

Albert Mondon, Gerd Aumann und Eckhard Oelrich

Synthetische Arbeiten in der Reihe der aromatischen Erythrina-Alkaloide, XXI¹⁾

Die Struktur des umgelagerten Hydroxylactams C₁₈H₂₃NO₄ vom Schmp. 220°²⁾

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Kiel

(Eingegangen am 2. März 1972)



Ein neues Umlagerungsprodukt der Erythrinanreihe hat die Struktur **6**, die durch Abbau zu **11** und unabhängige Synthese des Abbauproduktes bewiesen wird.

Syntheses of Aromatic Erythrina-Alkaloids, XXI¹⁾

The Structure of the Rearranged Hydroxylactam C₁₈H₂₃NO₄, m. p. 220°²⁾

A new rearrangement product of the erythrinane series is identified as **6** by degradation to **11** which is also obtained by independent synthesis.



Das stark gespannte, spirocyclische Ringsystem der Erythrinane lagert sich durch Säuren oder Basen in Abhängigkeit von der Substitution in spannungsfreiere Ringssysteme um. Am bekanntesten ist die Apoumlagerung der aromatischen Erythrina-Alkaloide^{3,4)} und die Umlagerung natürlicher oder synthetischer Erythrinane zu Verbindungen vom Typus des Protostephanins^{5,6)}; in neuerer Zeit hat die Umlagerung von Erythrinanlactamen zu Abkömmlingen des Benzopyrrocolins⁷⁾ eine Rolle beim Nachweis eines *trans*-Erythrinans gespielt²⁾.

In der vorliegenden Arbeit wird die schon kürzlich erwähnte Umlagerung eines *cis*-Erythrinans zur Verbindung **6** ausführlich behandelt und das neue Ringsystem durch Synthese bewiesen.

Wie berichtet²⁾, führt die *Wolff-Kishner*-Reduktion des *cis*-Bromketolactams **1** u. a. zu den stereoisomeren 6-Hydroxy-lactamen **4** und **5** und außerdem zu einer Verbindung derselben Summenformel C₁₈H₂₃NO₄, die wegen der gleichfalls tertiären Stellung ihrer OH-Gruppe ein umgelagertes Ringsystem haben muß. In der vorange-

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

²⁾ A. Mondon, Chem. Ber. 104, 270 (1971).

³⁾ K. Folkers, F. Koniuszy und J. Shavel jr., J. Amer. chem. Soc. 73, 589 (1951); M. Carmack, B. C. McKusick und V. Prelog, Helv. chim. Acta 34, 1601 (1951).

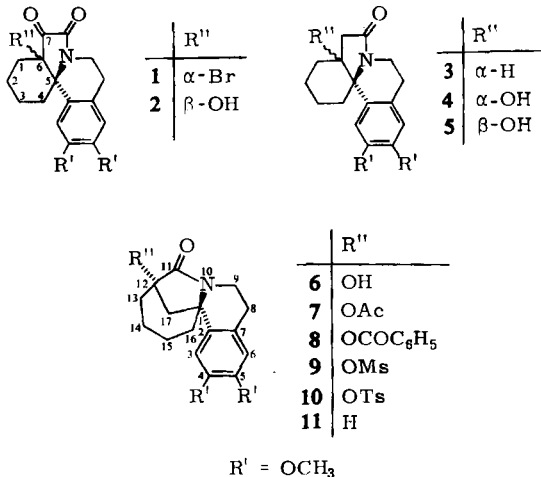
⁴⁾ Vgl. auch A. Mondon und M. Ehrhardt, Tetrahedron Letters [London] 1966, 2557.

⁵⁾ V. Prelog, B. C. McKusick, J. R. Merchant, S. Julia und M. Wilhelm, Helv. chim. Acta 39, 498 (1956).

⁶⁾ A. Mondon, H. P. Faro, Kl. Boehme, K. F. Hansen und P.-R. Seidel, Chem. Ber. 103, 1286 (1970).

⁷⁾ A. Mondon, Tetrahedron [London] 19, 911 (1963).

henden Arbeit²⁾ wurde dieser Verbindung die Strukturformel **6** ohne nähere Begründung zugeordnet. Dort sind auch die analytischen Daten und Spektren einschließlich des Massenspektrums angegeben; ferner wurde darauf hingewiesen, daß die Verbindung beim Erhitzen in 50proz. Schwefelsäure auf 100° unverändert bleibt.



Wegen der mühsamen Darstellung bei geringer Ausbeute unterblieb zunächst das Studium des unbekanntenen Reduktionsproduktes, doch fanden wir später ein Verfahren, nach dem es in relativ guter Ausbeute gewonnen werden kann. Überträgt man die *Wolff-Kishner*-Reduktion auf das *trans*-Ketol-lactam **2**, so entsteht als Hauptprodukt das bekannte *cis*-Lactam **3**⁸⁾ und daneben praktisch nur die Verbindung **6**⁹⁾.

Das Reduktionsprodukt hat ein UV-Spektrum, das dem eines gesättigten Lactams der Erythrinanreihe, z. B. **3** oder **4**, entspricht. Damit übereinstimmend reagiert es nicht mit Brom in Chloroform und nimmt unter den Bedingungen der katalytischen Hydrierung mit Platin in Eisessig keinen Wasserstoff auf.

