiedlichen  $R_F$ -Werten, von denen die schneller laufende der *cis*-Base **8** entspricht. Durch chromatographische Auftrennung und Destillation gewinnt man die langsamer laufende Base als zähflüssiges Öl, das ein hellgelbes Pikrat vom Schmp. 201–204° liefert<sup>24</sup>). Die Base ist mit **8** isomer, zeigt ein abweichendes IR-Spektrum (vgl. Abbild. 1), aber ein Massenspektrum, das mit dem der *cis*-Base übereinstimmt; die langsamer laufende Substanz ist daher die *trans*-Base **5**.



Abbild. 1. IR-Spektren der Stereoisomeren  $C_{18}H_{25}NO_2$  in KBr

a) *cis*-Base **8**, Schmp. 56°

b) *trans*-Base **5**, Schmp. 62° mit einem halben Mol Kristallwasser

Die in Tab. 2 angegebenen Daten der NMR-Spektren von **5** und **8** zeigen den schon bei den stereoisomeren Lactamen erwähnten Unterschied in der Verschiebung der aromatischen Protonen: auch hier erscheint das Proton an C-14 der *trans*-Base bei tieferem Feld.

Tab. 2. NMR-Spektren<sup>22)</sup> der *cis*- und *trans*-Lactame **14** und **15** und der zugehörigen Basen **8** und **5**

	14-H	17-H	$\Delta$ Hz
<b>14</b>	6.93	6.63	18.0
<b>8</b>	6.71	6.50	12.6
<b>15</b>	7.22	6.66	33.6
<b>5</b>	7.18	6.63	33.0

Nach Modellbetrachtungen<sup>25)</sup> schiebt sich das aromatische Proton an C-14 bei den *trans*-Verbindungen zwischen die  $\alpha$ -ständigen Wasserstoffatome an C-1 und C-3

24) Das von Faro beschriebene Pikrat vom Schmp. 189–191° (s. o.) ist eine Modifikation.

25) Dreiding-Stereomodelle.

ein, während es bei den *cis*-Verbindungen von diesen weiter entfernt ist. Der Unterschied in der chemischen Verschiebung, der für die Konfigurationszuordnung maßgeblich ist, beruht daher auf einem rein sterischen Effekt.

Aus der Differenz in der chemischen Verschiebung der aromatischen Protonen kann man auch ablesen, daß die Reduktion der Lactamgruppe in der *cis*-Reihe zu einer deutlichen Verminderung der Ringspannung und damit größerer Beweglichkeit des Ringes A führt, während sie in der starrereren *trans*-Reihe praktisch keine Veränderung bewirkt.

Wir haben die *cis*-Base **8** stets als dickflüssiges Öl erhalten, jetzt kristallisierte sie nach jahrelanger Aufbewahrung im Eisschrank bei Entnahme einer Probe freiwillig; die Kristalle sind in Pentan spielend löslich und schmelzen bei 56°. Die *trans*-Base **5** kristallisiert leichter unter Aufnahme eines halben Mols Kristallwasser und schmilzt bei 62°; ihr hellgelbes Pikrat ist lichtempfindlich und verfärbt sich orange, eine Eigenschaft, die dem *cis*-Pikrat fehlt.

**12** verhält sich bei der katalytischen Hydrierung mit Palladium in Methanol ebenso wie die natürlichen Alkaloide<sup>12)</sup>; dasselbe gilt auch für die  $\Delta^{1(6)}$ -Base **19** gegenüber Platin in Methanol. Dagegen geht die Selektivität bei den Hydrierungen von **12** mit Platin in Methanol, bzw. **12** und **19** mit Platin in Eisessig verloren. Bei den natürlichen Alkaloiden hat offenbar die am C-Atom 3  $\beta$ -ständige Methoxy- bzw. Hydroxygruppe einen dirigierenden Einfluß auf den sterischen Verlauf der Hydrierung.

### Präparative Darstellung und Spaltung des 15.16-Dimethoxy-*trans*-erythrinans (**5**)

Nach den oben dargelegten experimentellen Befunden kann jetzt die *trans*-Base **5** im präparativen Maßstab einfach dargestellt werden. Man hydriert das leichter zugängliche Dien-lactam **13** mit Platin in Eisessig, reduziert das gesamte Hydrierungsprodukt mit Lithiumalanat und chromatographiert das Basengemisch an Aluminiumoxid. Bei der unterschiedlichen Wanderungsgeschwindigkeit der Basen gelingt die Auftrennung bequem und nahezu quantitativ; die Ausbeute an **5** liegt bei 30% und mehr.

In gleicher Weise läßt sich auch das Lactamgemisch **15** + **18** nach der Reduktion mit Lithiumalanat leicht in die Basen **5** und **19** trennen, wodurch die Struktur des nicht in reiner Form isolierten  $\Delta^{1(6)}$ -Lactams **18** bewiesen ist.

Die Spaltung der racemischen *trans*-Base **5** in die optischen Antipoden wird mit Hilfe der links- und rechtsdrehenden Dibenzoylweinsäuren in der üblichen Weise durchgeführt. Das Ergebnis ist in Tab. 3 zusammengefaßt, in der auch die von uns gefundenen Daten für die Spaltung der *cis*-Base **8** angeführt sind<sup>26)</sup>. Tab. 4 gibt die Werte der optischen Rotationsdispersion für die Dibenzoyltartrate **A** und **B** der *trans*-Base an; sie entsprechen den Werten, die *Boekelheide* und *Chang*<sup>27)</sup> für die rechts- und linksdrehenden Dibenzoyltartrate der *cis*-Base gefunden haben. Da für den Methyläther des Hexahydro-apoerysodins die (5*S*,6*S*)-Konfiguration bewiesen

<sup>26)</sup> Unsere Werte weichen z. T. von denen der Literatur ab, vgl. I. c. 5, 10, 11).

<sup>27)</sup> V. *Boekelheide* und M. Y. *Chang*, J. org. Chemistry **29**, 1303 (1964).

ist<sup>28)</sup>, kann auch die absolute Konfiguration für die optischen Antipoden der *trans*-Reihe angegeben werden: der dem natürlichen Abbauprodukt entsprechende Antipode mit (5*S*,6*R*)-Konfiguration dreht rechts.

Tab. 3. Spaltung der *cis*- und *trans*-Basen **8** und **5** in die optischen Antipoden

<i>cis</i> -Base <b>8</b>	$[\alpha]_D^{20}$	<i>c</i>	Lösungsmittel
(+)-15.16-Dimethoxy-erythrinan-dibenzoyl-D-(–)-tartrat	+91° +40°	1.792 1.240	CH <sub>3</sub> OH CHCl <sub>3</sub>
(–)-15.16-Dimethoxy-erythrinan-dibenzoyl-L-(+)-tartrat	–91°	1.972	CH <sub>3</sub> OH
15.16-Dimethoxy-(5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )-erythrinan Pikrat	+52.7° +97.7°	1.416 1.700	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH CHCl <sub>3</sub>
15.16-Dimethoxy-(5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> )-erythrinan Pikrat	–52.9° –99°	1.260 1.264	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH CHCl <sub>3</sub>
<i>trans</i> -Base <b>5</b>			
(+)-15.16-Dimethoxy-erythrinan-dibenzoyl-D-(–)-tartrat ( <b>A</b> )	+61.6°	1.356	CH <sub>3</sub> OH
(–)-15.16-Dimethoxy-erythrinan-dibenzoyl-L-(+)-tartrat ( <b>B</b> )	–61.3°	1.348	CH <sub>3</sub> OH
15.16-Dimethoxy-(5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-erythrinan Pikrat	–2.97° –0.74°	0.908 1.356	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH CHCl <sub>3</sub>
15.16-Dimethoxy-(5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-erythrinan Pikrat	+3.5° +0.75°	1.612 1.320	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH CHCl <sub>3</sub>

Tab. 4. Optische Rotationsdispersion  $[\alpha]_{\lambda}^{20}$  der Dibenzoyltartrate **A** und **B** aus Tab. 3 in Methanol

	$\lambda$ 589	578	546	436	364	313 m $\mu$
<b>A</b> ( <i>c</i> = 1.356)	+61.6	+65	+76	+152	+300	+610
<b>B</b> ( <i>c</i> = 1.348)	–61.3	–64.4	76	151	–297	–605

Wir benötigten die optisch aktiven Basen für pharmakologische Untersuchungen, um das curare-artige Wirkprinzip der Erythrinane am denervierten Rattenzwerchfell<sup>29)</sup> zu studieren.

Es ergab sich als überraschender Befund, daß praktisch kein Aktivitätsunterschied zwischen den *cis*- und *trans*-Basen, auch nicht zwischen ihren optischen Antipoden, besteht<sup>30)</sup>. Die Curarewirkung der Erythrinane ist weder struktur- noch konfigurations-spezifisch.

