

Albert Mondon

Notiz zur Erythrinan-Synthese durch Phenolcyclisierung von Kametani

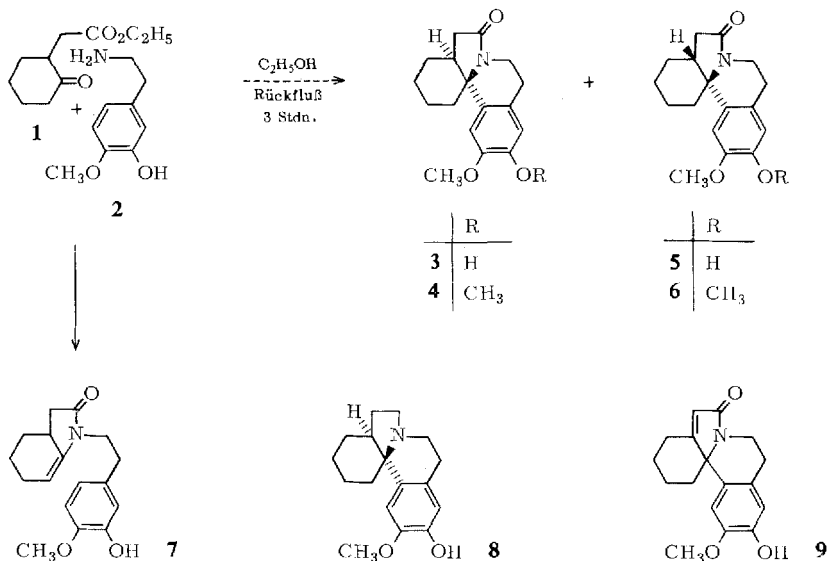
Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Kiel

(Eingegangen am 11. Mai 1971)

Unsere Veröffentlichung über *trans*-Erythrinane¹⁾ veranlaßt eine kritische Stellungnahme zu zwei Arbeiten von Kametani und Mitarbb.^{2,3)}, in denen die Synthese von *trans*-Erythrinanen ebenfalls beansprucht wird.

Aus der ersten Arbeit²⁾ zitieren wir: „... we wish to report one step synthesis of (\pm)-cis- and *trans*-16-hydroxy-15-methoxyerythrinanone under the mild conditions without acid by application of our phenolic cyclization“.

Die Autoren übertragen unsere Synthesemethoden für Erythrinane auf die von ihnen gefundene Phenolcyclisierung⁴⁾ entsprechend dem Formelschema **1** + **2** und isolieren nach Erhitzen der Komponenten in Äthanol und Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselsäure mit Chloroform bzw. Chloroform/Methanol zwei kristalline Verbindungen C₁₇H₂₁NO₃ mit den Schmp. 124–125° und 143–144°, denen sie aufgrund der IR-, NMR- und Massenspektren die Stereoformeln **3** und **5** zuordnen.



¹⁾ A. Mondon und P.-R. Seidel, Chem. Ber. 104, 2937 (1971), vorstehend.

²⁾ T. Kametani, H. Agui und K. Fukumoto, Chem. Pharmac. Bull. [Tokyo] 16, 1285 (1968).

³⁾ T. Kametani, H. Agui, K. Saito und K. Fukumoto, J. heterocycl. Chem. 6, 453 (1969).

⁴⁾ 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.

Es läßt sich leicht beweisen, daß *Kametani* und Mitarbb. kein *trans*-Erythrinan in Händen hatten und Mischkristallisate für Stereoisomere angesehen haben. Da auch die Daten der beschriebenen *cis*-Erythrinane stark von den unsrigen abweichen, sind Zweifel an allen Ergebnissen dieser Arbeiten berechtigt. Folgende Beispiele mögen dies belegen:

Das *cis*-Phenol-lactam **3** haben wir früher auf dem angegebenen Weg, jedoch über die Vorstufe **7** durch säurekatalysierten Ringschluß dargestellt⁵⁾. Die Verbindung kristallisiert aus Methanol/Äther stets mit 1 Mol Kristallwasser und schmilzt bei 116–118°; die wasserfreie Verbindung bildet eine instabile Modifikation vom Schmp. 149° und eine stabile vom Schmp. 176°⁶⁾. Die von den Autoren beschriebenen Verbindungen könnten nach Schmelzpunkt und Analyse den beiden ersten Modifikationen von **3** etwa entsprechen, doch weichen die Daten der NMR-Spektren⁷⁾ für die Lage der aromatischen Protonen voneinander ab: wir finden zwei Singulets bei 6.69 und 6.89 ppm mit Δ 12 Hz, während in der zitierten Arbeit²⁾ die Werte 6.74 und 6.81 ppm, bzw. 6.73 und 6.80 ppm mit Δ 4.2 Hz angegeben sind.

