

Albert Mondon, Eckhard Oelrich und Rudolf Schickfluss

Synthetische Arbeiten in der Reihe der aromatischen Erythrina-Alkaloide, XXII¹⁾

Über das Umlagerungsprodukt C₁₈H₁₉NO₃ vom Schmp. 174°²⁾

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Kiel

(Eingegangen am 2. März 1972)



Für ein neues Umlagerungsprodukt der Erythrinreihe wird die Struktur **3** ermittelt und durch unabhängige Synthese bewiesen.

Syntheses of Aromatic Erythrina-Alkaloids, XXII¹⁾

Investigation of the Rearranged Product C₁₈H₁₉NO₃, m. p. 174°²⁾

A new rearrangement product of the erythrinane series is identified as **3** which is also obtained by independent synthesis.

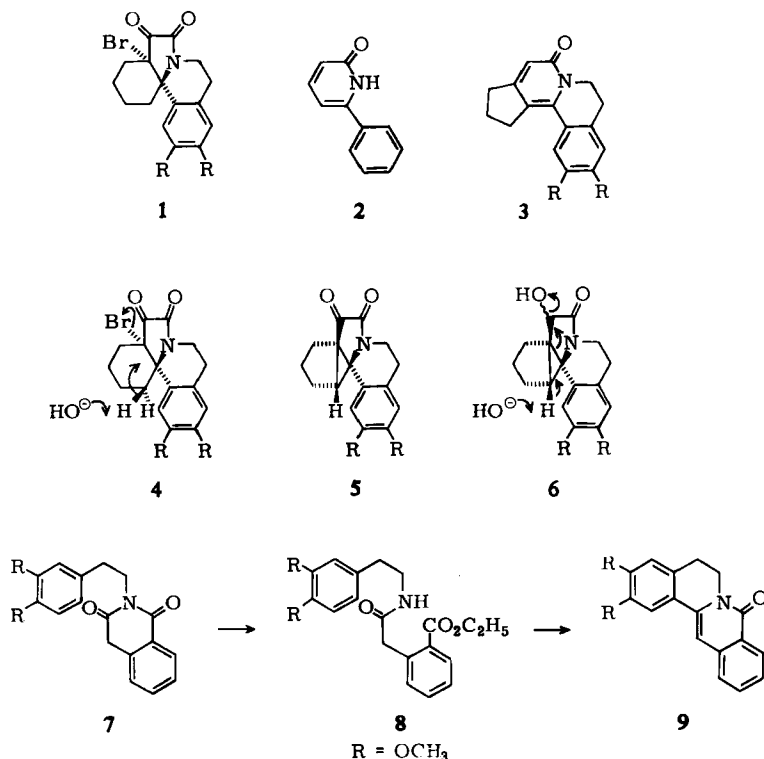


Bei der *Wolff-Kishner*-Reduktion des α -Brom-ketolactams **1** entstehen außer Reduktionsprodukten mit Erythrinangerüst auch solche mit umgelagertem Ringsystem²⁾. Zu letzteren gehört eine in blaßgelben Nadeln kristallisierende Verbindung C₁₈H₁₉NO₃ vom Schmp. 174° mit intensiver UV-Absorption bei λ_{max} 348 nm ($\lg \epsilon = 4.28$). Nach Lage und Intensität des Maximums konnte ein aryliertes α -Pyridon vom Typ **2** vorliegen, so daß der fraglichen Verbindung die Struktur **3** zugeordnet wurde²⁾. Diese entspricht der obigen Summenformel, dem IR-Spektrum mit einer konjugierten Carbonylbande bei 1655/cm und dem NMR-Spektrum mit Singulets für je ein Proton bei δ 7.22, 6.80 und 6.48 ppm.

Die Strukturzuordnung wird durch einen plausiblen Mechanismus für die Umlagerung gestützt, wenn man von der Annahme ausgeht, daß der erste Schritt nach Art einer *Faworski*-Reaktion von **4** zum Zwischenprodukt **5** führt. Die Reduktion der Ketogruppe muß hier durch Alkoholat bewirkt werden, so daß sie auf der Stufe des Hydroxylactams **6** stehen bleibt; auf diese Weise ist eine Abgangsgruppe für die anschließende Fragmentierung unter Ringerweiterung und Aromatisierung zu **3** verfügbar. Die Zwischenprodukte **5** und **6** mit Cyclopropanring lassen sich trotz hoher Ringspannung mit *Dreiding*-Modellen noch aufbauen.

¹⁾ XXI. Mitteil.: A. Mondon, G. Aumann und E. Oelrich, Chem. Ber. 105, 2025 (1972), vorstehend.

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



Im Gegensatz zur Strukturermittlung war der abschließende Strukturbeweis durch unabhängige Synthese schwieriger zu erbringen³⁾.

Bei der Syntheseplanung dachten wir in erster Linie an einen Ringschluß nach *Bischler-Napieralski*, z. B. könnte schematisch ein von der Glutaconsäure abgeleitetes Imid bzw. dessen Amidester das Endprodukt direkt oder in 2 Stufen liefern. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß Cyclisierungen von Imiden gewöhnlich nicht gelingen⁴⁾; *Haworth* und Mitarbb.⁵⁾ schlagen deshalb bei der Synthese von **9** aus **7** den zweistufigen Weg über den Amidester **8** ein.