### Hofmann-Abbau der stereoisomeren Basen

Der Abbau der stereoisomeren Basen **5** und **8** nach *Hofmann* wurde in Angriff genommen, um unabhängig von den physikalischen Methoden auch auf chemischem Wege den Beweis für das Erythrinangerüst der neuen Base **5** zu erbringen. Dazu ist

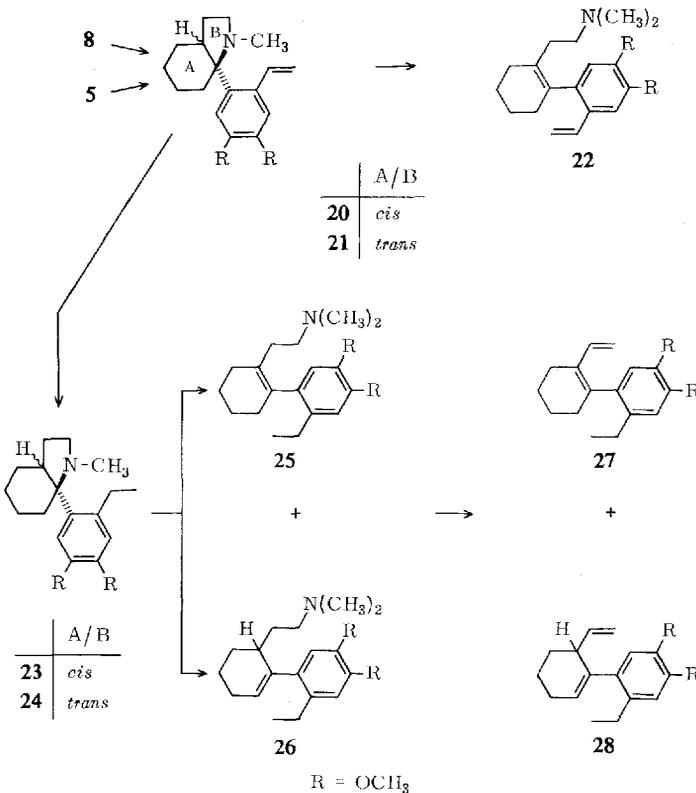
<sup>28)</sup> Vgl. z. B. Chemistry of the Alkaloids, Ed.: S. W. Pelletier, S. 173, Van Nostrand Reinhold, New York 1970.

<sup>29)</sup> H. Lüllmann und E. Muscholl, Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmakol. exp. Pathol. **221**, 209 (1954).

<sup>30)</sup> H. Lüllmann, A. Mondon und P.-R. Seidel, Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmakol. exp. Pathol. **258**, 91 (1967).

es notwendig, den Abbau zu wiederholen, bis durch Aufhebung des chiralen Zentrums am C-Atom 6 identische Abbauprodukte erhalten werden. Dies kann nach zwei oder drei Abbauschritten der Fall sein, je nachdem die Ringöffnung in der *cis*- und *trans*-Reihe gleichsinnig oder abweichend verläuft.

Der Abbau nach *Hofmann* hat bei der Strukturaufklärung der Erythroidine durch *Boekelheide* und Mitarbb. wichtige Aufschlüsse geliefert<sup>28)</sup>, in der Reihe der aromatischen Erythrina-Alkaloide hat er kaum eine Rolle gespielt. *Kenner*, *Khorana* und *Prelog*<sup>31)</sup> haben den Abbau am Tetrahydro-erysotrin studiert und gefunden, daß die *des*-Base im zweiten Abbauschritt nur Ausgangsmaterial unter Abspaltung von Methanol zurückerliefert. Wir fanden schon bei der aus **8** dargestellten Ammoniumbase das gleiche Verhalten und haben deshalb die Versuchsbedingungen verschärft; durch Erhitzen der Methojodide mit gepulvertem Kaliumhydroxid im Vakuum erhält man die *des*-Basen in guter Ausbeute. Das Verfahren hat sich für alle Abbauschritte bis zum N-freien Produkt bewährt.



Beim Abbau der leichter zugänglichen *cis*-Base **8** entsteht die kristalline *des*-Base **20** vom Styroltyp, deren Struktur aus den Spektren ablesbar ist. Ein wiederholter Abbau zu **22** gelingt ohne weiteres, doch ist die Base unbeständig, so daß es günstiger ist,

<sup>31)</sup> G. W. Kenner, H. G. Khorana und V. Prelog, *Helv. chim. Acta* **34**, 1969 (1951).

den Abbau mit der Dihydro-*des*-base **23** fortzusetzen. Aus ihr erhält man unter Öffnung des Fünfringes ein Gemisch der öligen Basen **25** + **26**, das nach dem Dünnschichtchromatogramm einheitlich erscheint, sich nach dem NMR-Spektrum aber als 1:1-Gemisch der Doppelbindungsisomeren zu erkennen gibt; die Struktur von **25/26** wird durch das Singulett für 6 Protonen der Dimethylaminogruppe bewiesen. Da sich die Isomeren chromatographisch nicht trennen lassen, muß im letzten Abbau-schritt das Gemisch eingesetzt werden. Unter den Versuchsbedingungen tritt eine weitgehende Isomerisierung zur N-freien Verbindung **27** ein, in der spektroskopisch noch eine Beimengung des nicht konjugierten Diens **28** nachweisbar ist.

In der *trans*-Reihe spaltet sich das Methojodid von **5** ebenfalls zur kristallinen *des*-Base **21** mit Styrolchromophor; sie ist im Gegensatz zu **20** unbeständig und verfärbt sich beim Aufbewahren eosinrot. Auch die reine Base zeigt ein besonderes Verhalten, da ihre Vinylgruppe leicht Methanol anlagert und wieder abspaltet. Diese Eigenschaft ist bei der Messung des UV-Spektrums in Methanol am Verschwinden des Styrolchromophors und im NMR-Spektrum in Deuteromethanol am Verschwinden der Vinylprotonen zu erkennen; dampft man das Lösungsmittel unterhalb 35° bei Unterdruck bis  $10^{-3}$  Torr ab und löst den Rückstand erneut in Methanol oder Deuteromethanol, so ist bei sofortiger Messung der Styrolchromophor bzw. die Vinylgruppe wieder sichtbar.

Danach war es verständlich, daß die katalytische Hydrierung zu **24** in Methanol vorzeitig abbricht und das destillierte Produkt geringe Mengen Ausgangsmaterial enthält<sup>32)</sup>.

Die Spaltung des Methojodids von **24** führt ebenso wie in der *cis*-Reihe zu einem Gemisch der Doppelbindungsisomeren **25** + **26** im Verhältnis etwa 2:1. Daher zeigt das NMR-Spektrum alle Signale mit der gleichen Verschiebung aber abweichender Intensität, ein Unterschied, der im letzten Schritt zu **27** verschwindet. Aus beiden sterischen Reihen resultiert schließlich ein identisches Abbauprodukt, so daß auch auf chemischem Wege der Beweis für das Erythrinagerüst der Base **5** erbracht ist.

### **trans-Erythrinan (6)**

Zum Vergleich mit dem *cis*-Erythrinan (**7**) von Belleau<sup>4)</sup> haben wir die Dimethoxy-*trans*-Base **5** zur Stammverbindung der sterischen Reihe, dem *trans*-Erythrinan (**6**), abgebaut. Hierzu werden die Äthergruppen mit Bromwasserstoffsäure zum Hydrobromid des 15.16-Dihydroxy-*trans*-erythrinans gespalten, das im Gegensatz zum entsprechenden *cis*-Derivat<sup>33)</sup> nur amorph anfällt. Das Rohprodukt zeigt im NMR-Spektrum keine Methylätherprotonen mehr und wird direkt weiter umgesetzt. Zur Entfernung der Hydroxygruppen haben wir wieder die Methode von Kenner und Williams<sup>34)</sup> herangezogen, die sich auch hier vorzüglich bewährt hat. Nach der Veresterung der Phenolgruppen mit Diäthylphosphit werden beide Estergruppen mit Lithium in flüssigem Ammoniak in einem Schritt in guter Ausbeute reduktiv abgespalten. Die Rohbase wird chromatographiert und destilliert und liefert dann reines