Die durch Reduktion des Isomeren vom Schmp. 124–125° mit Lithiumalanat dargestellte Phenolbase, der die Formulierung **8** zugeschrieben ist, wird als ein Öl beschrieben. Wir erhielten **8** aus Äther in farblosen Kristallen vom Schmp. 123°; die Verbindung ist unbeständig und zersetzt sich schon beim Chromatographieren.

Bei der Nacharbeitung unserer Synthese des *cis*-Lactams **4**⁸⁾ berichten die Autoren über die Auffindung einer neuen Verbindung C₁₈H₂₃NO₃ vom Schmp. 110–111° — „which had not yet been separated“; ich zitiere weiter: „Since the spectral data of this compound are very similar to those of *cis*-compound, the second compound seems to be *trans*-15.16-dimethoxyerythrinanone“. Auffallenderweise erhalten sie das gleiche Produkt auch durch Methylierung der Verbindung vom Schmp. 143–144° mit Diazomethan, während das tiefer schmelzende Isomere die *cis*-Verbindung vom Schmp. 118–119° liefert. Diese Verbindungen mit den angenommenen Strukturen **4** und **6** haben nach den Elementaranalysen jeweils 1.5 Mol Kristallwasser und zeigen im NMR-Spektrum beide nur ein Signal mit jeweils zwei aromatischen Protonen bei 6.75 bzw. 6.76 ppm.

Wir haben weder beim *cis*-Lactam **4** vom Schmp. 117–118°^{8,9)} noch beim *trans*-Lactam **6** vom Schmp. 125–126°¹⁾ Kristallwasser festgestellt, fanden jedoch bei der Darstellung von **4** häufig tieferschmelzende Kristallisate in dem angegebenen Schmelzbereich von 110–111°. Unsere NMR-Daten für die aromatischen Protonen von **4** und **6** sind völlig andere und zeigen jeweils zwei Singulets, deren Lage aus Tab. 1 zu entnehmen ist.

Die für die *trans*-Erythrinane typische Verschiebung des aromatischen Protons an C-14 nach tieferem Feld wird bei keiner Verbindung von *Kametani* und Mitarbb. beobachtet¹⁰⁾.

Tab. 1. NMR-Spektren von **4** und **6** in CDCl₃^{a)}

	14-H	17-H	Δ Hz
4	6.93	6.63	18.0
6	7.22	6.66	33.6

a) Angaben in δ (ppm), bezogen auf TMS = 0 als inneren Standard.

⁵⁾ H. P. Faro, Diplomarbeit Univ. Kiel 1960.

⁶⁾ A. Mondon, K. F. Hansen, K. Boehme, H. P. Faro, H. J. Nestler, M. G. Vilhuber und K. Böttcher, Chem. Ber. **103**, 615 (1970).

⁷⁾ Alle miteinander verglichenen NMR-Spektren sind in Deuteriochloroform gemessen.

⁸⁾ A. Mondon, Angew. Chem. **68**, 578 (1956).

⁹⁾ A. Mondon, Chem. Ber. **92**, 1461 (1959).

¹⁰⁾ Die von den Autoren für die aromatischen Protonen von **4** und **6** angegebenen NMR-Daten sind für die Vorstufen der Cyclisierung vom Typus **7** charakteristisch, deren aromatische Protonen als verbreitertes Signal zentriert bei 6.75 ppm und der Integration für 3H erscheinen.

In der zweiten Arbeit³⁾ wird u. a. das ungesättigte Phenol-lactam **9** als orangefarbener Sirup mit einem breiten Singulett für das Olefinproton bei 6.60 ppm beschrieben; Angaben für die aromatischen Protonen fehlen. Bei der katalytischen Hydrierung des Sirups soll das eingangs beschriebene Isomere vom Schmp. 123–124° erhalten werden.