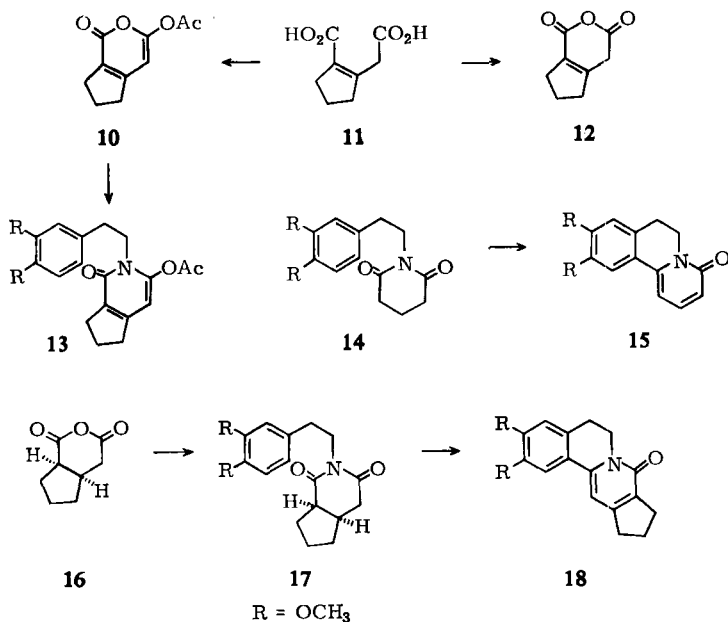
Als Modellreaktion wurde zuerst die Umsetzung von Homoveratrylamin mit Glutaconsäure untersucht, dabei entsteht vorwiegend Harz und als einzig faßbare Verbindung Crotonsäure-homoveratrylamid durch Decarboxylierung. Es erschien zweckmäßiger, gleich die für die geplante Synthese erforderliche substituierte Glutaconsäure **11**⁶⁾ einzusetzen, da durch Angliederung des Ringes eine gewisse Stabilisierung zu erwarten war.

³⁾ Vgl. *R. Schickfluss*, Diplomarbeit, Univ. Kiel 1965.

⁴⁾ *S. V. Kessar, M. Singh und A. Kumar*, Tetrahedron Letters [London] **1965**, 3245 und *W. R. Schleigh, A. Catala und F. D. Popp*, J. heterocycl. Chem. **2**, 379 (1965); vgl. dazu die Cyclisierungsversuche mit *N*-Homoveratryl-succinimid im Versuchsteil.

⁵⁾ *R. D. Haworth, W. H. Perkin jr. und H. S. Pink*, J. chem. Soc. [London] **127**, 1709 (1925).

⁶⁾ *M. Protiva und V. Michajlyszyn*, Chem. Listy **49**, 1049 (1955).



Wird **11** mit Acetanhydrid erhitzt, so entsteht ein sublimierbares Produkt, dessen Schmelzpunkt von 167° für ein Anhydrid zu hoch liegt; im IR-Spektrum fehlen auch die Anhydridbanden, an deren Stelle zwei Carbonylbanden bei 1755 und 1650/cm für Enolacetat und α -Pyron auftreten. Offenbar liegt eine Verbindung der Struktur **10** vor⁷⁾, da die Umsetzung mit Homoveratrylamin zu einem acylierten α -Pyridon **13** führt, dessen Struktur aus dem Massenspektrum hervorgeht. Der Molekülpeak M^+ 357 entspricht der angenommenen Summenformel und der Basispeak m/e 206 der bevorzugten Spaltung des Moleküls unter Verlust des Dimethoxybenzylrestes, dessen Äquivalent auch als Dimethoxy-tropylium-Ion m/e 151 auftritt. Das zweite Hauptfragment m/e 164 sollte durch Abspaltung von Keten aus dem Basispeak hervorgehen⁸⁾.

Durch Umsetzung von **11** mit Acetylchlorid gelingt auch die Darstellung des Anhydrids; es schmilzt bei 40° und zeigt im IR-Spektrum Banden bei 1790 und 1740/cm, im NMR-Spektrum ein Singulett bei δ 3.55 ppm für zwei und ein Triplett bei δ 2.70 ppm für vier Protonen. Danach liegt die Verbindung als ungesättigtes Anhydrid der Struktur **12** und nicht als Hydroxy- α -pyron vor. Die Ausbeuten an **10**, **12** und **13** sind niedrig.

⁷⁾ G. A. R. Kon und H. R. Nanji, J. chem. Soc. [London] 1932, 2426, fanden bei der gleichen Umsetzung ein Produkt $C_{10}H_{10}O_4$ vom Schmp. 150° , für das sie keine Strukturformel angeben; es dürfte dem unsrigen entsprechen.

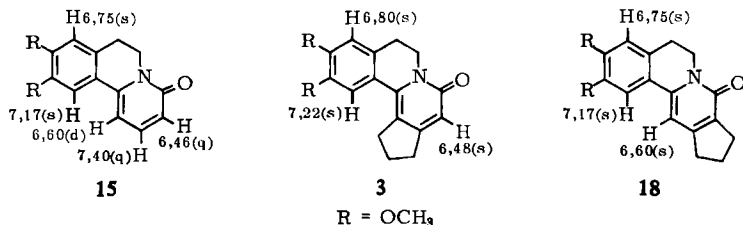
⁸⁾ Ein Ion m/e 164 ist auch für das Fragmentierungsmuster der Homoveratryl-amide und -imide charakteristisch. In diesen Verbindungen, deren Massenspektren im Versuchsteil der Arbeit angegeben sind, findet man die Ionen m/e 165, 164 (gewöhnlich als Basispeak), 151, 149 und stets das metastabile Ion $m^* 135.5$ für den Übergang $164 \rightarrow 149$. Da letzteres bei **13** fehlt, sollte auch das Ion m/e 164 nicht aus dem Homoveratrylteil der Molekel hervorgehen — jedenfalls nicht in nennenswertem Umfang.