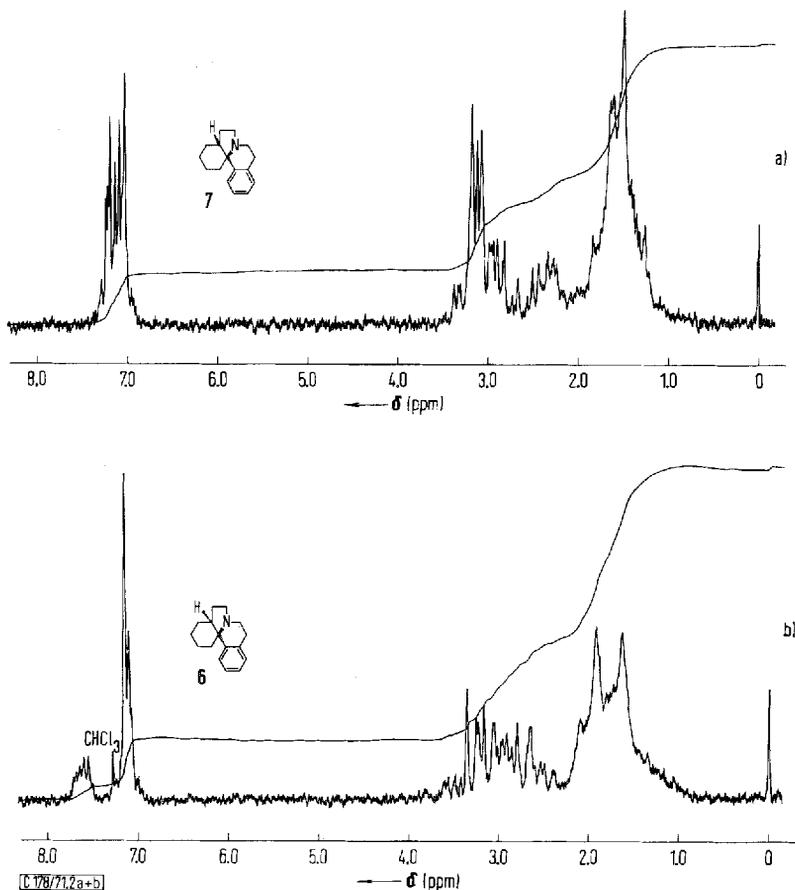
<sup>32)</sup> Derartige Präparate färben sich daher beim Aufbewahren noch rosa.

<sup>33)</sup> A. Mondon, G. Hasselmeyer und J. Zander, Chem. Ber. **92**, 2543 (1959).

<sup>34)</sup> G. W. Kenner und N. R. Williams, J. chem. Soc. [London] **1955**, 522.

*trans*-Erythrinan (**6**), ein farbloses Öl, das im Gegensatz zum *cis*-Erythrinan (**7**) bisher keine Neigung zur Kristallisation gezeigt hat; zur Charakterisierung ist das gut kristallisierende Pikrat geeignet.

Die Stereoisomeren **6** und **7** haben übereinstimmende UV- und Massenspektren, aber verschiedene IR- und NMR-Spektren. In letzteren (vgl. Abbild. 2) tritt der sterisch bedingte Effekt der *trans*-Erythrinane besonders deutlich in Erscheinung, da hier zwei aromatische Protonen nach tieferem Feld verschoben sind.



Abbild. 2. NMR-Spektren<sup>22)</sup> von a) *cis*- (**7**) und b) *trans*-Erythrinan (**6**)

### Schlussbemerkung

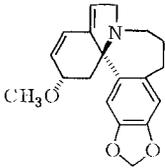
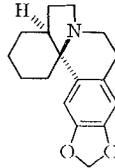
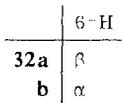
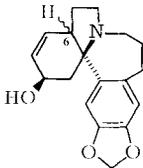
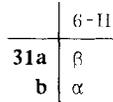
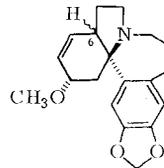
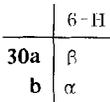
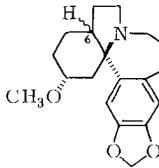
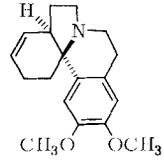
Die Synthese von *trans*-Erythrinanen wird auch von anderer Seite beansprucht. Kametani und Mitarbb.<sup>35,36)</sup> haben nach ihren Angaben das *trans*-Lactam **15** bzw. das entsprechende 16-Hydroxy-15-methoxy-*trans*-lactam durch Phenolcyclisierung ohne Anwendung von

<sup>35)</sup> T. Kametani, H. Agui und K. Fukumoto, Chem. Pharmac. Bull. [Tokyo] **16**, 1285 (1968).

<sup>36)</sup> T. Kametani, H. Agui, K. Saito und K. Fukumoto, J. heterocycl. Chem. **6**, 453 (1969).

Säure<sup>37)</sup> dargestellt. Die Eigenschaften ihrer Verbindungen stimmen aber nicht mit den von uns gefundenen überein, so daß wir in einer gesonderten Notiz zu diesen Arbeiten Stellung nehmen werden<sup>38)</sup>.

In Beziehung zu unseren Arbeiten stehen auch die *trans*-Schelhammerane **30a**–**32a**, die von Johns und Mitarbb.<sup>39–41)</sup> bei ihren ausgezeichneten Untersuchungen über die Homörythrina-Alkaloide aus Schelhammera-Arten beschrieben werden<sup>42)</sup>.

**29****33****34**

Das in 30proz. Ausbeute aus Schelhammeridin (**29**) durch katalytische Hydrierung mit Platin in Eisessig gewonnene Tetrahydro-schelhammeridin ist als *trans*-Verbindung **30a** formuliert mit der Begründung, daß die Anlagerung von Wasserstoff an **29** nur von der sterisch unbehinderten Seite des Moleküls her erfolgen könne. Diese Annahme hat sich schon bei der Hydrierung der Erythrina-Alkaloide als nicht zutreffend erwiesen<sup>8)</sup>.

Wie oben dargelegt ist, kann die Zuordnung der Erythrinane zur *cis*- oder *trans*-Reihe aus den NMR-Spektren abgelesen werden: kennzeichnend ist die chemische Verschiebung der aromatischen Protonen und die Differenz der Signale. Diese Merkmale sollten auch in der Homöoriehe Gültigkeit haben, da Modellbetrachtungen<sup>25)</sup> keine wesentlichen Unter-

<sup>37)</sup> T. Kametani, K. Fukumoto, H. Agui, H. Yagi, K. Kigasawa, H. Sugahara, M. Hiragi, T. Hayasaka und H. Ishimaru, J. chem. Soc. [London] C **1968**, 112.

<sup>38)</sup> A. Mondon, Chem. Ber. **104**, 2960 (1971), nachstehend.

<sup>39)</sup> J. S. Fitzgerald, S. R. Johns, J. A. Lambertson und A. A. Sioumis, Austral. J. Chem. **22**, 2187 (1969).

<sup>40)</sup> S. R. Johns, J. A. Lambertson, A. S. Sioumis und H. Soares, Austral. J. Chem. **22**, 2203 (1969).

<sup>41)</sup> S. R. Johns, J. A. Lambertson und A. A. Sioumis, Austral. J. Chem. **22**, 2219 (1969).

<sup>42)</sup> Für das Grundgerüst der Homörythrina-Alkaloide haben die Autoren den Namen Schelhammeran vorgeschlagen.

schiede hinsichtlich der sterischen Verhältnisse erkennen lassen. In Tab. 5 sind die NMR-Daten der *cis*-Erythrinane **8**, **33**<sup>43)</sup> und **34**<sup>43)</sup> denen der Schelhammerane **30**–**32**<sup>44)</sup> gegenübergestellt:

Tab. 5. Vergleich der NMR-Spektren<sup>22)</sup> von **8**, **33** und **34** mit **30**, **31** und **32**

	14-H	17-H	$\Delta$ Hz
<b>8</b>	6.71	6.50	12.6
<b>33</b>	6.75	6.61	14.4
<b>34</b>	6.73	6.59	8.4
	15-H	18-H	$\Delta$ Hz
<b>30</b>	6.83	6.51	19.2
<b>31</b>	6.71	6.50	12.6
<b>32</b>	6.66	6.52	8.4

Da die Werte der Schelhammerane innerhalb der für *cis*-Erythrinane gültigen Grenzen liegen, halten wir die Formulierungen **30b**–**32b** für die fraglichen Verbindungen für besser begründet.

In der Zuordnung zur *cis*-Reihe bestärkt uns noch ein interessanter Befund der Autoren: sie erhielten aus **29** in geringer Menge ein zweites Tetrahydroprodukt mit tertiärem Stickstoff, dessen Struktur noch nicht völlig geklärt ist. Sein NMR-Spektrum mit Signalen der aromatischen Protonen bei 7.07 und 6.51 ppm und der Differenz  $\Delta = 33.6$  Hz entspricht völlig dem des Dimethoxy-*trans*-erythrinans **5** in Tah. 2; da auch das chromatographische Verhalten für eine *trans*-Base spricht, vermuten wir, daß in diesem Nebenprodukt tatsächlich das *trans*-Schelhammeran **30a** vorliegt.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die großzügige Förderung unserer Arbeiten.