Im Gegensatz hierzu kristallisiert **9** ausgezeichnet und schmilzt bei 230°^{11–13)}; das Olefinproton erscheint als verbreitertes Singulett bei 5.97 ppm und die aromatischen Protonen liefern Singulets bei 6.80 und 7.03 ppm.

Abschließend werden in dieser Arbeit auch die Massenspektren der vermeintlichen Stereoisomeren **3** und **5** angeführt. In Tab. 2 erkennt man vor allem an den Ionen der Massen 151 und 150, daß die Autoren offenbar keine reinen Verbindungen, sondern Gemische vorliegen hatten. So sind z. B. in den Massenspektren ihrer Verbindungen vom Schmp. 124–125° und 143–144° Bruchstückionen aufgeführt, die im Spektrum des reinen **3** nicht vorkommen, wohl aber im Spektrum der Vorstufe **7**. Ein quantitativer Vergleich aus den Intensitäten kann hier jedoch nicht vorgenommen werden, da die Aufnahmebedingungen der Spektren sicher nicht genau übereinstimmen.

Es ist bemerkenswert, daß es den Autoren trotzdem gelang, die Strukturen sämtlicher Fragmente im Sinne der von ihnen angenommenen Formeln zu deuten. Dieses Beispiel mag zur Vorsicht in der Interpretation von Massenspektren mahnen, es sei denn, daß die Fragmentierungsschemata durch ausreichendes Vergleichsmaterial belegbar sind.

Tab. 2. Massenspektren der Stereoisomeren C₁₇H₂₁NO₃ von *Kametani* und Mitarbb. und der Isomeren **3** und **7**

<i>m/e</i>	Schmp. 124–125°	Schmp. 143–144°	3 ^{a)}	7 ^{a)}
287	75	58.9	51	100
286	—	—	3.1	—
258	2.7	0.52	3.2	—
245	—	—	16.7	—
244	72.2	8.42	100	—
231	11.8	2.1	14.1	—
230	11.8	2.1	13.6	—
202	—	—	6.3	—
151	100	100	—	10
150	>100	>100	—	89
137	88.9	74.8	—	13.5
136	19	10.5	—	4
122	—	—	—	2
120	12.5	7.36	—	—

^{a)} Atlas CH₄-Gerät mit Festkörperionenquelle bei 70 eV; Angaben in % relativer Intensität.

Die Methode der Phenolcyclisierung von *Kametani* und Mitarbb.⁴⁾ ohne Anwendung von Säure versagt in der Reihe der Erythrinane unter den angewandten Bedingungen. Da primär sehr wahrscheinlich überhaupt keine Cyclisierung eintritt, dürfte die tatsächlich nachweisbare

¹¹⁾ A. Mondon, *Tetrahedron* [London] **19**, 911 (1963).

¹²⁾ A. Mondon, *Chem. Ber.* **104**, 270 (1971).

¹³⁾ W. Joraschky, Diplomarbeit Univ. Kiel 1962.

¹⁴⁾ Das von uns durch partielle Entmethylierung von **6** gewonnene und wahrscheinlich noch nicht ganz reine *trans*-Phenol-lactam **5** schmilzt bei 162° und zeigt im Massenspektrum die gleichen Fragmente wie **3** mit Ausnahme eines Fragments *m/e* 285 (2.8%).

partielle Cyclisierung erst bei der chromatographischen Reinigung des Kondensationsproduktes an Kieselsäure unter Verwendung von Chloroform als Protonendonator erfolgen. Es sei hier daran erinnert, daß ich bei der ersten Synthese von **4** ebenfalls einen Ringschluß *ohne Säure annahm*⁸⁾ und erst später erkannte, daß geringe Mengen von Säure, wie sie durch Abdampfen des Materials aus Chloroform eingeschleppt werden, den Ringschluß katalysiert hatten⁹⁾.

Unser Postulat^{6,15)}, daß durch Cyclisierung nur *cis*-Erythrinane gebildet werden, bleibt daher zu Recht bestehen.

¹⁵⁾ *A. Mondon* und *K. F. Hansen*, *Tetrahedron Letters* [London] **1960**, Nr. 14.5.