Wir änderten den Synthesepfad ab, nachdem uns eine Arbeit von *Kametani* und *Yanase*⁹⁾ bekannt wurde, in der die direkte Cyclisierung des Glutarimids **14** zum α -Pyridon **15** beschrieben ist. Wir haben die Synthese reproduziert und mit **15** eine Modellverbindung gewonnen, deren UV-Spektrum mit dem von **3** praktisch übereinstimmt.

Das Verfahren wurde jetzt auf das Dihydroprodukt von **11** übertragen, obwohl bei der entsprechenden Cyclisierungsvorstufe **17** die Aussicht zur Bildung von **3** im Vergleich mit **18** gering war.

Aus *cis*-Cyclopentan-carbonsäure-(1)-essigsäure-(2)¹⁰⁾ wird das Anhydrid **16** dargestellt und dieses als Rohprodukt mit Homoveratrylamin und Acetylchlorid zum *N*-Homoveratryl-imid **17** umgesetzt. Anschließend erhitzt man mit Phosphorylchlorid in Xylol⁹⁾ und isoliert eine Verbindung in blaßgelben Nadeln vom Schmp. 173°. Sie ist mit **3** isomer, hat praktisch den gleichen Schmelzpunkt und ein identisches UV-Spektrum, unterscheidet sich jedoch in den IR- und NMR-Spektren, so daß im Cyclisierungsprodukt das Isomere **18** vorliegen muß. Im Vergleich mit **15** sinkt die Ausbeute hier noch weiter ab und erreicht nur 4% der Theorie. Ein Hinweis auf die Cyclisierung zu **3** stützt sich lediglich auf ein Dünnschichtchromatogramm der Mutterlauge und bleibt daher unsicher.

Zur Strukturzuordnung von **3** und **18** haben die NMR-Spektren Bedeutung¹¹⁾; unter Heranziehung von **15** gelingt die Zuordnung der Signale entsprechend den nachstehenden Strukturformeln; ergänzend sei vermerkt, daß die konjugierten Methylenprotonen im Fünfring von **18** als Triplet auftreten und daher etwa gleichwertig sind, während sie in **3** voneinander abweichen und ein Multiplett bilden:



Nach dem Scheitern des ersten Syntheseweges haben wir nach einem anderen Ausschau gehalten, der ausschließlich das Isomere **3** liefern würde. Hier kam uns eine für die Verbindung **19** entwickelte Synthese¹²⁾ zustatten, die die gestellte Bedingung vorzüglich erfüllt.

Cyclopentanon-*o*-carbonsäureester wird mit Äthylenglykol acetalisiert und alkalisch zur Carbonsäure **22** verseift. Durch Kondensation mit Homoveratrylamin ent-

⁹⁾ *T. Kametani* und *R. Yanase*, *J. pharmac. Soc. Japan* **83**, 1039 (1963), *C. A.* **60**, 13223b (1964).

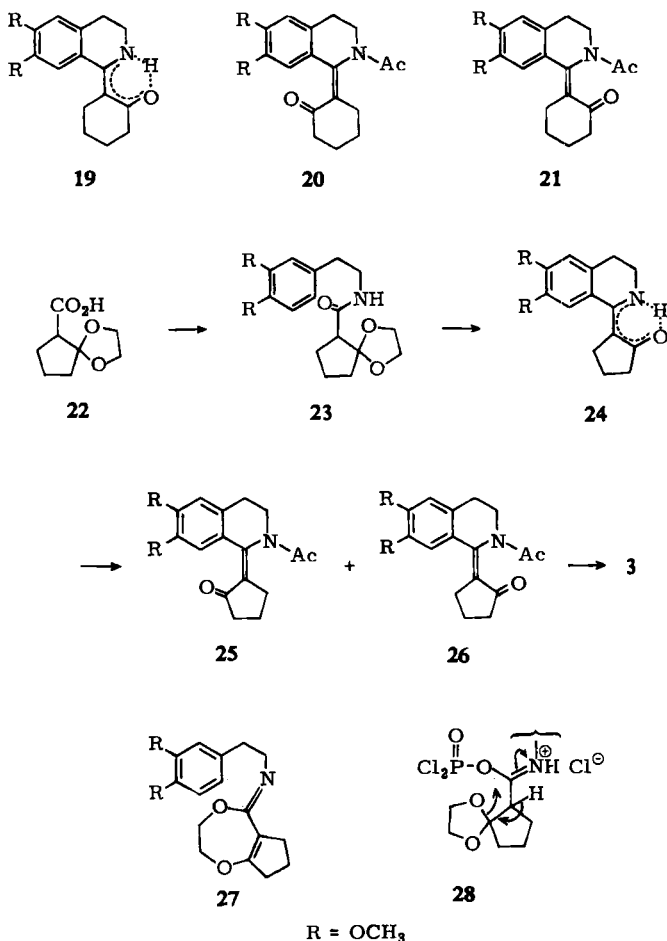
¹⁰⁾ *M. Prochazka*, *Mh. Chem.* **91**, 465 (1961).

¹¹⁾ Varian A-60, alle Angaben für Lösungen in CDCl₃ in δ (ppm) bezogen auf TMS = 0 als inneren Standard.