### Beschreibung der Versuche<sup>45)</sup>

Bei den Hydrierungen mit Platin wird stets vorreduziertes PtO<sub>2</sub> nach Adams verwendet (Einwaage auf Oxid bezogen). Die Dünnschichtchromatogramme (DSC) der Lactame sind mit Kieselgel G und dem Laufmittel Chloroform/4% Methanol, die der Basen mit Aluminiumoxid und dem Laufmittel Benzol/1% Methanol durchgeführt (Entwicklung mit Joddampf). Zur Säulenchromatographie dient Aluminiumoxid nach Brockmann oder Florisil (60/100 mesh) und als Lösungsmittel Benzol, dem zum Eluieren wechselnde Mengen Methanol zugesetzt werden. Die Temp.-Angaben bei den Destillationen beziehen sich stets auf Badtemperaturen.

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die UV-Spektren sind in Methanol mit dem Spektrometer RPQ 20 A der Fa. C. Zeiss gemessen; Angaben in  $\lambda_{\max}/\lambda_{\min}$  in nm (lg  $\epsilon$ ). Die IR-Spektren sind, soweit Angaben fehlen, als KBr-Preßlinge mit dem Gitterspektrophotometer 421 (Angabe in Wellenzahl) oder dem Infracord 137 (Angabe in Wellenlänge) der Fa. Perkin-Elmer gemessen. Zur Aufnahme der NMR-Spektren vgl. l. c.<sup>22)</sup>. Die Massenspektren sind mit dem Atlas-CH4-Gerät mit Festkörperionenquelle bei 70 eV aufgenommen; Angaben in *m/e* (% relative Intensität).

<sup>43)</sup> A. Mondon, J. Zander und H.-U. Menz, Liebigs Ann. Chem. **667**, 126 (1963).

<sup>44)</sup> Für **30**–**32** ist die übereinstimmende Konfiguration an C-6 bewiesen, vgl. l. c.<sup>41)</sup>.

<sup>45)</sup> Die Analysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium, Kronach, von Frau Ilse Beetz ausgeführt.

*Katalytische Hydrierung von 15.16-Dimethoxy-erythrinadien-(1.6)-on-(8) (13)*

a) Mit Platin in Methanol (Halbmikroversuch): 600 mg **13** werden in 80 ccm Methanol mit Platin (50 mg) hydriert. Nach 2 Stdn. ist die Wasserstoff-Aufnahme beendet und beträgt 84 ccm (ber. 94 ccm). Nach Filtrieren einer Lösung des Hydrierungsproduktes in Benzol über  $\text{Al}_2\text{O}_3$  kristallisiert der Abdampfdruckstand des Filtrats aus Äther spontan und liefert 132 mg reines *cis*-Lactam **14**<sup>7)</sup> vom Schmp. 117–118° und danach noch 148 mg einer Fraktion vom Schmp. 97–101° (im DSC 2 Substanzflecke); zurück bleiben 315 mg Harz (im DSC 3 Substanzflecke). Die vereinigten Mischfraktionen (458 mg) werden an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Säule 117 × 16 mm) chromatographiert; man eluiert mit Benzol/0,2% Methanol in 60-ccm-Fractionen:

Fraktions-Nr.	Rückstand in mg	enthält Verbindung
8–11	56	<b>14</b>
12–16	361	<b>14</b> + <b>15</b> + <b>16</b>
17–22	37	<b>16</b>

Der Rückstand der Fraktionen 17–22 liefert aus Äther Nadeln vom Schmp. 130°, nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit dem  $\Delta^6$ -Lactam **16**<sup>21)</sup> identisch.

Die Fraktionen 12–16 (361 mg) werden erneut an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Säule 245 × 16 mm) chromatographiert; man eluiert mit Benzol/0,1% Methanol in 75-ccm-Fractionen:

Fraktions-Nr.	Rückstand in mg	enthält Verbindung
16–19	204	<b>14</b> + <b>15</b>
20–22	36	<b>14</b>
23–27	43	<b>14</b> + <b>16</b>
28–42	69	<b>16</b>

Der Rückstand der Fraktionen 20–22 kristallisiert unter Äther in Nadelchen vom Schmp. 86–87°; da der  $R_f$ -Wert und das IR-Spektrum in  $\text{CCl}_4$  mit denjenigen von **14** identisch sind, liegt eine neue instabile Modifikation vor, die durch ihr Verhalten beim Misch-Schmp. und die Umwandlung in die stabile Modifikation vom Schmp. 117–118°<sup>7)</sup> bestätigt wird. Der Rückstand der Fraktionen 28–42 liefert aus Äther ebenfalls eine instabile Modifikation von **16** mit dem Schmp. 96–101°; sie wurde nach den vorstehenden Kriterien erkannt und durch Umwandlung in die stabile Modifikation vom Schmp. 130°<sup>21)</sup> bestätigt.

*15.16-Dimethoxy-trans-erythrinan-on-(8) (15)*: 158 mg Rückstand der vorstehenden Fraktionen 16–19 werden erneut an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Säule 190 × 16 mm) chromatographiert. Beim Eluieren mit Benzol/0,05% Methanol in 75-ccm-Fractionen wird in der 11–20ten Fraktion ein DSC-einheitlicher Stoff abgetrennt (55 mg), während die nachfolgenden Fraktionen wieder Gemische enthalten. Aus dem reinen Produkt werden nach wiederholter Kristallisation aus Äther stark lichtbrechende, hexagonale Prismen vom Schmp. 125–126° gewonnen; Ausb. 25 mg (4,2%).

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3$  (301,4) Ber. C 71,73 H 7,69 N 4,65 Gef. C 71,81 H 7,67 N 4,77

UV:  $\lambda_{\text{max}}$  230 (3,99) und 283 (3,60);  $\lambda_{\text{min}}$  255 (2,90).

IR: CO-Lactam 1689/cm; ferner intensive Banden im langwelligen Bereich bei 1095, 1061, 875, 772 und 576/cm<sup>46)</sup>.

NMR: 14-H 7,22 (1H, s) und 17-H 6,66 (1H, s);  $\text{CH}_3\text{O}$  3,88 und 3,83 (je 3H, s); ferner Multipletts bei 4,4–3,8 (2H), 3,7–2,5 (4H) und 2,5–1,5 ppm (Restprotonen).

<sup>46)</sup> Im *cis*-Lactam **14** tritt die CO-Lactam-Bande bei 1675/cm auf; die für **15** angegebenen Banden im langwelligen Bereich fehlen bei **14**.

Massenspektrum: 301  $M^{-1}$  (35), 272 (3), 259 (19), 258 (100), 246 (2), 245 (16), 244 (15), 217 (4), 216 (6), 214 (3), 202 (2) und 200 (3)<sup>47)</sup>.

b) *Mit Platin in Methanol (präparativer Ansatz)*: 17.35 g **13** werden in 300 ccm Methanol mit Platin (0.3 g) hydriert. Nach 24 Stdn. ist die *Wasserstoff*-Aufnahme mit 2010 ccm beendet (ber. 2680 ccm). Das von Methanol befreite Hydrierungsprodukt wird in Benzol an Florisil (Säule 235 × 52 mm) chromatographiert:

Benzol/ % Methanol	60-ccm-Fractionen Nr.	Rückstand in g	enthält Verbindung
0.2	13–125	7.9	<b>15 + 18</b>
0.2	126–179	1.1	<b>15 + 18 + 14</b>
0.2	180–220	2.0	<b>14</b>
0.2–0.5	221–301	2.2	<b>14 + 16</b>
0.5–2.0	302–360	4.2	<b>14 + 16</b>

Die Fraktionen 13–125 erscheinen im DSC einheitlich mit dem  $R_g$ -Wert von **15** und liefern unter Äther ein Kristallinat, dessen Schmp. 117–119° sich beim Umkristallisieren nicht mehr erhöht.

IR (KBr oder  $CCl_4$ ): Charakteristische Bande bei 9.0  $\mu$ , die nicht zum Spektrum von **15** gehört.

NMR: Neben den Singulets der aromatischen Protonen von **15** treten Banden bei 6.73 (s) und 5.85 ppm (m) auf.

Mikrohydrierung: 28.7 mg des Kristallinats nehmen mit Platin in Eisessig 1.24 ccm *Wasserstoff* auf (für 1 Doppelbindung ber. 2.30 ccm). Das Hydrierungsprodukt wird bei 168°/10<sup>-3</sup> Torr destilliert und kristallisiert dann aus Äther, Schmp. 92–96°; Mischkristallinat aus **14 + 15**, dessen IR-Spektrum mit dem des von *Faro*<sup>15,16)</sup> beschriebenen Stoffes vom Schmp. 93° übereinstimmt.