Das IR-Spektrum zeigt bei 3325/cm eine scharfe OH-Bande und bei 1690/cm eine Carbonylbande im Frequenzbereich gesättigter Fünfringlactame. Die OH-Gruppe wird durch Acetylierung mit Acetanhydrid in Pyridin bei 20° oder besser und vollständiger unter Erwärmen auf 100° durch Bildung eines Monoacetats bestätigt; beim Verseifen gewinnt man das Ausgangsmaterial zurück. Ein Benzoat wurde ebenfalls dargestellt. Die tertiäre Stellung der OH-Gruppe läßt sich eindeutig durch die NMR-Spektren belegen, in denen keine zur OH- oder OAc-Gruppe α -ständigen Protonen nachweisbar sind. Die Acetatbande erscheint als Singulett bei 2.01 ppm und steht daher nicht unter dem Einfluß des aromatischen Ringstromes.

Die Stellung der OH-Gruppe sollte durch Acetatpyrolyse ermittelt werden, doch beobachtet man beim Erhitzen bis 330° keine nennenswerte Abspaltung von Essigsäure; entsprechend wird Ausgangsmaterial neben wenig Hydroxylactam, das durch

⁸⁾ A. Mondon, Chem. Ber. **92**, 1461 (1959).

⁹⁾ Der Versuch wurde zuerst von Ch. Fischer durchgeführt.

Ketenabspaltung entstanden ist, zurückgewonnen. Das Acetat bleibt auch durch Zusammenschmelzen mit Kaliumhydrogensulfat und beim Erhitzen in Mineralsäuren unverändert.

Mit Thionylchlorid reagiert die OH-Gruppe bei 20° nicht, erst bei 60° setzt eine langsam verlaufende Reaktion ein. Sie führt zu einem Gemisch chlorhaltiger Produkte, deren Struktur nicht untersucht wurde.

Auffallend leicht gelingt die Mesylierung der tertiären OH-Gruppe bei 0° in Pyridin⁹⁾ unter Bildung zweier kristalliner Modifikationen. Alle Versuche mit dem Mesylat verliefen ohne Ergebnis, so der Austausch gegen Jod nach *Finkelstein*, die Reduktion mit Natriumborboranat in Diäthylenglykol bei 60°¹⁰⁾, bzw. Lithiumalanat in Tetrahydrofuran unter Rückfluß und schließlich mit Lithium in tert.-Butylalkohol/Tetrahydrofuran¹¹⁾; in allen Fällen wurde Ausgangsmaterial oder dessen Hydrolyseprodukt zurückgewonnen. Ein Angriff erfolgt erst mit Lithiumalanat in Dioxan bei 100° unter Bildung eines Basengemisches, das unter den gleichen Bedingungen auch aus dem Hydroxylactam erhalten wird⁹⁾; die Isolierung und Charakterisierung einer reinen Base ist jedoch nicht gelungen. Im Gegensatz zur Mesylierung erfordert die Tosylierung drastische Reaktionsbedingungen, da befriedigende Ausbeuten erst bei mehrtägigem Erhitzen der Komponenten auf 110° erzielt werden.

Die NMR-Spektren des Hydroxylactams und seines Acetats haben im Vergleich mit entsprechenden Lactamen der Erythrinreihe eine auffallende Eigenschaft: die Signale der beiden aromatischen Protonen fallen zu einem Singulett bei relativ hohem Feld zusammen.

Nach den genannten chemischen und physikalischen Eigenschaften besitzt das umgelagerte Hydroxylactam ein gesättigtes tetracyclisches Ringsystem, dessen tertiäre OH-Gruppe wahrscheinlich an einem Brückenkopf steht. Da bisher kein Abbau zu einer bekannten Verbindung gelungen war, blieb die Natur des Ringsystems noch ungewiß.

Die Lösung des Strukturproblems ergab sich später aus einem Vergleich. Es war beobachtet worden, daß durch Acetylierung einer Verbindung **12**, die wir als Diol A bezeichnen, ein Diacetat **13** entsteht, aus dem durch Verseifung das Ausgangsmaterial zurückgewonnen wird. Diese triviale Reaktionsfolge verbirgt ein Phänomen, das sich nur in den NMR-Spektren zu erkennen gibt¹²⁾. Während Diol A als typischer Vertreter der *trans*-Erythrinane zwei weit auseinanderliegende Singuletts für die aromatischen Protonen aufweist¹⁾, zeigt das Diacetat die schon oben erwähnte Besonderheit der zu einem Singulett vereinigten Signale der aromatischen Protonen. Die chemische Verschiebung dieses Signals stimmt bei den drei genannten Vertretern dieses Typus praktisch überein.

Das Phänomen ließ sich nur durch eine ungewöhnliche Hin- und Rückumlagerung entsprechend der Formulierung $\mathbf{12} \rightleftharpoons \mathbf{13}$ erklären, die später auch bewiesen wurde¹³⁾.

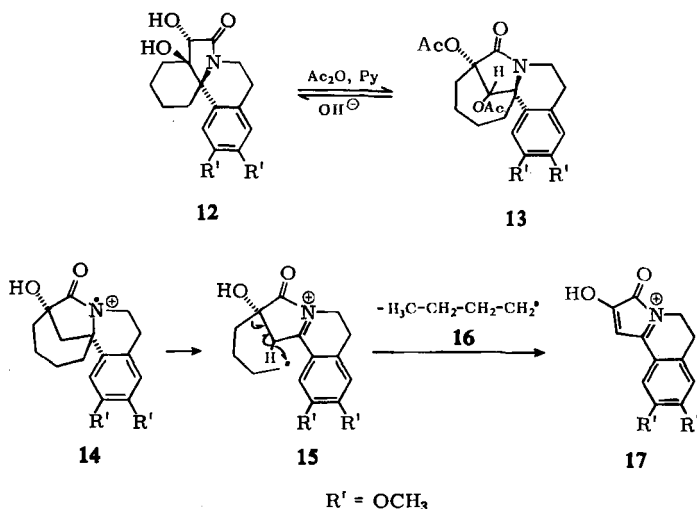
¹⁰⁾ Vgl. *H. M. Bell* und *H. C. Brown*, *J. Amer. chem. Soc.* **88**, 1473 (1966).