¹²⁾ Vgl. *S. Mohr*, Dissertation, Univ. Kiel 1972; ferner *S. Mohr*, *A. Mondon*, *H. G. Vilhuber* und *Chr. Fischer*, *Angew. Chem.* **81**, 933 (1969); *Angew. Chem. internat. Edit.* **8**, 914 (1969).

steht das Amid **23**¹³⁾, das mit Phosphorylchlorid in Toluol den Ring zum gelben Chelat **24** schließt: das chemische und spektroskopische Verhalten der Verbindung gleicht völlig dem für **19** angegebenen¹²⁾. Erwähnt sei die Beobachtung, daß bei der Umsetzung von **23** unter milderer Bedingungen das farblose Nebenprodukt **27** gefunden wird, dessen Struktur aus dem NMR-Spektrum hervorgeht. Hier wird nach

Anlagerung von POCl_3 das elektrophile Zentrum $\text{C}^{\oplus}\text{N}^{\ominus}\text{H}$ des Zwischenproduktes **28** durch Elektronenverschiebung im Sinne der Pfeile und anschließende Abspaltung von POCl_2OH stabilisiert.



¹³⁾ Bei einem Ansatz wurde Adipinsäure-bis-homoveratrylamid als Nebenprodukt gefunden. Wahrscheinlich war die Adipinsäure schon als Verunreinigung von **22** eingeschleppt und bei der Verseifung aus noch vorhandenem β -Ketoester durch Säurespaltung entstanden.

Nach *Mohr*¹²⁾ entsteht durch Acetylierung von **19** ein Gemisch der *trans/cis*-Isomeren **20** und **21**; entsprechend liefert **24** unter gleichen Bedingungen die Isomeren **25** und **26**. Die Strukturzuordnung und das Produktverhältnis 1 : 3 läßt sich aus dem NMR-Spektrum des Gemisches ablesen, da bei der *trans*-Verbindung **25** das C-8-Proton des aromatischen Ringes im Anisotropiebereich der Ketogruppe des Fünfringes liegt und bis δ 7.81 ppm nach niederem Feld verschoben wird; in der *cis*-Verbindung **26** erscheint das Proton bei δ 7.05 ppm. Die *cis*-Form des Gemisches schließt beim Erhitzen mit Kalium-tert.-butylat in tert.-Butylalkohol den Ring zum α -Pyridon. Die in einer Ausbeute von 55% anfallende Verbindung kristallisiert in blaßgelben Nadeln vom Schmp. 174° und stimmt in allen Eigenschaften mit dem Umlagerungsprodukt **3** der *Wolff-Kishner*-Reduktion²⁾ überein.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* danken wir für die Förderung der Arbeit und Fräulein *Jutta Pawlenka* für ihre zuverlässige experimentelle Mitarbeit.

Beschreibung der Versuche¹⁴⁾

Die Schmp. sind nicht korrigiert. Die UV-Spektren wurden in Methanol mit dem Spektrometer RPQ 20 A der Fa. C. Zeiss gemessen: Angaben $\lambda_{\max}/\lambda_{\min}$ in nm (lg ϵ). Die IR-Spektren sind als KBr-Preßlinge mit dem Gitterspektrometer 421 der Fa. Perkin-Elmer gemessen. Zu den NMR-Spektren vgl. Anmerkung¹¹⁾. Die Massenspektren sind mit dem Atlas-CH4-Gerät mit Festkörper-Ionenquelle bei 70 eV aufgenommen; Angaben in *m/e* (% relative Intensität).

Cyclisierungsversuche mit *N*-Homoveratryl-succinimid¹⁵⁾

a) 200 mg fein gepulvertes *N*-Homoveratryl-succinimid¹⁶⁾ löst man in 10 ccm verd. Schwefelsäure (4 Voll. konz. Schwefelsäure + 1 Vol. Wasser) und läßt die rote Lösung 40 Stdn. bei Raumtemp. stehen¹⁷⁾. Nach Zerlegen auf Eis wird ein harziger Neutralteil abgetrennt, aus dem durch Chromatographieren an Florisil (Benzol/3% Methanol) Kristalle vom Schmp. 175° erhalten werden, Ausb. 20 mg.

$C_{11}H_{13}NO_3$ (207.2) Ber. C 63.75 H 6.32 N 6.76 Gef. C 63.56 H 6.32 N 6.75

IR: 3300 (NH) und 1670/cm (CO, konj.).

UV: λ_{\max} 260 (3.89) und 296 (3.72).

Massenspektrum: M^+ 207 (100), 192 (3), 178 (56), 163 (8), 150 (53) und 135 (7); m^* 153 (207 \rightarrow 178) und m^* 126.5 (178 \rightarrow 150).

Nach Schmelzpunkt, Analyse und Spektren liegt *Corydaldin*¹⁸⁾ vor.

b) Cyclisierungsversuche¹⁷⁾ mit *Phosphorylchlorid* in Benzol oder mit *Polyphosphorsäure* liefern das Ausgangsmaterial zurück.

¹⁴⁾ Die Analysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium, Kronach, von Frau *I. Beetz* ausgeführt.

¹⁵⁾ Vgl. auch *T. Kametani*, *R. Yanase* und *S. Takano*, *Yakugaku Kenkyu* 37, 23 (1966), C. A. 65, 15320b (1966).