Im Kristallinat vom Schmp. 117–119° liegt danach ein Gemisch von **15** mit dem unbekanntem  $\Delta^{1(6)}$ -Lactam **18** vor, dessen Zusammensetzung noch exakt bewiesen wird (s. u.).

c) *Mit Platin in Eisessig*: 3.58 g **13** werden in 50 ccm Eisessig mit Platin (0.4 g) bei 20° hydriert. Die *Wasserstoff*-Aufnahme erfolgt schnell und erreicht nach 3 Stdn. mit 545 ccm den theoretischen Wert für 2 Doppelbindungen. Aus dem Filtrat wird der Eisessig i. Vak. abgedampft und der in Benzol gelöste Rückstand mit verd. Natronlauge und Wasser gewaschen. Man gewinnt 3.25 g Harz, dessen DSC nur Substanzflecke für **14 + 15** anzeigt. Das Material wird an Florisil (Säule 220 × 32 mm) aufgetrennt:

Benzol/ % Methanol	60-ccm-Fractionen Nr.	Rückstand in g	DSC
0.2	19–60	0.69	<b>15</b>
0.2–1.0	61–134	1.40	<b>14 + 15</b>
1.0–2.0	135–160	1.03	<b>14</b>

Der Rückstand aus den Fraktionen 19–60 wird zweimal aus Äther kristallisiert und schmilzt dann bei 119–121°. Die Substanz ist mit der unter a) gewonnenen Verbindung **15** vom Schmp. 125–126° praktisch identisch; die den Kristallen noch anhaftende Verunreini-

<sup>47)</sup> Das Massenspektrum von **14** besitzt die gleichen Fragmente mit folgenden relativen Intensitäten: (23), (4), (16), (100), (4), (25), (22), (16), (23), (8), (8) und (12).

gung ist geringfügig und spektroskopisch kaum nachweisbar; auch zeigt der Misch-Schmp. keine Erniedrigung und liegt zwischen dem der Komponenten. Der Rückstand aus den Fraktionen 135–160 liefert aus Äther sofort reines *cis*-Lactam **14**<sup>7)</sup> vom Schmp. 117–118°.

d) Mit Palladium-Kohle in Methanol: 200 mg **13** nehmen in 50 ccm Methanol mit 5proz. Pd-Kohle (20 mg) in 5 Stdn. 31.8 ccm Wasserstoff auf (ber. 31.4 ccm). Nach Destillation bei 165°/10<sup>-3</sup> Torr kristallisiert das Hydrierungsprodukt aus Äther und schmilzt bei 117–118°. Die Verbindung ist nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit **14**<sup>7)</sup> identisch; Ausb. 181 mg (92%).

#### 15.16-Dimethoxy-erythrin-(1(6)) (**19**)

a) 29.4 mg frisch destillierte Dienbase **12** werden in 5 ccm Methanol mit 20 mg 5proz. Pd-Kohle hydriert. Die Wasserstoff-Aufnahme beträgt in 75 Min. 2.64 ccm (ber. 2.58 ccm für eine Doppelbindung). Das Hydrierungsprodukt ist DSC-einheitlich und wird zur Analyse bei 135–140°/0.01 Torr destilliert: dickflüssiges Öl, das mit Platin in Methanol keinen Wasserstoff mehr aufnimmt und beim Aufbewahren unter Dunkelfärbung verharzt.

C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub> (285.4) Ber. C 75.75 H 8.12 N 4.91 Gef. C 75.46 H 8.03 N 4.87

UV: λ<sub>max</sub> 282 (3.54) und λ<sub>min</sub> 255 (3.02).

IR: Charakteristische Banden bei 6.2, 6.6, 6.8, 7.1, 8.0, 8.2, 9.0, 9.4, 10.0, 10.9 und 11.7 μ.

NMR: 14-H 6.72 (1H, s), 17-H 6.60 (1H, s), 1-H 5.68 (1H, m) und CH<sub>3</sub>O 3.86 und 3.82 (je 3H, s).

Massenspektrum: 285 M<sup>+</sup> (28), 258 (15), 257 (100), 256 (70), 255 (7), 242 (12), 226 (12), 214 (5) und 210 (5)<sup>48)</sup>.

Pikrat: Schmp. 181–182° aus Methanol; daneben tritt eine Modifikation vom Schmp. 168° auf, die in die höherschmelzende umwandelbar ist.

C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> (514.5) Ber. N 10.89 Gef. N 10.83

b) 0.50 g 15.16-Dimethoxy-erythrinadien-(1.6)-thion-(8)<sup>23)</sup> werden mit deaktiviertem Raney-Nickel nach der Vorschrift von Seidel<sup>17)</sup> desulfuriert. Man reinigt die Rohbase über ihr Pikrat vom Schmp. 180–182° und erhält nach Zerlegen desselben wieder eine ölige Base (0.33 g = 73%), deren IR- und NMR-Spektren mit denen der unter a) gewonnenen Base identisch sind; der Misch-Schmp. der Pikrate zeigt keine Erniedrigung<sup>49)</sup>.

c) Zur Darstellung von **19** aus dem Lactamgemisch **15** + **18** s. unten.

#### (±)-15.16-Dimethoxy-trans-erythrinan (**5**)

a) Aus 12.0 g **13** werden durch katalytische Hydrierung mit Platin in Eisessig, wie oben beschrieben, 11.8 g Lactamgemisch **14** + **15** gewonnen. Das gesamte Rohprodukt löst man in 500 ccm absol. Äther, läßt die Lösung in eine gerührte Suspension von 12.0 g Lithiumalanat in 120 ccm absol. Äther einfließen und erhitzt 16 Stdn. unter Rückfluß.

Der Ansatz wird in bekannter Weise zerlegt<sup>50)</sup> und der basische Anteil isoliert; Ausb. 11.03 g gelbes Öl. Man chromatographiert die Rohbase in Benzol an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Säule 195 × 52 mm) und eluiert unter Zusatz von Methanol in 60-ccm-Fractionen:

<sup>48)</sup> Zum Vergleich sei das Massenspektrum der Δ<sup>6</sup>-Base **17**<sup>21)</sup> (am Pikrat gemessen) angegeben: 285 M<sup>+</sup> (100), 284 (55), 270 (10.6), 257 (11.4), 256 (52), 255 (2.9), 243 (23), 242 (63), 229 (49) und 226 (10).

<sup>49)</sup> Der Versuch wurde von Jutta Pawlenka durchgeführt.

<sup>50)</sup> V. M. Mićović und M. L. Mihailović, J. org. Chemistry **18**, 1190 (1953).

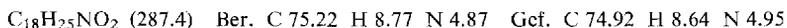
Benzol/% Methanol	Fraktions-Nr.	Rückstand g	DSC
0.1	7–52	6.52	<b>8</b>
0.1	53–127	1.52	<b>8 + 5</b>
0.1–1.0	128–185	2.80	<b>5</b>

1.50 g Rückstand der Mischfraktionen 53–127 werden noch einmal in gleicher Weise aufgetrennt (Säule 180 × 30 mm):

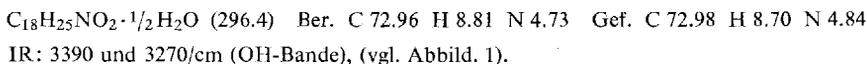
Benzol/% Methanol	Fraktions-Nr.	Rückstand g	DSC
0.1	4–7	0.13	<b>8</b>
0.1	8–30	0.44	<b>8 + 5</b>
0.1–2.0	31–80	0.94	<b>5</b>

Die Rohausb. an **8** beträgt 6.65 g (59.0%) und an **5** 3.74 g (33.2%).

Die *trans*-Base **5** wird zur Analyse bei 135–140°/5·10<sup>-3</sup> Torr destilliert: hochviskoses Öl, Ausb. 3.56 g (31.5%).



Beim Aufbewahren an der Luft kristallisiert die Base freiwillig unter Aufnahme von Kristallwasser, Schmp. 62° aus Äther/Pentan.



Durch Destillation i. Hochvak. (s. o.) wird die wasserfreie Base zurückgewonnen:

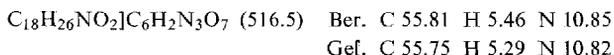
UV:  $\lambda_{\max}$  282 (3.46) und  $\lambda_{\min}$  253 (2.92).

IR (Film): Charakteristische Banden bei 1608, 1510, 1462, 1396, 1351, 1262, 1248, 1210, 1134, 1080, 872 und 775/cm.