¹¹⁾ Vgl. *L. F. Fieser* und *D. H. Sachs*, *J. org. Chemistry* **29**, 1113 (1964); *P. G. Gassman*, *D. H. Aue* und *D. S. Palton*, *J. Amer. chem. Soc.* **90**, 7271 (1968); *P. Bruck*, *Tetrahedron Letters* [London] **1962**, 449.

¹²⁾ Vgl. dazu *S. Mohr*, *A. Mondon*, *G. Vilhuber* und *Chr. Fischer*, *Angew. Chem.* **81**, 933 (1969); *Angew. Chem. internat. Edit.* **8**, 914 (1969).

¹³⁾ *A. Mondon* und *S. Mohr*, unveröffentlicht.

Nach den im Aromatenbereich übereinstimmenden NMR-Spektren des Diacetats und Hydroxylactams wurde letzterem die Struktur **6** zugeordnet. Es folgen daraus die Formeln **7–10** für die oben beschriebenen Derivate – das Acetat, Benzoat, Mesylat und Tosylat.



Die Massenspektren des Hydroxylactams und seines Acetats, deren Hauptfragmente in Tab. 1 angeführt sind, stehen mit den Formulierungen **6** und **7** in Einklang. Bei **6** erkennt man an der geringen Intensität des $M-17$ -, bzw. Fehlen des $M-18$ -Fragments, daß diese Abspaltungen nicht begünstigt sind; auch ist die weitere Fragmentierung einfacher als die der isomeren Hydroxylactame **4** und **5**¹⁾, da nach Umlagerung des Molekülions **14** zu **15** bevorzugt die gesamte Seitenkette unter Verlust von **16** zu **17** – letzterem als dem stabilsten Fragment – abgespalten wird; in entsprechender Weise kann das Ion m/e 262 aus dem Isotopenpeak ($M+1$) hervorgehen.

Tab. 1. Massenspektren¹⁴⁾ der Verbindungen **6** und **7**

m/e	360	359	318	317	316	301	300	299	262	261	260
6 (%)	—	—	3.5	24	—	—	2.1	—	6	49	100
7 (%)	5	27	—	(1.8)	(1.9)	19	100	(1.6)	—	19	13

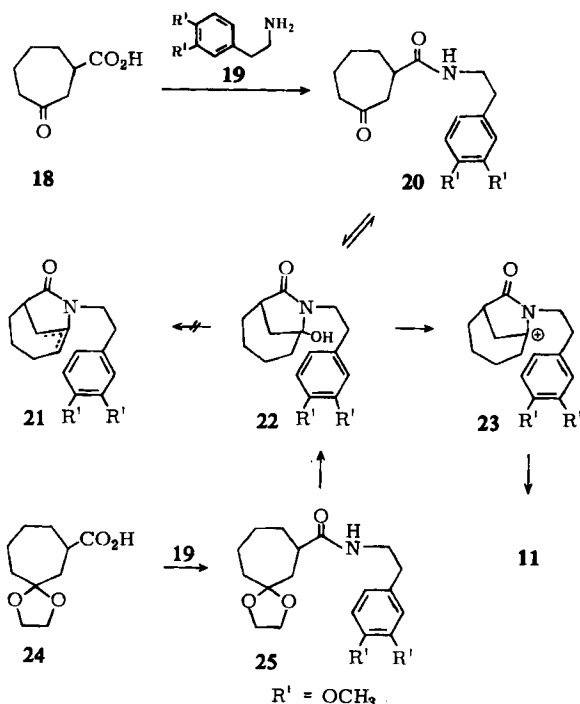
Das Acetat **7** zeigt den Molekülpeak M^+ 359 noch mit 27% Intensität, es folgen weitere für Acetate typische Fragmente mit dem Basispeak bei m/e 300 entsprechend der Abspaltung von $\text{CH}_3\text{CO}_2^\ominus$; das dem Verlust von Essigsäure entsprechende Fragment m/e 299 ist mit weniger als 2% Intensität vertreten. In diesem Zusammenhang interessiert der Vergleich mit dem Massenspektrum des isomeren Acetats aus **4**¹⁵⁾, bei dem der Molekülpeak M^+ und das Ion m/e 299 beide mit der Intensität von 80% auftreten – der Basispeak erscheint auch hier bei m/e 300.

¹⁴⁾ Atlas CH4-Gerät mit Festkörper-Ionenquelle bei 70 eV.

¹⁵⁾ A. Mondon, J. Zander und H.-U. Menz, Liebigs Ann. Chem. **667**, 126 (1963).

Die Strukturformel **6** für das umgelagerte Hydroxylactam kann nach den angeführten Argumenten noch nicht als bewiesen gelten. Da eine Verknüpfung mit dem Diacetat **13** durch reduktive Entfernung der sekundären Acetatgruppe nicht gelang, blieb nur der Weg, das Ringsystem durch eine unabhängige Synthese aufzubauen¹⁶⁾.