¹⁶⁾ *R. Child* und *F. L. Pyman*, *J. chem. Soc. [London]* 1929, 2010; Massenspektrum: M^+ 263 (37), 207 (3), 165 (11), 164 (100), 151 (53) und 149 (12); m^* 135.5 (164 \rightarrow 149).

¹⁷⁾ Entsprechend einer Vorschrift von *A. S. Bailey* und *R. Robinson*, *J. chem. Soc. [London]* 1950, 1375.

¹⁸⁾ Vgl. *Beilstein*, Bd. 21, S. 605 und Bd. 21, II, S. 442, Springer Verlag, Berlin.

Versuche mit Glutaconsäure

a) 320 mg *Glutaconsäure*¹⁹⁾ und 420 mg *Homoveratrylamin* werden in 25 ccm Xylol 10 Stdn. unter N₂ am Wasserabscheider erhitzt; die Lösung wird mit 2*n* Na₂CO₃ und Wasser gewaschen, abgedampft und der teerige Rückstand nach Lösen in Chloroform über Florisil filtriert; durch Kristallisation aus Äther/Petroläther wird ein Stoff vom Schmp. 76° erhalten.

C₁₄H₁₉NO₃ (249.3) Ber. C 67.44 H 7.68 N 5.62 Gef. C 67.53 H 7.62 N 5.59

IR: 3295 (NH), 1665 (C=C, konj.), 1622 und 1540 (Amid I und II) und 1590/1513/cm (Aromat).

UV: λ_{max} 277 (3.37), λ_{min} 260 (3.15) und λ_{Sch.} 232 (4.07).

Massenspektrum: M⁺ 249 (20), 165 (31), 164 (100), 151 (69), 149 (23) und 69 (54); m* 135.5 (164 → 149).

Die Verbindung stimmt mit *Crotonsäure-homoveratrylamid* nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum überein.

*Crotonsäure-homoveratrylamid*²⁰⁾: 0.86 g *Crotonsäure* (10 mMol) und 1.81 g *Homoveratrylamin* (10 mMol) werden in 30 ccm Toluol 12 Stdn. am Wasserabscheider erhitzt. Destillation bei 150° (Badtemp.)/0.1 Torr, aus Äther, Schmp. 76°.

NMR: Aromat. H 6.80/6.77 (3H, m), darunter olefin. H 7.05–6.55 (1H, m), olefin. H 6.0 bis 5.5 (1H, m), darunter NHCO (1H, breit, austauschbar mit D₂O), CH₂NCO 3.5 (2H, t, J = 7 Hz), ArCH₂ 2.79 (2H, t, J = 7 Hz) und CH₃ 1.88 und 1.77 (3H, dd, J = 1.5 Hz).

b) 130 mg *Glutaconsäure* werden als Suspension in 15 ccm Toluol unter Rückfluß und Einleiten von N₂ am Wasserabscheider erhitzt. In die siedende Lösung läßt man 220 mg *Homoveratrylamin* in 10 ccm Toluol innerhalb von 4 Stdn. einfließen. Die tiefgefärbte Lösung wird alkalisch und sauer ausgeschüttelt und der blaue Neutralteil an Kieselgel (Benzol/1% Methanol) chromatographiert: mehrere Zonen blau-violetter Farbstoffe, deren Mengen zu weiterer Untersuchung nicht ausreichen.

*9.10-Dimethoxy-6.7-dihydro-4H-benzo[a]chinolizin-on-(4)*⁹⁾ (15): 1.0 g *N-Homoveratrylglutarimid* (14) und 4 ccm *Phosphorylchlorid* werden in 10 ccm Xylol 10 Stdn. auf 160–170° erhitzt. Man verdünnt mit Petroläther, schüttelt mit 2*n* HCl aus, neutralisiert die wäfr. Lösung mit 2*n* NaOH und schüttelt erneut mit Chloroform aus. Durch Chromatographieren des Rohproduktes (ca. 0.2 g) an Al₂O₃ nach *Brockmann* (Benzol/1% Methanol) werden blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 167° (Lit.⁹⁾: 172–173° erhalten.

C₁₅H₁₅NO₃ (257.3) Ber. C 70.02 H 5.88 N 5.44 Gef. C 70.04 H 6.05 N 5.48

IR: 1650/cm (α-Pyridon).

UV: λ_{max} 263.5 (3.56) und 349 (4.26).

NMR: 2-H 7.40 (1H, q), 11-H 7.17 (1H, s), 8-H 6.75 (1H, s), 1-H 6.60 (1H, d), 3-H 6.46 (1H, q), CH₂N 4.25 (2H, t), 2 CH₃O 3.92 (6H, s) und CH₂Ar 2.88 (2H, t).

6-Acetoxy-3.4-trimethylen-α-pyron (10): 2.90 g *Cyclopenten-(1)-carbonsäure-(1)-essigsäure-(2)* (11)⁶⁾ werden mit 8 ccm *Acetanhydrid* 1/2 Stde. auf 140° erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. bleibt ein kristalliner Rückstand, der mit einem in Äther löslichen blauen Farbstoff vermischt ist. Man trennt durch Sublimation bei 135–140°/1 Torr und kristallisiert das farblose Sublimat aus Benzol um, Nadeln vom Schmp. 167°²¹⁾.

¹⁹⁾ Ch. *Grundmann*, Ber. dtsh. chem. Ges. **70**, 1148 (1937).

²⁰⁾ Vgl. H. T. *Openshaw* und H. C. S. *Wood*, J. chem. Soc. [London] **1952**, 391.