NMR: 14-H 7.18 (1H, s), 17-H 6.63 (1H, s), CH<sub>3</sub>O 3.87 (6H, s), 3.7–2.25 (6H, m) und 2.25–1.3 ppm (11H, m).

Massenspektrum: 287 M<sup>+</sup> (34), 258 (2), 245 (14.5), 244 (100), 231 (8), 230 (13) und 214 (2).

*Pikrat*: Hellgelbe Nadeln vom Schmp. 201–204° aus Methanol; nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>) mit der Modifikation von *Faro*<sup>15)</sup> vom Schmp. 189–191° identisch. Am Licht und bei längerem Aufbewahren färben sich die Präparate orange.



*Methojodid*: Farblose Nadeln vom Schmp. 225–228° aus Aceton.

(±)-15.16-Dimethoxy-*cis*-erythrinan (**8**)<sup>5-7)</sup>: Die chromatographisch abgetrennte Base **8** (s. o.) liefert nach der Destillation i. Hochvak. ein blaßgelbes Öl mit folgenden Spektren:

UV:  $\lambda_{\max}$  282 (3.60) und  $\lambda_{\min}$  253 (2.88).

IR (Film): Charakteristische Banden bei 1608, 1503, 1462–1440, 1395, 1352, 1258, 1242, 1214, 1120, 1100, 1014, 1002, 991, 850, 780 und 767/cm.

NMR: 14-H 6.71 (1H, s), 17-H 6.50 (1H, s), CH<sub>3</sub>O 3.88 und 3.83 (je 3H, s), 3.35–2.60 (4H, m), 2.60–1.90 (3H, m) und 1.90–1.15 ppm (10H, m).

Massenspektrum: 287 M<sup>+</sup> (32), 258 (2), 245 (16), 244 (100), 231 (10), 230 (18) und 214 (4).

Eine seit Jahren aufbewahrte *cis*-Base **8** kristallisierte nach Entnahme einer Probe spontan in Nadeln vom Schmp. 56°; die Kristalle sind wasserfrei (vgl. IR-Spektrum Abbild. 1) und lösen sich sehr leicht in Pentan.

b) 7.9 g des durch katalytische Hydrierung von **13** gewonnenen *Lactamgemisches 15 + 18* (s. o.) werden mit 8.1 g *Lithiumalanat* in 1000 ccm absol. Äther unter Rühren und Einleiten von Stickstoff 16 Stdn. zum Sieden erhitzt. Man arbeitet den Ansatz in der üblichen Weise auf<sup>50)</sup> und isoliert etwa 8 g Rohbase, die in Benzol an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Säule  $225 \times 52$  mm) chromatographiert werden:

Benzol/ % Methanol	50-ccm-Fractionen Nr.	Rückstand g	DSC
0.2	18–70	3.30	<b>19</b>
0.2	71–92	1.41	<b>19 + 5</b>
0.2	93–140	2.66	<b>5</b>

Der Rückstand der Fractionen 18–70 liefert nach der Destillation bei  $140^\circ/0.01$  Torr eine ölige Base, deren IR- und NMR-Spektren mit denen der oben beschriebenen Base **19** übereinstimmen; die Rohausb. beträgt 19.7%, bez. auf **13**.

Der Rückstand der Fractionen 93–140 liefert nach der Destillation bei  $135\text{--}140^\circ/5 \cdot 10^{-3}$  Torr ein viskoses Öl, dessen IR- und NMR-Spektren mit denen der unter a) gewonnenen Base **5** übereinstimmen; Rohausb. 15.8%, bez. auf **13**.

c) 3.30 g frisch destillierte Base **19** werden in 50 ccm Eisessig mit Platin (1.0 g) hydriert. Die *Wasserstoff*-Aufnahme erfolgt sehr schleppend und erreicht nach 3 Tagen 250 ccm (ber. 260 ccm).

Aus dem Filtrat wird der Eisessig i. Vak. abgedampft, der Rückstand in 60 ccm Wasser gelöst, mit 30 ccm 4*n* NaOH versetzt und mit Benzol erschöpfend extrahiert. Nach der üblichen Aufarbeitung wird das Basengemisch (3.26 g), wie unter a) beschrieben, chromatographisch aufgetrennt: die ersten Fractionen enthalten das Hauptprodukt **8** (1.34 g), die letzten die Base **5** (0.39 g = 12%); neben Mischfractionen wurde etwa ein Drittel des Ausgangsmaterials **19** (1.04 g) zurückgewonnen.

*Spaltung der Basen 5 und 8 in die optischen Antipoden:* Das Standardverfahren wird am Beispiel der *trans*-Base beschrieben; zur Zusammenfassung aller Daten vgl. die Tab. 3 und 4.

(+)-15.16-Dimethoxy-*trans*-erythrinan-dibenzoyl-*D*-(–)-tartrat (A): Die Lösungen von 534 mg (1.86 mMol) **5** in 5 ccm Aceton und 500 mg (1.40 mMol) (+)-*Dibenzoyl-D*-(–)-*weinsäure*<sup>51)</sup> in 10 ccm Aceton werden vermischt, mit Äther bis zur Trübung versetzt, angerieben und im Eisschrank aufbewahrt. Nach 16 Stdn. werden die Kristalle abgesaugt (532 mg) und aus Aceton umkristallisiert: Schmp.  $129\text{--}130^\circ$  (Zers.), Sintern ab  $125^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+61.6^\circ$  ( $c = 1.356$ , Methanol).

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{O}_8$  (645.7) Ber. C 66.96 H 6.09 N 2.17 Gef. C 66.06 H 6.04 N 2.12

(–)-15.16-Dimethoxy-*trans*-erythrinan-dibenzoyl-*L*-(+)-tartrat (B): Aus der Mutterlauge der ersten Kristallfällung werden 303 mg Rohbase und nach Destillation bei  $135\text{--}140^\circ/4 \cdot 10^{-3}$  Torr 291 mg reine Base gewonnen. Man löst diese in 10 ccm Aceton, versetzt mit einer Lösung von 376 mg (–)-*Dibenzoyl-L*-(+)-*weinsäure* (Monohydrat)<sup>52)</sup> in 3 ccm Aceton und verfährt wie vorstehend beschrieben. Nach 12 Stdn. haben sich 560 mg Kristalle abgeschieden, die aus Aceton umkristallisiert werden: Schmp.  $129\text{--}130^\circ$  (Zers.), Sintern ab  $125^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-61.3^\circ$  ( $c = 1.348$ , Methanol).

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{O}_8$  (645.7) Ber. C 66.96 H 6.09 N 2.17 Gef. C 66.23 H 6.07 N 2.13

51) Fluka AG, Chemische Fabrik, Buchs-Schweiz:  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+117.5^\circ$  (Methanol).

52) Fa. E. Merck, Darmstadt:  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-115^\circ$  (Methanol).

*15.16-Dimethoxy-(5R,6S)-erythrinan*: 610 mg *rechtsdrehendes Dibenzoyl-tartrat (A)* werden in üblicher Weise gespalten und die Rohbase (255 mg) bei  $140^{\circ}/5 \cdot 10^{-3}$  Torr destilliert, farbloses Öl mit  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-2.97^{\circ}$  ( $c = 0.908$ , Äthanol).

*Pikrat*: Schmp.  $197^{\circ}$  aus Methanol;  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-0.74^{\circ}$  ( $c = 1.356$ , Chloroform).

$C_{18}H_{26}NO_2]C_6H_2N_3O_7$  (516.5) Ber. C 55.81 H 5.46 N 10.85  
Gef. C 56.00 H 5.38 N 10.89

*15.16-Dimethoxy-(5S,6R)-erythrinan*: 658 mg *linksdrehendes Dibenzoyl-tartrat (B)* werden gespalten und die Rohbase (277 mg) wie oben destilliert, farbloses Öl mit  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+3.5^{\circ}$  ( $c = 1.612$ , Äthanol).

*Pikrat*: Schmp.  $197^{\circ}$  aus Methanol;  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+0.75^{\circ}$  ( $c = 1.320$ , Chloroform).

$C_{18}H_{26}NO_2]C_6H_2N_3O_7$  (516.5) Ber. C 55.81 H 5.46 N 10.85  
Gef. C 56.09 H 5.55 N 10.85

#### Hofmann-Abbau der Basen 8 und 5

*1-Methyl-7a-[3.4-dimethoxy-6-vinyl-phenyl]-cis-octahydro-indol (20)*: Die Mischung aus 3.15 g *Methojodid der Base 8*<sup>7)</sup> und 11.0 g gepulvertem *Kaliumhydroxid* wird i. Hochvak. auf  $160-200^{\circ}$  erhitzt. Innerhalb von 2 Stdn. geht ein gelbes Öl über, das bei  $160^{\circ}/0.02$  Torr redestilliert wird; Ausb. 1.70 g (77%); das Destillat kristallisiert beim Verdünnen mit wenig Methanol in farblosen Nadeln vom Schmp.  $64-65^{\circ}$ .