Der Plan zur Synthese des Lactams **11**, in das die Hydroxygruppe nachträglich eingeführt werden sollte, lehnt sich eng an bewährte Verfahren zum Aufbau spirocyclischer Lactame an¹⁷⁾. Bei den Erythrinansynthesen wird eine γ -Ketosäure vom Typus der Cyclohexanon-2-essigsäure mit Homoveratrylamin zu einem En-lactam kondensiert, das schon mit verdünnter Säure den Ring zum Spirolactam schließt. Im vorliegenden Fall muß als γ -Ketosäure die Cycloheptanon-3-carbonsäure^{18,19)} (**18**) eingesetzt werden, die bei der Kondensation mit der Base **19** nur das Carbinol-lactam **22** liefern kann, da eine Wasserabspaltung zu **21** nach *Bredt* verboten ist²⁰⁾. In die synthetische Planung wurde auch die Vorstufe **25** einbezogen, da der Erythrinanring-



¹⁶⁾ G. Aumann, Diplomarbeit, Univ. Kiel 1970.

¹⁷⁾ A. Mondon, Chem. Ber. **92**, 1461, 1472 (1959).

¹⁸⁾ G. A. Berchtold und G. F. Uhlig, J. org. Chemistry **28**, 1459 (1963).

¹⁹⁾ A. Mondon und G. Aumann, Chem. Ber. **105**, 1459 (1972).

²⁰⁾ Unter Anwendung drastischer Reaktionsbedingungen wurden bicyclische Kohlenwasserstoffe mit einer Doppelbindung vom Brückenkopf-C-Atom ausgehend dargestellt: J. R. Wiseman, H.-F. Chan und C. F. Ahola, J. Amer. chem. Soc. **91**, 2812 (1969); J. R. Wiseman und W. A. Pletcher, ebenda **92**, 956 (1970); J. A. Marshall und H. Faubl, ebenda **92**, 948 (1970).

schluß früher erfolgreich mit Ketalamiden durchgeführt wurde. Es ließ sich kaum voraussagen, ob der geplante Ringschluß zu **11** von den Vorstufen **22** oder **25** ausgehend gelingen würde. Ehe weitere Überlegungen hierzu angestellt werden, soll das Experiment entscheiden, ob der vorgezeichnete Weg gangbar ist.

Die älteren Verfahren zur Darstellung der Cyclisierungsvorstufen versagen hier; so wird aus **19** und **24** nach 30stündigem Erhitzen in Benzol am Wasserabscheider lediglich das in Nadeln sublimierende Ammoniumsalz isoliert. Die Kondensation kann durch Erhitzen dieses Salzes mit katalytischen Mengen Toluolsulfonsäure auf 180° erzwungen werden, doch sind die Ausbeuten an den gesuchten Produkten gering.

Die Darstellung der Amide gelingt besser mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) unter milden Bedingungen²¹⁾. Bei einem Versuch mit äquivalenten Mengen **18**, **19** und DCC in Methylenchlorid setzt die Reaktion nach Zugabe von Kupfer(I)-chlorid als Katalysator ein und ist dann innerhalb kurzer Zeit beendet. Außer Dicyclohexylharnstoff (DCH) und dem *N*-Acylderivat aus **18** und DCC fallen zwei Isomere an, die spektroskopisch als Ketoamid **20** und Carbinollactam **22** identifiziert werden.

Die entsprechende Umsetzung von **19** und **24** führt zum Ketalamid **25** neben DCH und dem *N*-Acylderivat aus **24** und DCC. Die Ausbeute liegt in beiden Fällen nicht höher als 40%, da der Anteil an *N*-Acylharnstoff stets beträchtlich ist²²⁾.

Die Cyclisierungsversuche mit den Vorstufen **22** und **25** verliefen zuerst enttäuschend, da selbst mit Polyphosphorsäure unter Erhitzen kein Spirolactam **11** zu erhalten war. Die Resistenz von **22** ist begründet, da die Ausbildung einer positiven Ladung am Brückenkopf mit planarem Übergangszustand einen enormen Anstieg der Ringspannung zur Folge hat²³⁾. Ähnlich dem Modell des Adamantan-1-Carbonium-Ions gelingt es auch hier, das planare Kation **23** mit Dreiding-Stereomodellen aufzubauen; es war daher nicht aussichtslos, doch noch Bedingungen für den Ringschluß zu finden.

Die Verwendung von Fluorwasserstoffsäure zur Cyclisierung der Vorstufe **25** durch Aumann¹⁶⁾ führte zur Lösung des Problems, da das Spirolactam **11** sofort mit einer Ausbeute von 70% anfiel; daneben wurde **22** noch mit 17% gefunden. Geht man beim Ringschluß gleich von der Vorstufe **22** aus, so steigt die Ausbeute von **11** auf 94% an, offenbar ein Hinweis dafür, daß die Cyclisierung über **22/23** verläuft.

Das Cyclisierungsprodukt kristallisiert ausgezeichnet und schmilzt bei 141–142°; sein IR-Spektrum hat keine OH- und NH-Bande, jedoch eine Carbonylbande bei 1675/cm im Bereich gesättigter Fünfringlactame. Aufschlußreicher ist das NMR-Spektrum, das nur noch zwei aromatische Protonen aufweist, die bei 6.64 ppm in einem Singulett zusammenfallen. Dieses Merkmal wurde oben als Charakteristikum der Struktur **6** postuliert und wird hier durch das Syntheseprodukt **11** bestätigt.