²¹⁾ Vgl. Anmerkung⁷⁾.

IR: Starke Banden bei 1755 und 1650, mittelstarke bei 1645 und 1570/cm.

UV: λ_{\max} 316.5 (3.92) und λ_{\min} 233 (2.59).

NMR: 5-H 7.35 (1H, s), CH_3CO 2.5 (3H, s), $\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2$ 3.2–2.5 (4H, m) und CH_2 2.4–1.8 (2H, m).

Massenspektrum: M^+ 194 (61), 176 (55), 152 (37), 134 (91), 106 (27), 79 (36), 78 (100) und 77 (43).

6-Acetoxy-1-[β -(3,4-dimethoxy-phenyl)-äthyl]-3,4-trimethylen- α -pyridon (**13**): 148 mg **10** werden mit 174 mg *Homoveratrylamin* unter N_2 im Ölbad auf 130° erhitzt. Nach 15 Min. erstarrt die Mischung unter Nebelbildung und wird noch 20 Min. bei 100° erhitzt. Nach Abkühlen vermischt man mit 3 ccm Acetylchlorid und erhitzt erneut bis 130° , insgesamt 40 Min. Eine Lösung des Rohproduktes in Benzol scheidet beim Einengen Kristalle ab, Schmp. 185° ; Ausb. 32 mg.

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ (357.4) Ber. C 67.21 H 6.49 N 3.92 Gef. C 66.76 H 6.48 N 3.92

IR: Starke Banden bei 1705 und 1595, mittelstarke bei 1675 und 1565/cm.

UV: λ_{Sch} 226 (4.10), λ_{\max} 283 (3.56) und 355 (4.42); λ_{\min} 263 (2.41) und 293 (3.40).

Massenspektrum: M^+ 357 (75), 206 (100), 178 (35), 176 (25), 165 (29), 164 (95), 151 (59), 149 (17) und 77 (24).

Cyclopenten-(1)-carbonsäure-(1)-essigsäure-(2)-anhydrid (**12**): 550 mg Cyclopenten-(1)-carbonsäure-(1)-essigsäure-(2) (**11**)⁶⁾ und 1 ccm Acetylchlorid werden im Ölbad in $1\frac{1}{2}$ Stdn. langsam von 50 auf 100° erhitzt und dann noch $\frac{1}{2}$ Stde. bei dieser Temp. belassen. Man dampft das Acetylchlorid ab, destilliert bei $80-85^\circ/12$ Torr und kristallisiert aus Äther, Schmp. 40° ; Ausb. 120 mg (24%).

$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3$ (152.2) Ber. C 63.15 H 5.30 Gef. C 63.47 H 5.31

IR: 1790 und 1740/cm (Anhydrid).

NMR: $\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ 3.55 (2H, s), $\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2$ 2.70 (4H, t) und CH_2 2.20 (2H, m).

α,β -Trimethylen-*N*-homoveratryl-glutarimid (**17**): 900 mg rohes Cyclopentan-carbonsäure-(1)-essigsäure-(2)-anhydrid²²⁾ (**16**, IR 1825 und 1775/cm) und 1.08 g *Homoveratrylamin* werden unter N_2 im Ölbad 2 Stdn. auf 130° erhitzt; man fügt 5 ccm Acetylchlorid hinzu und hält die Temp. weitere $1\frac{1}{2}$ Stdn. auf 130° . Das überschüss. Acetylchlorid wird i. Vak. abgedampft, der Rückstand in Benzol aufgenommen, die Lösung mit verd. Säure, verd. Alkali und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und mit Tierkohle entfärbt. Nach Abdampfen des Benzols kristallisiert der Rückstand aus Äthanol, Schmp. 136° ; Ausb. 1.40 g (74%).

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (315.4) Ber. C 68.12 H 7.30 N 4.41 Gef. C 68.06 H 7.48 N 4.30

IR: 1730 und 1680/cm (Glutarimid).

Massenspektrum: M^+ 317 (35), 165 (16), 164 (100), 151 (17) und 149 (8); m^* 135.5 (164 \rightarrow 149).

9,10-Dimethoxy-2,3-trimethylen-6,7-dihydro-4H-benzo[*a*]chinolizin-on-(4) (**18**): 1.10 g **17** werden in 4 ccm Phosphorylchlorid und 16 ccm absol. Xylol 10 Stdn. auf 170° erhitzt. Man arbeitet auf, wie bei der Darstellung von **15** beschrieben, und erhält nach Chromatographieren und fraktionierter Kristallisation blaßgelbe Nadelchen vom Schmp. 173° ; Ausb. 40 mg (4%).

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (297.4) Ber. C 72.71 H 6.44 N 4.71 Gef. C 72.72 H 6.48 N 4.72

²²⁾ R. P. Linstead und F. M. Meade, J. chem. Soc. [London] 1934, 935.

IR: 1650/cm (α -Pyridon).

UV: λ_{\max} 267 (3.83) und 343 (4.26).

NMR: 11-H 7.17 (1H, s), 8-H 6.75 (1H, s), 1-H 6.60 (1H, s), CH_2N 4.28 (2H, t), 2 CH_3O 3.95 (6H, s), ArCH_2 und $\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2$ 2.90 (6H, t) und CH_2 2.15 (2H, m).