$C_{19}H_{27}NO_2$  (301.4) Ber. C 75.71 H 9.03 N 4.65 Gef. C 75.45 H 9.02 N 4.73

UV:  $\lambda_{max}$  222 (4.27) und 268 (3.94);  $\lambda_{min}$  246.5 (3.81).

IR: Vinylgruppe 1400, 970 und 900/cm.

NMR: Vinylgruppe zentriert bei 7.93 (1 H, m) und 5.23 (2 H, m), arom. H 7.03 und 6.97 (je 1 H, s),  $CH_3O$  3.90 (6 H, s) und  $CH_3N$  2.08 ppm (3 H, s).

*Pikrat*: Schmp.  $203-206^{\circ}$  (Zers.) aus Methanol.

$C_{19}H_{28}NO_2]C_6H_2N_3O_7$  (530.5) Ber. C 56.60 H 5.70 N 10.56  
Gef. C 56.29 H 5.91 N 10.70

*3.4-Dimethoxy-6-vinyl-6'-(2-dimethylamino-äthyl)-2'.3'.4'.5'-tetrahydro-biphenyl (22)*: Aus 0.74 g *des-Base 20* werden 1.05 g amorphes *Methojodid* gewonnen. Man erhitzt dessen Mischung mit 4.5 g *Kaliumhydroxid* i. Hochvak. auf  $150-200^{\circ}$  und chromatographiert das Destillat in Benzol an  $Al_2O_3$  (Säule  $200 \times 20$  mm). Beim Eluieren mit 0.2% Methanol erscheint in den ersten Fraktionen die Base **20** (10 mg), danach ein Gemisch und dann ausschließlich das Hauptprodukt, das nach der Redestillation bei  $125^{\circ}/0.01$  Torr ein fluoreszierendes gelbes Öl liefert; Ausb. 452 mg (60%).

$C_{20}H_{29}NO_2$  (315.4) Ber. C 76.15 H 9.27 N 4.44 Gef. C 76.13 H 9.15 N 4.60

UV:  $\lambda_{max}$  215 (4.44), danach Schultern bei 258 (4.06), 288 (3.60) und 300 (3.49).

*Pikrat*: Schmp.  $116-118^{\circ}$  aus Methanol.

$C_{20}H_{30}NO_2]C_6H_2N_3O_7$  (544.6) Ber. N 10.29 Gef. N 10.24

*1-Methyl-7a-[3.4-dimethoxy-6-äthyl-phenyl]-cis-octahydro-indol (23)*: 1.28 g *des-Base 20* werden in 50 ccm Methanol mit Platin (0.16 g) hydriert. Die *Wasserstoff*-Aufnahme beträgt in 2 Stdn. 103 ccm (ber. 102 ccm). Nach der Destillation bei  $130^{\circ}/0.015$  Torr kristallisiert das Hydrierungsprodukt aus Methanol in verfilzten Nadeln vom Schmp.  $74-75^{\circ}$ ; Ausb. 1.2 g (94%).

$C_{19}H_{29}NO_2$  (303.4) Ber. C 75.20 H 9.63 N 4.62 Gef. C 75.10 H 9.46 N 4.72

UV:  $\lambda_{\max}$  232 (3.86) und 281 (3.35);  $\lambda_{\min}$  222 (3.80) und 260 (3.96).

NMR: Aromat. H 6.91 und 6.75 (je 1 H, s), CH<sub>3</sub>O 3.88 (6H, s) und NCH<sub>3</sub> 2.16 ppm (3H, s).

*Pikrat*: Schmp. 233–235° aus Methanol.

C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>2</sub>]C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> (532.5) Ber. C 56.38 H 6.06 N 10.52  
Gef. C 56.04 H 6.14 N 10.85

*Methojodid*: Schmp. 150–151° aus Aceton.

*3,4-Dimethoxy-6-äthyl-6'-(bzw. 2')-[2-dimethylamino-äthyl]-2'.3'.4'.5'-tetrahydro-biphenyl (25 + 26)*: Die Mischung aus 735 mg *Methojodid der Base 23* und 4.0 g *Kaliumhydroxid* wird bei 170–200°/0.04 Torr gespalten und das übergehende Öl bei 115°/0.01 Torr redestilliert; Ausb. 425 mg (81%).

C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub> (317.5) Ber. C 75.67 H 9.84 N 4.41 Gef. C 76.00 H 9.91 N 4.49

UV:  $\lambda_{\max}$  283 (3.59) und Schulter 230 (4.06);  $\lambda_{\min}$  260 (3.25).

NMR: Signale von **25**: Aromat. H 6.75 (s) und 6.51 (s), von **26**: Aromat. H 6.71 (s) und 6.58 (s) und olefin. H 5.55 ppm (m); alle Signale mit etwa gleicher Intensität. Signale von **25** + **26**: CH<sub>3</sub>O 3.89 und 3.84 (je 3H, s) und N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 2.08 ppm (6H, s).

Das Gemisch **25** + **26** nimmt in Eisessig mit Platin keinen Wasserstoff auf; es liefert kein kristallisierendes Pikrat und nur ein amorphes Methojodid.

*3,4-Dimethoxy-6-äthyl-6'-(bzw. 2')-vinyl-2'.3'.4'.5'-tetrahydro-biphenyl (27 + 28)*: Die Mischung aus 0.50 g *Methojodid der Basen 25 + 26* mit 7.0 g *Kaliumhydroxid* wird bei 160 bis 200°/0.05 Torr gespalten. Man nimmt das Destillat in Äther auf, wäscht die Lösung mit verd. Salzsäure, verd. Natriumcarbonatlösung und Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Nach Abdampfen des Äthers destilliert bei 115°/0.02 Torr eine farblose Flüssigkeit; Ausb. 209 mg (70%).

C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> (272.4) Ber. C 79.37 H 8.88 Gef. C 79.28 H 8.79

UV:  $\lambda_{\max}$  231 (4.36) und 282 (3.66);  $\lambda_{\min}$  270 (3.60).

NMR: Signale von **27**: Aromat. H 6.75 (s) und 6.52 (s), von **28**: Aromat. H 6.72 (s) und 6.58 (s) und olefin. H (Ring) 5.59 ppm (m); das Intensitätsverhältnis **27**: **28** entspricht etwa 4 : 1. Signale von **27** + **28**: Vinylgruppe in Multipletts zentriert bei 6.23 (1H) und 4.97 (2H), CH<sub>3</sub>O 3.88 und 3.83 (je 3H, s) und C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> zentriert bei 2.43 (2H, q) und 1.13 ppm (3H, t).

*1-Methyl-7a-[3,4-dimethoxy-6-vinyl-phenyl]-trans-octahydro-indol (21)*: Die Mischung aus 1.48 g *Methojodid von 5* (s. o.) und 8.0 g *Kaliumhydroxid* wird i. Hochvak. auf 150–200° erhitzt und das übergehende Öl bei 130–135°/10<sup>-3</sup> Torr redestilliert; die ölige Base bildet freiwillig Kristalle vom Schmp. 57–60°; Ausb. 835 mg (80%). Die *des-Base* ist unbeständig und färbt sich beim Aufbewahren rot.

C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub> (301.4) Ber. C 75.71 H 9.03 N 4.65 Gef. C 75.76 H 8.90 N 4.68

UV: Die Messung folgt sofort nach Auflösen der Substanz in Methanol:  $\lambda_{\max}$  227 (4.07) und 268 (3.83);  $\lambda_{\min}$  250 (3.72). Die Messung folgt erst 15–20 Min. nach Auflösen der Substanz in Methanol:  $\lambda_{\max}$  236 (3.88) und 283 (3.68);  $\lambda_{\min}$  219 (3.63) und 257 (3.05).

NMR: Bei der Messung in CDCl<sub>3</sub> erscheint die Vinylgruppe in Multipletts zentriert bei 7.60 (1H) und 5.33 (2H), aromat. H 7.02 (2H, s), CH<sub>3</sub>O 3.92 und 3.88 (je 3H, s) und NCH<sub>3</sub> 2.34 ppm (3H, s). Bei der Messung in CD<sub>3</sub>OD verändert sich das Spektrum gegenüber dem vorstehenden völlig: die Signale der Vinylgruppe verschwinden und das Singulett der NCH<sub>3</sub>-Gruppe verschiebt sich bis 3.22 ppm. Die aromatischen Protonen treten jetzt als Singulett bei 7.19 und 7.01 auf und die CH<sub>3</sub>O-Gruppen als Singulett bei 3.90 ppm.