Das Massenspektrum zeigt außer dem Molekülpeak *m/e* 301 mit 58% Intensität noch vier hervortretende Signale, die durch Fragmentierung des Cycloheptanringes unter Verlust von C₃H₆/C₃H₇ (16/100%) und C₄H₈/C₄H₉ (73/51%) in bekannter Weise entstehen.

21) J. C. Sheehan und G. P. Hess, J. Amer. chem. Soc. **77**, 1067 (1955); H. G. Khorana, Chem. and Ind. **1955**, 1087.

22) Versuche zur Optimierung der Ausbeuten wurden nicht durchgeführt.

23) Vgl. dazu U. Schöllkopf, Angew. Chem. **72**, 147 (1960).

Nachdem orientierende Versuche zur Einführung der Hydroxygruppe in die α -Stellung zur Carbonylgruppe von **11** gescheitert waren, gaben wir den ursprünglichen Plan auf und prüften erneut die Möglichkeit, das Hydroxylactam **6** zu **11** abzubauen.

Fast alle Versuche in dieser Richtung verliefen jedoch, wie schon für das Mesylat **9** beschrieben, wenig ermutigend. Ohne Einwirkung auf **6** blieb z. B. auch die Hydrogenolyse mit Pd/BaSO₄ in Eisessig/Perchlorsäure nach *Rosenmund*²⁴, die Reduktionsmethode für Phenole nach *Kenner* und *Williams*²⁵, die *Ritter-Reaktion*²⁶ und schließlich die Zinkstaub-Reduktion in Eisessig²⁷, auch mit **7**. Nach vielem Verdruß gelang *Oelrich* das entscheidende Experiment durch Reduktion des Tosylats **10** mit frisch bereitetem Raney-Nickel in Äthanol bei 75°; das Verfahren ist zur reduktiven Spaltung von Phenoltosylaten angewandt worden²⁸. Als Hauptprodukt fällt durch Hydrolyse das Hydroxylactam **6** an, aber zu ca. 15% noch eine OH-freie Verbindung, die mit dem Syntheseprodukt **11** in allen Eigenschaften übereinstimmt.

Mit Abschluß der Untersuchungen zur Struktur des Hydroxylactams C₁₈H₂₃NO₄ vom Schmp. 220° ist das Ringsystem eines neuen Umlagerungsproduktes der Erythrinreihe gesichert. Hier wird die Herabsetzung der Ringspannung durch die Erweiterung des Ringes A zum Siebenring unter Erhaltung des tetracyclischen Spiransystems erreicht. Überlegungen zum Mechanismus der interessanten Umlagerungsreaktion sollen einer späteren Veröffentlichung vorbehalten bleiben.

Die Arbeit wurde mit Mitteln der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* durchgeführt, für deren Bereitstellung auch an dieser Stelle gedankt sei.

Beschreibung der Versuche²⁹

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. UV-Spektren: RPQ 20 A der Fa. Zeiss, in Methanol in λ nm (lg ϵ); IR: Gitterspektrometer 421 der Fa. Perkin-Elmer, in KBr; NMR: Varian A-60, in CDCl₃, δ (ppm) für TMS = 0 als inneren Standard; MS: Atlas-CH4 mit Festkörper-Ionenquelle bei 70 eV, *m/e* (% relative Intensität). Die Dünnschichtchromatogramme (DSC) wurden an Kieselgel-G-Platten mit dem Laufmittel Benzol/Methanol (B/%M) oder Chloroform/Methanol (Ch/%M) durchgeführt, *R_F* 10.

12-Hydroxy-4,5-dimethoxy-10-aza-tetracyclo[10.4.1.0^{1.10}.0^{2.7}]heptadecatrien-(2,4,6)-on-(11) (**6**): 10.80 g β -Hydroxy-15.16-dimethoxy-trans-erythrinan-dion-(7,8)³⁰ (**2**) werden in eine auf 100° erhitzte Lösung von 11.0 g Kaliumhydroxid in 110 ccm Diäthylenglykol und 55 ccm Hydrazinhydrat unter Rühren und Einleiten von N₂ eingetragen. Man steigert die Temp. und erhitzt 8 Stdn. auf 155°. Nach Erkalten wird mit reichlich Wasser versetzt und mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt; die vereinigten Auszüge werden mit Wasser gewaschen und wie üblich aufgearbeitet. Man kann das Rohprodukt an Kieselgel (Ch/2.5% M) chromatogra-

²⁴ K. W. Rosenmund und E. Karg, Ber. dtsch. chem. Ges. **75**, 1850 (1942).

²⁵ G. W. Kenner und N. R. Williams, J. chem. Soc. [London] **1955**, 522.

²⁶ Vgl. J. R. Wiseman und J. A. Chong, J. Amer. chem. Soc. **91**, 7775 (1969).

²⁷ L. F. Fieser, J. Amer. chem. Soc. **75**, 4377 (1953); R. L. Frank und P. V. Smith, Org. Syntheses Coll. Vol. **3**, 410 (1955); R. S. Rosenfeld, J. Amer. chem. Soc. **79**, 5540 (1957).

²⁸ G. W. Kenner und M. A. Murray, J. chem. Soc. [London] **1949**, S 178; P. S. Sarin und T. R. Seshadri, Tetrahedron [London] **8**, 64 (1960).

²⁹ Die Analysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium, Kronach, von Frau I. Beetz durchgeführt.

³⁰ A. Mondon und H. G. Vilhuber, unveröffentlicht.

pieren und erhält aus den ersten Fraktionen 6.09 g *cis*-Lactam **3**⁸⁾ vom Schmp. 117–118° aus Äther (Ausb. 62%) und aus den letzten Fraktionen 3.20 g Kristalle vom Schmp. 220° aus Benzol/Äther, die nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit **6**²⁾ übereinstimmen (Ausb. 31%).