Cyclopentanon-(1)-carbonsäure-(2)-äthylenacetal (22): 31.20 g *Cyclopentanon-(1)-carbonsäure-(2)-äthylester* und 16.0 g *Äthylenglykol* werden in 80 ccm Benzol mit 0.2 g *p*-Toluolsulfonsäure 24 Stdn. am Wasserabscheider erhitzt, bis die Eisen(III)-chlorid-Reaktion negativ ist. Man wäscht mit verd. Natriumcarbonatlösung, dampft das Benzol ab und verseift den Rückstand in 40 ccm Äthanol mit einer Lösung aus 15.0 g Kaliumhydroxid und 40 ccm Wasser 3 Stdn. auf dem Wasserbad. Nach Abdampfen des Äthanol wird einmal ausgeäthert und die alkalische Lösung unter starker Außenkühlung mit Aceton/Trockeneis mit einer Mischung von 13.15 g konz. Schwefelsäure in 40 ccm Wasser versetzt und dann sofort erschöpfend ausgeäthert. Aus der getrockneten und eingeengten äther. Lösung scheiden sich Kristalle ab, die aus Äther/Petroläther umkristallisiert werden, Schmp. 83°; Ausb. 21.1 g (61 %).

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_4$ (172.2) Ber. C 55.80 H 7.03 Gef. C 55.80 H 7.00

IR: 3500–2400 (CO_2H), 1710 (CO_2H), 1240, 1135, 1105 und 955/cm (Acetal).

NMR: CO_2H 10.65 (1H, s, austauschbar mit D_2O), $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 4.0 (4H, m), CHCO_2 2.9 (1H, m) und CH_2 2.2–1.6 (6H, m).

N-[β -(3,4-Dimethoxy-phenyl)-äthyl]-cyclopentanon-(1)-carbonsäure-(2)-amid-äthylenacetal (23): 6.35 g (35 mMol) *Homoveratrylamin* und 6.0 g (35 mMol) **22** werden in 80 ccm Xylol 24 Stdn. am Wasserabscheider erhitzt. Die dunkelgefärbte Lösung wird i. Vak. abgedampft und der Rückstand bei 180° (Badtemp.)/0.03 Torr destilliert: hellgelbes Öl, aus Äther kristallisierend, Schmp. 73–75°, Ausb. 7.1 g (74 %).

$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ (335.4) Ber. C 64.46 H 7.51 N 4.18 Gef. C 64.35 H 7.44 N 4.34

IR: 3300 (NH), 1645 und 1555 (Amid I und II), 1590 und 1515 (Aromat), 1160, 1025 und 955/cm (Acetal).

NMR: Aromat. H 6.80 (3H, s breit), CONH 6.0 (1H, m, mit D_2O austauschbar), CH_3O 3.89 (6H, s), $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 3.78 (4H, m), NCH_2 3.52 (2H, m), ArCH_2 und CHCO 2.9–2.5 (3H, m) und Restprotonen 2.1–1.6 (6H, m).

Massenspektrum: M^+ 335 (4), 236 (1), 165 (16), 164 (100), 155 (10), 151 (5), 149 (3), 99 (3), 98 (4) und 55 (8); m^* 135.5 (164 \rightarrow 149).

Als Nebenprodukt von **23** wurde bei einem Ansatz eine in Äther schwerer lösliche Verbindung vom Schmp. 164° gefunden.

IR: 3305 (NH), 1630 und 1540 (Amid I und II), 1603, 1590 und 1512 (Aromat), ferner starke Banden bei 1260, 1230, 1140 und 1023/cm.

NMR: 6.77 (6H, m), 5.82 (2H, breit, austauschbar mit D_2O), 3.88 (12H, s); es folgen Multipletts mit jeweils 4H zentriert bei 3.50, 2.80, 2.14 und 1.62.

Massenspektrum: M^+ 472 (2.5), 308 (10), 292 (6), 165 (30), 164 (100), 151 (12), 150 (3), 149 (3.5) und 55 (4); m^* 200.5 (472 \rightarrow 308) und m^* 135.5 (164 \rightarrow 149).

Das Nebenprodukt stimmt nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit einer authent. Probe von *Adipinsäure-bis-homoveratrylamid*²³⁾ überein.

²³⁾ M. R. Amin, W. H. Linell und K. L. Sharp, J. Pharmacy Pharmacol. **9**, 588 (1957), C. A. **52**, 9133e (1958).

6.7-Dimethoxy-1-[2-hydroxy-cyclopenten-(1)-yl]-3.4-dihydro-isochinolin (**24**): 1.40 g **23** werden in 40 ccm absol. Toluol mit 10 ccm *Phosphorylchlorid* 4 Stdn. auf 110° erhitzt. Unter Eiskühlung wird mit 40 ccm 2*n* HCl versetzt und 12 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt. Man wäscht die Toluolschicht einmal mit verd. Salzsäure, neutralisiert die vereinigten wäßr. Auszüge mit 6*n* NaOH und schüttelt mit Chloroform aus. Der Rückstand der Chloroformlösung wird an Kieselgel (Methylenchlorid/10% Aceton) chromatographiert: aus Äther gelbe Kristalle vom Schmp. 108–109°; Ausb. 690 mg (61%).

$C_{16}H_{19}NO_3$ (273.3) Ber. C 70.31 H 7.01 N 5.13 Gef. C 70.36 H 6.97 N 5.09

IR: Es fehlen OH- oder NH-Banden und ebenso fehlt die C=O-Bande für ein Fünfringketon. Das Spektrum zeigt breite Bandenschmelzungen zwischen 1620–1540, 1480–1420 und 1280–1275/cm; ferner starke Einzelbanden bei 1508, 1398, 1330, 1130, 1053 und 793/cm.