Die Signale der Vinylgruppe verschwinden nach Auflösen der Substanz (31 mg) in CD<sub>3</sub>OD innerhalb von 15 Minuten<sup>53</sup>). Dampft man das Lösungsmittel bei 35°/10<sup>-3</sup> Torr ab und mißt die Probe erneut in CDCl<sub>3</sub>, so sind alle Signale von **21**, wie oben angegeben, wieder sichtbar.

*Pikrat*: Schmp. 162° aus Methanol.

C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>2</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>] (530.5) Ber. C 56.60 H 5.70 N 10.56

Gef. C 57.20 H 5.69 N 10.53

*Methojodid*: Schmp. 220–222° aus Aceton.

*1-Methyl-7a-[3,4-dimethoxy-6-äthyl-phenyl]-trans-octahydro-indol (24)*: 666 mg *des-Base 21* werden in 25 ccm Methanol mit 30proz. Pd-Kohle (2.0 g) hydriert. Die *Wasserstoff*-Aufnahme ist nach 30 Min. mit 47.2 ccm beendet (ber. 53.2 ccm). Das Hydrierungsprodukt wird bei 135–140°/10<sup>-2</sup> Torr destilliert und liefert ein hellgelbes Öl (557 mg), das sehr langsam kristallisiert; das rohe Kristallisat ist in Äther leicht, in Methanol weniger leicht löslich, Schmp. 43–45°<sup>54</sup>).

C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub> (303.4) Ber. C 75.20 H 9.63 N 4.62 Gef. C 75.39 H 9.45 N 4.64

UV: λ<sub>max</sub> 237.5 (4.02) und 280 (3.53) mit Schulter bei 287 (3.50); λ<sub>min</sub> 222 (3.80) und 2.58 (3.06).

NMR: Aromat. H 6.99 und 6.74 (je 1H, s), CH<sub>3</sub>O 3.88 und 3.83 (je 3H, s), NCH<sub>3</sub> 2.34 (3H, s) und C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> zentriert bei 2.70 (2H, q) und 1.20 ppm (3H, t).

*Pikrat*: Schmp. 188° aus Methanol.

*Methojodid*: Schmp. 139–140° aus Aceton/Äther.

*Abbau von 24*: Die Mischung aus 210 mg *Methojodid von 24* und 5.0 g *Kaliumhydroxid* wird bei 180–200°/5·10<sup>-3</sup> Torr gespalten und das übergehende Öl bei 135°/8·10<sup>-3</sup> Torr redestilliert; Ausb. 119 mg (80%). Das Destillat ist nach den IR- und NMR-Spektren mit dem Basengemisch **25** + **26** der *cis*-Reihe (s. o.) bis auf das Mischungsverhältnis identisch; aus der Integration der NMR-Signale ergibt sich hier das Verhältnis **25** : **26** wie 2 : 1.

Der nochmalige Abbau des vorstehenden Gemisches führt zu einem N-freien Produkt, dessen NMR-Spektrum mit dem des Abbaugemisches **27** + **28** der *cis*-Reihe (s. o.) völlige Übereinstimmung zeigt.

#### 15.16-Dihydroxy-trans-erythrinan

*Hydrobromid*: Eine Lösung von 1.12 g **5** in 11 ccm 48proz. *Bromwasserstoffsäure* wird bei 140° 14 Stdn. unter Stickstoff gerührt. Nach Erkalten liegt eine hellbraune Lösung vor, aus der kein kristallisiertes *Hydrobromid* erhältlich ist; nach Abdampfen i. Vak. und Trocknen über Kaliumhydroxid verbleiben 1.35 g schaumiges Harz.

NMR (D<sub>2</sub>O): keine Methylätherprotonen. Die Differenz in der chemischen Verschiebung der aromatischen Protonen beträgt 24 Hz<sup>55</sup>).

*Freie Base*: Eine Lösung von 204 mg *Hydrobromid* in 30 ccm Wasser wird unter Stickstoff mit verd. *Ammoniak* bis zur alkalischen Reaktion versetzt und die Phenolbase in Äther aufgenommen. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man ein Harz (106 mg), das keine Neigung zur Kristallisation zeigt<sup>56</sup>).

Ein kristallines *Pikrat* wird ebenfalls nicht gebildet.

<sup>53</sup> Im Gegensatz hierzu zeigt die Lösung der *cis*-Styrolbase **20** in CD<sub>3</sub>OD über einen längeren Zeitraum keine Veränderung.

<sup>54</sup> Wegen der leichten Methanol-Anlagerung und -Abspaltung (s. o.) enthält das Destillat stets etwas Ausgangsmaterial, vgl. dazu die Anmerkung<sup>32</sup>).

<sup>55</sup> Bei der entsprechenden Verbindung der *cis*-Reihe beträgt die Differenz 7.2 Hz.

<sup>56</sup> In der *cis*-Reihe kristallisiert die Base und ihr *Hydrobromid* ausgezeichnet, vgl. I. c. 7).

*(±)-trans-Erythrinan (6)*

a) Nach der Vorschrift von *Kenner* und *Williams*<sup>34)</sup> werden 506 mg *Hydrobromid des 15.16-Dihydroxy-trans-erythrinans* in 4 ccm frisch destilliertem *Diäthylphosphit* gelöst und mit 30 ccm Tetrachlorkohlenstoff versetzt. Unter Rühren und Eiskühlung werden 4 ccm Triäthylamin eingetropfelt, dann wird nach 15 Min. das Kühlbad entfernt und 25 Stdn. bei Raumtemp. weitergerührt; man saugt vom abgeschiedenen Triäthylamin-hydrochlorid ab und wäscht den Filtrückstand mit Tetrachlorkohlenstoff aus. Das Filtrat wird mit 2*n* NaOH gewaschen und die Base mit 4*n* HCl ausgezogen, dann setzt man die Base mit Alkali wieder frei, äthert aus und arbeitet wie üblich auf. Nach Entfernen des Triäthylamins i. Hochvak. bleibt die rohe *Esterbase* zurück; Ausb. 644 mg (82%).

NMR (CCl<sub>4</sub>): 14-H 7.70 (1H, s) und 17-H 7.09 (1H, s),  $\Delta = 36.6$  Hz<sup>57)</sup>.

b) Zur Lösung von 650 mg der vorstehend gewonnenen rohen *Esterbase* in 5 ccm absol. Tetrahydrofuran werden bei  $-70^\circ$  ca. 50 ccm *Ammoniak* aufkondensiert. Man läßt die Temp. auf  $-40^\circ$  ansteigen und trägt dann metallisches *Lithium* in kleinen Stücken ein (etwa 100 mg), bis die blaue Farbe der Lösung bestehen bleibt. Nach 30 Min. wird durch Zugabe von Ammoniumchlorid die Lösung entfärbt, das Ammoniak verdampft und die Base aus dem Rückstand in üblicher Weise isoliert (265 mg).

Man chromatographiert zur Reinigung in an Benzol Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Säule 200 × 32 mm) und eluiert unter Zufügen von 0.2% Methanol in 50-ccm-Fractionen:

Fraktions-Nr.	Rückstand in mg	enthält Verbindung
28—53	165	6
54—65	52	6 + Esterbase
66—89	40	Esterbase

Aus dem Rückstand der Fraktionen 28—53 wird die reine *Base* durch Destillation bei  $110^\circ/5 \cdot 10^{-3}$  Torr als farbloses Öl gewonnen; Ausb. 159 mg (60%).

C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N (227.3) Ber. C 84.53 H 9.31 N 6.16 Gef. C 84.52 H 9.22 N 6.08

UV:  $\lambda_{\max}$  212 (3.94) mit Schulter bei 270 (2.88).

NMR: Vgl. Abbild. 2.

Massenspektrum: Vergleich der Stereoisomeren 6 und 7:

6/7	<i>m/e</i>	227	198	185	184	171	170	169	168	128	115	91	77
6	(%I)	(30)	(18)	(15)	(100)	(10)	(20)	(3)	(4)	(3)	(3)	(2)	(3)
7	(%I)	(14)	(6)	(15)	(100)	(24)	(45)	(7)	(7)	(10)	(12)	(5)	(9)

*Pikrat*: Schmp. 188—189°, hellgelbe Kristalle aus Methanol.

C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>JC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> (456.4) Ber. C 57.89 H 5.30 N 12.28

Gef. C 58.07 H 5.29 N 12.12

<sup>57)</sup> Für die entsprechende Verbindung der *cis*-Reihe gilt: 14-H 7.20 (1H, s) und 17-H 6.98 (1H, s),  $\Delta = 13.2$  Hz.