Man kann auch das Rohprodukt in Aceton lösen und animpfen, es kristallisiert **6** in fast reiner Form aber geringerer Menge aus (Ausb. 23%)³¹⁾.

6-Acetat (7): Mit *Acetanhydrid*/Pyridin durch 5stdg. Erhitzen auf dem Wasserbad: Schmp. 189–190° aus Benzol/Äther (Ausb. 90–95%).

$C_{20}H_{25}NO_5$ (359.4) Ber. C 66.83 H 7.01 N 3.90 Gef. C 66.92 H 7.08 N 4.05

IR: 1740 und 1250 (Acetat) und 1703/cm (CO-Lactam).

NMR: Aromat. H 6.60 (2H, s), CHNCO 4.3 (1H, m), CH_3O 3.86 und 3.82 (je 3H, s), CH_3CO 2.01 (3H, s) und Multipletts 3.6–1.5 (13H).

Massenspektrum: vgl. Tab. 1.

6-Benzoat (8): Mit *Benzoylchlorid*/Pyridin bei 20°: Schmp. 215–216° aus Chloroform/Äther (Ausb. 85%).

$C_{25}H_{27}NO_5$ (421.5) Ber. N 3.32 Gef. N 3.52

IR: Breite Bande bei 1715–1698/cm (CO-Ester und Lactam).

NMR: Multipletts für C_6H_5CO zwischen 8.2 und 7.2 (5H), aromat. H 6.60 (2H, s), CHNCO 4.4 (1H, m), CH_3O 3.87 (6H, s) und Restprotonen zwischen 3.6 und 1.5 (13H, m).

Massenspektrum: M^+ 421 (24), 316 (21), 301 (21), 300 (100), 260 (13), 105 (4) und 77 (14).

6-Methansulfonat (9): In Pyridin durch 3tägiges Aufbewahren bei 0°: aus Benzol zwei Modifikationen mit den Schmp. 102–104° und 145–149° (Ausb. 95%)³¹⁾.

$C_{19}H_{25}NO_6S$ (395.4) Ber. N 3.54 Gef. N 3.49

IR: Beide Modifikationen geben in KBr übereinstimmende Spektren: 1708 (CO-Lactam), 1363 und 1172/cm (SO_2 -Sulfonat).

NMR: Aromat. H 6.57 und 6.51 (je 1H, s), CHNCO 4.35 (1H, m), CH_3O 3.86 (6H, s) und CH_3SO_2 3.22 (3H, s).

6-*p*-Toluolsulfonat (10): 2.85 g **6** und 3.0 g *p*-Toluolsulfonylchlorid werden in 100 ccm absol. Pyridin auf 110° erhitzt; nach 24 Stdn. wird 1.0 g und nach 48 Stdn. werden nochmals 0.6 g Reagenz hinzugefügt. Nach 72stdg. Erhitzen ist dann im DSC das Ausgangsmaterial kaum noch nachweisbar. Zur Reinigung wird an Kieselgel (Ch/2.5% M) chromatographiert: Schmp. 176° aus Chloroform/Äther, Ausb. 2.80 g (66%).

$C_{25}H_{29}NO_6S$ (471.5) Ber. C 63.68 H 6.20 N 2.97 Gef. C 63.78 H 6.28 N 3.11

IR: 1710 (CO-Lactam), 1335 und 1175/cm (SO_2 -Sulfonat).

NMR: *p*-Tolyl 7.89 und 7.28 (je 2H, dd, $J = 8.5$ Hz), aromat. H 6.59 (2H, s), CHNCO 4.3 (1H, m), CH_3O 3.88 und 3.85 (je 3H, s) und $ArCH_3$ 2.41 (3H, s).

Massenspektrum: M^+ 471 (6), 407 (12), 301 (22), 300 (100), 260 (18) und 91 (22).

Pyrolyse-Versuche

a) 75 mg **7** werden im Rohr bei 12 Torr 15 Min. auf 330° erhitzt. Man destilliert anschließend bei 190–200°/0.02 Torr und chromatographiert das Destillat an Al_2O_3 Woelm neutral

³¹⁾ Die im allgemeinen Teil erwähnten Umsetzungen mit dieser Verbindung, die nur zu Ausgangsmaterial oder unbekanntem Folgeprodukt geführt haben, werden im Versuchsbericht nicht beschrieben.

(B/0.5–1.5% M): die ersten Fraktionen enthalten 7 vom Schmp. 185° (58 mg) und die letzten 6 vom Schmp. 220°²⁾ (12 mg), die Zuordnung erfolgt durch Vergleich der IR-Spektren.

b) Eine Mischung von 20 mg 7 und 75 mg frisch geschmolzenem Kaliumhydrogensulfat wird bei 12 Torr 30 Min. auf 235° erhitzt. Man schaltet danach auf Hochvak. um und erhält ein Sublimat vom Schmp. 185°, das mit dem Ausgangsmaterial übereinstimmt.

Cycloheptanon-(1)-carbonsäure-(3)-äthylacetal (24)

a) 28.8 g *Cycloheptanon-(1)-carbonsäure-(3)-methylester*¹⁹⁾ und 10.0 g *Äthylenglykol* werden in 300 ccm absol. Benzol und 1.0 g Dowex-50 am Wasserabscheider 4 Tage erhitzt. Man reinigt durch fraktionierte Destillation: farbloses Öl mit Sdp._{0.4} 91–93°, n_D^{20} 1.4731; Ausb. 23.7 g (66%).