UV (n-Hexan): λ_{max} 229 (4.29), 235.5 (4.27), 282 (3.92), 317 (3.86) und 370 (4.20); λ_{min} 232.5 (4.23), 247 (3.43), 293 (3.69) und 324 (3.82).

NMR: Chelat 11.30 (1H, breit, austauschbar mit D₂O), 8-H 7.28 (1H, s), 5-H 6.74 (1H, s), CH₃O 3.94 und 3.90 (je 3H, s); es folgen Multipletts zentriert bei 3.39 (2H), 2.89 (4H), 2.37 (2H) und 1.91 (2H).

Massenspektrum (*m/e* ab 10%): M⁺ 273 (49), 272 (32), 230 (10), 202 (11), 105 (100), 85 (37), 83 (58), 77 (25), 44 (40) und 40 (30).

5-[β-(3.4-Dimethoxy-phenyl)-äthylimino]-6.7-trimethylen-2.3-dihydro-5H-1.4-dioxepin (**27**): 670 mg **23** werden mit 2 ccm *Phosphorylchlorid* in 20 ccm absol. Benzol 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Man dampft das Benzol i. Vak. ab, versetzt den Rückstand mit 10 ccm 5*n* HCl und rührt 1/2 Stde. Es wird dann mit festem Natriumcarbonat neutralisiert, ausgeäthert und das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert (Chloroform/2% Methanol). Die schneller laufende Substanz ist gelb und übereinstimmend mit **24**, eine langsamer laufende Substanz ist farblos und kristallisiert aus Äther in Nadeln vom Schmp. 93–94°; die Ausb. ist gering.

$C_{18}H_{23}NO_4$ (317.4) Ber. N 4.41 Gef. N 4.36

IR: 1630 (C=N, konj.), 1600 (C=C, konj.), 1588 und 1515 (Aromat); ferner starke Banden bei 1455, 1410, 1363, 1313, 1258, 1233, 1153, 1136, 1114 und 1025/cm.

UV: λ_{max} 229 (3.93), 282 (4.31) und 368.5 (2.76); λ_{min} 220 (3.90), 245 (3.46) und 333 (2.53).

NMR: Aromat. H 6.82 (3H, s), OCH₂CH₂O 4.28 (4H, s), 2 CH₃O 3.89 (6H, s); Multipletts CH₂N 3.7–3.35 (2H), ArCH₂ und C=CCH₂ 2.95–2.35 (6H) und CH₂ 2.1–1.6 (2H).

Massenspektrum: M⁺ 317 (im Zählspektrum eindeutig, im Meßspektrum < 0.1), 179 (1), 166 (35) C₉H₁₂NO₂, 165 (1), 164 (4), 152 (10), 151 (100) C₉H₁₁O₂, 149 (2), 135 (9), 122 (57) C₇H₈NO, 109 (35) C₆H₇NO und 107 (32) C₆H₅NO.

cis- und *trans*-6.7-Dimethoxy-1-[2-oxo-cyclopentyliden]-2-acetyl-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (**26/25**): 630 mg **24** werden in 30 ccm absol. Pyridin mit 4 ccm *Acetanhydrid* 4 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt und über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Das Pyridin und überschüss. *Acetanhydrid* werden i. Vak. abgedampft; der in Chloroform gelöste Rückstand wird mit 2*n* H₂SO₄, 2*n* Na₂CO₃ und Wasser gewaschen und wie üblich aufgearbeitet. Man chromatographiert das Rohprodukt an Kieselgel (Methylenchlorid/10% Aceton) und isoliert ein schwach gelbes Öl, das i. Hochvak. bei 40° getrocknet wird; Ausb. 630 mg (86%). Während das Dünnschichtchromatogramm nur einen Fleck zeigt, liegt nach dem NMR-Spektrum ein Gemisch vor.

NMR: *cis*-**26**: 8-H 7.05 (s), 5-H 6.74 (s), CH₃O 3.93 (s) und CH₃CO 2.08 (s).

trans-**25**: 8-H 7.81 (s, breit), 5-H 6.68 (s), CH₃O 3.99 und 3.90 (s, s) und CH₃CO 2.11 (s).

Aus der Integration der NMR-Signale ergibt sich ein Verhältnis **26**: **25** = 3 : 1.

IR (CHCl₃): 1705 (C=O, konj.), 1650 (Amid), 1585 und 1500/cm (Aromat).

UV: λ_{\max} 252 (3.99), 304 (3.97) und 338 (3.99); λ_{\min} 236 (3.92), 271 (3.71) und 319 (3.91).

9.10-Dimethoxy-1.2-trimethylen-6.7-dihydro-4H-benzo[a]chinolizin-on-(4) (**3**): Eine Lösung von 490 mg **26/25** in 20 ccm absol. *tert.*-Butylalkohol wird mit einer Lösung von 740 mg *Kalium* in 30 ccm absol. *tert.*-Butylalkohol versetzt und die Mischung 7 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird abgedampft, der Rückstand in Benzol gelöst und die Lösung mit Wasser neutral gewaschen. Nach Chromatographieren an Kieselgel (Methylenchlorid/10% Aceton) fällt ein Produkt an, das aus Methylenchlorid/Äther in blaßgelben Nadeln vom Schmp. 174° kristallisiert. Die Kristalle stimmen nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit dem Abbauprodukt **3**²⁾ aus der *Wolff-Kishner*-Reduktion von **1** überein; Ausb. 252 mg (55%).

[65/72]