$C_{11}H_{18}O_4$ (214.3) Ber. C 61.66 H 8.47 Gef. C 62.04 H 8.44

IR: 1735 (CO-Ester), 1185, 1125, 1095, 1065 und 1030/cm (Acetal).

NMR: OCH_2CH_2O 3.93 (4H, s), CH_3O 3.68 (3H, s) und Ringprotonen 2.8–1.4 (11H, m).

b) 10.0 g des unter a) gewonnenen *Methylester-äthylacetal*s werden in 40 ccm 20proz. methanol. *Kalilauge* 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt; man destilliert das Methanol weitgehend ab, neutralisiert die alkalische Lösung unter starker Außenkühlung mit verd. Schwefelsäure und schüttelt sofort mit Äther aus. Das Rohprodukt kristallisiert aus Benzol/Petroläther in Nadeln vom Schmp. 64°; Ausb. 8.50 g (91%).

$C_{10}H_{16}O_4$ (200.2) Ber. C 59.39 H 8.04 Gef. C 59.64 H 8.07

IR: 3400–2400 (CO_2H), 1700 (CO_2H), 1185, 1095, 1065 und 1030/cm (Acetal).

NMR: Mit D_2O austauschbares Säureproton 10.25 (1H, s), OCH_2CH_2O 3.95–3.80 (4H, m) und Ringprotonen 2.9–1.4 (11H, m).

N-Homoveratryl-ammoniumsalz von 24: 1.0 g 24, 0.9 g 19 und 1.0 g Dowex-50 werden in 50 ccm absol. Benzol 30 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das Rohprodukt liefert durch Sublimation im Hochvak. Nadelbüschel vom Schmp. 108–109°; Ausb. 1.8 g.

IR: 3000–2500 (NH_3^+), 1540 und 1390 (CO_2^-), 1160, 1095, 1062 und 1012/cm (Acetal).

NMR: NH_3^+ 7.22 (3H, m breit, austauschbar mit D_2O), arom. H 6.82 (3H, s) und OCH_2CH_2O und CH_3O 3.85 (10H, m).

Cycloheptanon-(1)-carbonsäure-(3)-homoveratrylamid (20): Man mischt Lösungen von 0.85 g 18 und 0.99 g 19 bzw. 1.06 g *Dicyclohexylcarbodiimid* (DCC) jeweils in 20 ccm Methylenchlorid unter Rühren. Nach Zugabe einer Spatelspitze Kupfer(I)-chlorid setzt die Reaktion spontan ein unter Abscheidung von Dicyclohexylharnstoff (DCH), sie ist nach 30 Min. beendet. Die filtrierte Lösung wird mit verd. Ammoniak und Wasser gewaschen und wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird durch fraktionierte Kristallisation aus Äther aufgetrennt:

Frakt. I: Aus Benzol/Petroläther Schmp. 102°, Ausb. 390 mg (24.4%); DSC (Ch/5% M): R_T 4.4.

$C_{18}H_{25}NO_4$ (319.4) Ber. C 67.69 H 7.89 N 4.39 Gef. C 67.81 H 7.77 N 4.34

IR: 3290 (NH), 1695 (CO-Keton), 1638, 1550 und 1280 (Amid I, II und III), 1592 und 1518 (Aromat), ferner starke Banden bei 1142 und 1025/cm.

NMR: Arom. H 6.78 (3H, m), $NHCO$ 5.8 (1H, breit, austauschbar mit D_2O), CH_3O 3.87 (6H, s), CH_2N 3.7–3.25 (2H, m) und Restprotonen 2.9–1.5 (13H, m).

Massenspektrum: M^+ 319 (18), 165 (21), 164 (100), 151 (44), 149 (10), 139 (9), 111 (14) und 55 (76); m^* 135.5 (164 → 149).

Frakt. II: N-Acyl-dicyclohexylharnstoff aus 18: Aus Benzol/Äther Schmp. 194°, Ausb. 510 mg (28%); DSC (Ch/5% M): R_F 7.4.

$C_{21}H_{34}N_2O_3$ (362.5) Ber. C 69.58 H 9.45 N 7.73 Gef. C 69.99 H 9.48 N 7.71

IR: 3280 (NH), 1705 (CO-Keton), 1675–1650 und 1540 (Amid I und II); ferner starke Banden bei 1392 und 1224/cm.

Massenspektrum: M^+ 362 (16), 281 (15), 237 (44), 156 (25), 154 (23), 139 (33), 138 (47), 111 (30), 98 (71), 83 (44) und 55 (100).

Frakt. III: 1-Hydroxy-2-homoveratryl-2-aza-bicyclo[4.2.1]nonan-on-(3) (22): Die aus Äther ölig anfallende Fraktion kristallisiert beim Anreiben aus Essigester und liefert aus Benzol/Äther Nadeln vom Schmp. 146–147°, Ausb. 205 mg (13%); DSC (Ch/5% M): R_F 3.8.

$C_{18}H_{25}NO_4$ (319.4) Ber. C 67.69 H 7.89 N 4.39 Gef. C 67.86 H 7.88 N 4.37

IR: 3225 (OH), 1650 (CO-Lactam), 1590 und 1515 (Aromat); ferner starke Banden bei 1140, 1110 und 1025/cm.

NMR: Aromat. H 6.79 (3H, s) und CH_3O 3.87 (6H, s); Multipletts von 3.8–0.8 (16H), darunter OH bei 2.6 (1H, austauschbar mit D_2O).

Massenspektrum: M^+ 319 (11), 165 (11), 164 (100), 151 (8), 149 (3), 139 (5), 111 (3) und 55 (9).

Cycloheptanon-(1)-carbonsäure-(3)-homoveratrylamid-äthylenacetal (25): In eine Lösung von 5.40 g **24** und 5.11 g **19** in 100 ccm Methylenchlorid tropft man nach Zugabe von 0.1 g Kupfer(I)-chlorid eine Lösung von 5.55 g DCC in 80 ccm Methylenchlorid unter Rühren innerhalb von 4 Stdn. ein. Man filtriert 2.54 g DCH ab (42%) und arbeitet wie vorstehend beschrieben auf.

Frakt. I: Aus Äther Nadeln vom Schmp. 109°, Ausb. 4.09 g (40%); DSC (Ch/5% M): R_F 6.4.

$C_{20}H_{29}NO_5$ (363.5) Ber. C 66.09 H 8.04 N 3.85 Gef. C 66.32 H 7.95 N 3.88

IR: 3360 (NH), 1650 (CO-Amid), 1592 und 1515 (Aromat), 1215, 1095, 1088, 1060 und 1010/cm (Acetal).

NMR: Aromat. H 6.88 (3H, m), NHCO 5.7 (1H, breit, austauschbar mit D_2O), OCH_2CH_2O und CH_3O (10 H, s), CH_2NCO 3.75–3.25 (2H, m), $ArCH_2$ 2.9–2.6 (2H, m) und Restprotonen 2.1–1.2 (11 H, m).

Massenspektrum: M^+ 363 (14), 319 (11), 262 (29), 205 (11), 191 (10), 165 (28), 164 (100), 155 (23), 151 (22), 149 (41), 99 (28) und 55 (40).

Frakt. II: N-Acyl-dicyclohexylharnstoff aus 24: Schmp. 184° aus Benzol; DSC (Ch/5% M): R_F 7.7.

IR: 3280 (NH), 1673, 1657 und 1545 (Amid I und II), 1205, 1125, 1095, 1068 und 1030/cm (Acetal).

Massenspektrum: M^+ 406 (21), 359 (11), 281 (18), 280 (15), 183 (35), 182 (36), 155 (98), 138 (75), 99 (81), 83 (48) und 55 (100).

4.5-Dimethoxy-10-aza-tetracyclo[10.4.1.0^{1.10}.0^{2.7}]heptadecatrien-(2.4.6)-on-(11) (11)

a) Man kondensiert ca. 20 ccm käufliche Fluorwasserstoffsäure in ein Polyäthylengefäß, das mit 270 mg **25** beschickt ist, und bewahrt die Mischung 12 Stdn. bei Raumtemp. auf, danach werden alle flüchtigen Anteile unter gelindem Erwärmen entfernt; der bräunliche Rückstand wird durch präparative Schichtchromatographie an Kieselgel PF 254 Merck

(Ch/6% M) gereinigt: das Hauptprodukt bildet derbe Prismen aus Methanol/Äther vom Schmp. 141–142°, Ausb. 175 mg (70%); DSC (Ch/6% M): R_F 7.1.

$C_{18}H_{23}NO_3$ (301.4) Ber. C 71.73 H 7.69 N 4.65 Gef. C 71.89 H 7.58 N 4.54

IR: 1675 (CO-Lactam), 1610 und 1520 (Aromat), ferner starke Banden bei 1420, 1363, 1259, 1219, 1132, 1120 und 1018/cm.

NMR: Aromat. H 6.64 (2H, s), CHNCO 4.25 (1H, m), CH_3O 3.88 und 3.90 (je 3H, s) und Restprotonen in Multipletts 3.3–1.5 (14H).

Massenspektrum: M^+ 301 (58), 259 (16), 258 (100), 245 (73) und 244 (51).

Als Nebenprodukt entsteht **22** vom Schmp. 147°, Ausb. 40 mg (17%).

b) Auf die vorstehend beschriebene Weise werden 120 mg **22** cyclisiert und das Reaktionsprodukt chromatographisch gereinigt: Kristalle vom Schmp. 141–142°, die nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit den unter a) erhaltenen übereinstimmen; Ausb. 108 mg (94%).

c) Man bereitet Raney-Nickel aus 24 g Ni-Al-Legierung (50proz.)³²⁾, spült den fertigen Katalysator mit 25 ccm absol. Äthanol in einen Kolben und leitet unter kräftigem Rühren *Wasserstoff* ein. Die Suspension wird dann im Ölbad auf 75° erwärmt und 1.0 g fein gepulvertes *Toluolsulfonat 10* eingetragen. Nach 2 Stdn. ist das Ausgangsmaterial im DSC nicht mehr nachweisbar. Der Katalysator wird abgesaugt, gut mit Äthanol gewaschen und das Filtrat abgedampft. Man trennt durch präparative Schichtchromatographie an Kieselgel PF 254 Merck (Ch/2% M) in 2 Zonen: die schneller laufende liefert aus Methanol/Äther Kristalle vom Schmp. 141–142°, die nach Misch-Schmp., IR-, NMR- und Massenspektrum mit den unter a) gewonnenen übereinstimmen; Ausb. 93 mg (14.5%).

Die langsamer laufende Zone liefert aus Benzol Kristalle vom Schmp. 220°, die nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit **6**²⁾ übereinstimmen; Ausb. 531 mg (79%).

³²⁾ Org. Syntheses **21**, 15 (1941).